

МИНЕСТЕРСТВО ВЫСШЕГО СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

МИНЕСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616.155.294.

АХМЕДОВОЙ ГУЛБАХОР КАХХОРОВНА

Тромбоцитопатии у беременных с преэклампсией и их  
коррекция

5А-510101-Акушерство-гинекология

Диссертация на соискание степени магистра

Научный руководитель:

д.м.н. доцент Асранкулова Д.Б.

Андижан - 2015

**MINISTRY OF HIGHER AND SECONDARY SPECIAL EDUCATION OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN**

**Ministerstva Health of Uzbekistan**

**Andijan State Medical Institute**

**Faculty: Medicine**

**Master students: Akhmedov G.K.**

**Department: Department of Obstetrics and  
Gynecology**

**Supervisor: t. f. n. Associate Professor: Asrankulova D.B.**

**Year of study: 2012 - 2015**

**Spetsialnost: Obstetrics and Gynecology**

**SUMMARY For his master's thesis**

**The urgency of the problem.**

In the structure of maternal mortality in our Republic is one of the first places occupied by obstetric hemorrhage, the second - pre-eclampsia (PE), and the third - extragenital diseases. It should be borne in mind that nearly 80% of cases, bleeding is the result of pre-eclampsia and from a scientific point of view may well be argued that I and II space on the right for pre-eclampsia should be, therefore, this pathology is an urgent problem as a scientific and practical obstetrics (Bone, R., 1995).

It should be emphasized that according to the literature, the frequency of combined forms of preeclampsia increases. So, MA Repin (2000)

It found that on average, each of the women who died of preeclampsia found at least 2 systemic diseases (cardiovascular, endocrine and other systems), which during his lifetime were often not identified.

The causes of PE are multifactorial, complex and not fully understood. However, according to modern concepts, the leading role belongs to endothelial damage, changes in platelet function, changes in lipid metabolism, as well as

immunological and genetic factors. According to, many studies have shown that the predominant number of pregnant women with pre-eclampsia there is a marked hypercoagulation with development of DIC. The study of the functional properties of platelets in pregnant women with PE showed that changes adhesively-aggregation properties of blood platelets precedes involvement procoagulant hemostasis in the development of DIC syndrome (Makatsaria AD 2001, Repin, MA, 2005).

So far, the Republic did not conduct a comprehensive study platelet hemostasis at such severe disease as pre-eclampsia. However, such research would look to new positions on the pathogenesis of pre-eclampsia and its complications.

Today proved a role in the pathogenesis of disorders hemocoagulation PE [6, 78]. However, many aspects of the development and progression of PE in pregnancy is still far from being resolved. It is found that for pregnant PE develops activation of platelets, which not only leads to disseminated intravascular aggregation and their damage vessel walls, but also inevitably lead to activation of blood coagulation and the development of disseminated intravascular blood [45, 67]. To address these violations in the treatment of these patients used low doses of heparin, antiplatelet agents, antioxidant vitamin E, fresh frozen plasma (Lopatkin NA, 1997; AL Mishchenko, 1999; Lychev VG, 2003). The use of these drugs leads to correction of disturbances in the hemostatic system. The frequency of complications thrombohemorrhagic decreased by 2-3 times.

However, in some cases, this therapy does not provide a sufficient corrective effect, which is probably due to the high heparinorezistentnostyu plasma in patients with DIC (Bick BL, 1985; Kuznik BI 1991; Makatsaria AD, 1997 ; Nishanova DF, 2000). The accumulated data so far suggest that this condition is caused by a sharp increase in the content of acute phase proteins (BOP), part of which has a high affinity to heparin and inhibits its interaction with antithrombin III (AT-III) (Barkagan ZS 1982 ; Makatsaria AD 2001; Lychev VG, 2003). To overcome the effect of BOP manage only temporary sharp increase in the dose

of heparin, however, is fraught with the danger of bleeding, and secondary depression AT-III (ZD Fedorova, 1993).

In recent years, a new concept that in many disease states pregnancy - with anemia, renal diseases, preeclampsia, PONRP by activating proteolysis in the body are formed in a significant amount of the membrane-active endogenous toxins - peptides with a molecular weight of 300-5000 A, the so-called middle molecules (SMP) (Vetrov VV, 2002; Vetchinnikov O. et al., 2002; Elyutin 2002; Cline M., 2000; Oleszczuk J. et al., 2000). They destroy the blood cells with subsequent release of activators of coagulation, leading to the development of DIC. The literature devoted to the study of the role of SMEs in the pathogenesis and development of thrombocytopathy geparinorezistentnosti, making treatment ineffective DIC syndrome, inadequate (Bakhramov M., 2007).

### **Objective.**

The study of platelet hemostasis and definition of their role in the development of pre-eclampsia thrombohemorrhagic complications and their prevention.

### **Research Objectives**

1. Identify the frequency of bleeding, which developed against the backdrop of pre-eclampsia according to a retrospective analysis of births in Andijan region for 2012-2013.
2. Identify the features of the functional activity of platelets in pregnancy complicated by pre-eclampsia.
3. Develop methods for preventing the development of thrombohemorrhagic complications in pregnancy complicated by pre-eclampsia.

### **The object and subject of study**

4. A retrospective analysis of 112 stories of childbirth, pregnancy is complicated by PE.
5. The prospective study is based on analysis of data obtained by monitoring, inspection, management of pregnancy and childbirth in 25 women with preeclampsia mild II and

6. III trimesters of pregnancy.

### **Research methods**

7. To assess the state of women carried out: a careful collection and analysis of anamnesis, a general examination, gynecological and obstetric study when indicated - expert advice (rheumatology, cardiology, vascular surgery, and others.). Patients admitted to the hospital, underwent the following clinical and laboratory tests: complete blood count, urinalysis, urine on Nechiporenko. In addition, blood biochemistry were determined: total protein, bilirubin, urea, creatinine, enzymes (ALT)

hemostasis. Studied blood on toxoplasmosis, brucellosis, syphilis, HIV, hepatitis B and C.

8. All pregnant women underwent ultrasound of the kidneys and liver, ECG.

9. Dynamic Cardiotocographic study (CTG) was performed using fetal biomonitor TDC 9141 (GDR) to all pregnant women after 32 weeks of gestation. In the analysis of the CTG was used for point scoring ES Gaultier - used method of calculation proposed by V. Demidov (1982).

10. Investigation of the platelet, procoagulant and fibrinolytic links of hemostasis and evaluation were conducted in the dynamics of observation, counting the number of platelets produced by Fonio. Determination of activated plasma recalcification time (ATS) conducted by Bergerhota, Roka (1980), the concentration of fibrinogen Rutberg (1961), prothrombin index (PTI) for Quick (1966), the ethanol test Godal, Abilgar (1988), protamine sulfate - by Niluwia-rovvskit (1989), Hageman kallekrein-dependent fibrinolysis by Eremin and Arkhipov (1981). For the overall evaluation process of blood coagulation, re-tractions, fibrinolysis was performed thromboelastography rekaltsinirovannoy blood (TEG) on thromboelastography «Hetlige» (Germany), with an estimate of the parameters «r», «k», «ma», etc.

### **Scientific novelty.**

A new approach for the prevention of obstetric hemorrhage in the pre-eclampsia with low molecular weight heparin Clexane, promotes the normalization of platelet function, the elimination of thrombophilic states geparinoresistentnosti.

The scientific and practical significance of the study results.

As a result of the implementation of the principles we have developed management of women with PE it will be reduced rates of obstetric hemorrhage, which will reduce maternal morbidity and mortality of women and reduce their disability as a result of the conservation of the main reproductive organ - uterus.

Volume and structure of the work

The work is presented on 73 pages of typewritten text, consists of an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations, list of references, including 53 domestic and 22 foreign publications. The work contains 8 figures and 7 tables.

**Supervisor: t.f.n. Associate Professor:**

**Asrankulova D.B.**

**Master students:**

**Akhmedov G.K.**

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТОН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**Факультет: Лечебное дело**

**Студенты магистратуры: Ахмедова Г. К.**

**Кафедра: Кафедры акушерства и  
гинекологии**

**Научный руководитель: т. ф.н. доцент: Асранкулова Д. Б.**

**Год обучения: 2012 - 2015**

**Специальность: акушерства и гинекологии**

**АННОТАЦИЯ К МАГИСТЕРСКОЙ ДИССЕРТАЦИЯ**

**Актуальность проблемы.**

В структуре материнской смертности в нашей Республике одно из первых мест занимают акушерские кровотечения, на втором – преэклампсия (ПЭ), а на третьем - экстрагенитальные заболевания. При этом следует учитывать, что почти в 80% случаях кровотечения являются следствием преэклампсии и с научной точки зрения можно обоснованно утверждать, что I и II места по праву должны быть за преэклампсией, следовательно, эта патология является актуальной проблемой как научного, так и практического акушерства (Боун Р., 1995).

Следует особо подчеркнуть, что согласно данным литературы, частота сочетанных форм преэклампсии растет. Так, М. А. Репина (2000) установила, что в среднем у каждой из погибших от гестоза женщин обнаружено

не менее 2 соматических заболеваний (сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем), которые при жизни зачастую оставались не выявленными.

Причины развития ПЭ многофакторны, сложны и до конца не изучены. Вместе с тем, согласно современным представлениям, ведущая роль принадлежит эндотелиальным повреждениям, изменениям функций тромбоцитов, изменениям метаболизма липидов, а также иммунологическим и генетическим факторам. Согласно, многих исследований, у преобладающего числа беременных с преэклампсией имеет место выраженная гиперкоагуляция с развитием ДВС-синдрома. Изучение функциональных свойств тромбоцитов беременных с ПЭ показало, что изменения адгезивно-агрегационных свойств кровяных пластинок предшествует вовлечению прокоагулянтного звена системы гемостаза в процесс развития синдрома ДВС (Макацария А.Д., 2001; Репина М.А., 2005).

До настоящего времени в Республике не проводились комплексные исследования тромбоцитарного звена гемостаза при такой тяжелой патологии как преэклампсия. Однако проведение таких исследований позволило бы с новых позиций взглянуть на патогенез преэклампсии и её осложнения.

Ныне доказана определенная роль гемокоагуляционных нарушений в патогенезе ПЭ [6, 78]. Однако многие аспекты развития и прогрессирования ПЭ при беременности до сих пор еще далеки от разрешения. Установлено, что при ПЭ у беременных развивается активация кровяных пластинок, что приводит не только к диссеминированной внутрисосудистой агрегации их и к повреждению стенок сосуда, но и неизбежно к активации свертывания крови и развитию ДВС-крови [45, 67]. Для устранения этих нарушений в комплексной терапии таких больных применяются малые дозы гепарина, антиагреганты, антиоксидант витамина Е, свежзамороженная плазма (Н.А. Лопаткин, 1997; А.Л. Мищенко, 1999; Лычев В.Г., 2003). Применение этих препаратов приводило к коррекции нарушений в системе

гемостаза. При этом частота тромбгеморрагических осложнений сократилась в 2-3 раза.

Однако, в ряде случаев, данная терапия не дает достаточного корригирующего эффекта, что, вероятно, связано с высокой гепаринорезистентностью плазмы у больных с ДВС-синдромом (Vick B. L., 1985; Кузник Б. И., 1991; Макацария А. Д., 1997; Нишанова Д. Ф., 2000). Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что это состояние обусловлено резким возрастанием содержания белков острой фазы (БОФ), часть из которых обладает высоким сродством к гепарину и препятствует взаимодействию его с антитромбином III (АТ-III) (Баркаган З. С., 1982; Макацария А. Д., 2001; Лычев В. Г., 2003). Преодолеть действие БОФ удастся временно лишь резким увеличением дозы вводимого гепарина, однако, это чревато опасностью развития кровотечений и вторичной депрессии АТ-III (Федорова З. Д., 1993).

В последние годы появилась новая концепция о том, что при многих патологических состояниях беременности - при анемиях, почечных заболеваниях, преэклампсии, ПОНРП в результате активации протеолиза в организме образуются в значительном количестве мембрано-активные эндогенные токсины - пептиды с молекулярной массой 300-5000 Д, так называемые среднемолекулярные пептиды (СМП) (Ветров В. В., 2002; Ветчинников О. Н. с соавт., 2002; Елютин, 2002; Cline M., 2000; Oleszczuk J. et al., 2000). Они разрушают форменные элементы крови с последующим выходом активаторов коагуляции, приводящих к развитию ДВС-синдрома. Литературы посвященной изучению роли СМП в патогенезе развития тромбозитопатии и гепаринорезистентности, делающим лечение синдромов ДВС неэффективным, недостаточно (Бахрамова М. М., 2007).

### **Цель работы.**

Изучение тромбоцитарного звена системы гемостаза и определение их роли в развитии тромбгеморрагических осложнений при преэклампсии и их профилактика.

### **Задачи исследования**

1. Выявить частоту кровотечений, развившихся на фоне преэклампсии по данным ретроспективного анализа родов по Андижанской области за 2012-2013 гг.

2. Выявить особенности функциональной активности тромбоцитов при беременности, осложнившейся преэклампсией.

3. Разработать методы профилактики развития тромбогеморрагических осложнений при беременности, осложненной развитием преэклампсии.

### **Объект и предмет исследования**

4. Проведен ретроспективный анализ 112 историй родов, беременность которых осложнилась ПЭ.

5. Проспективное исследование основано на анализе данных, полученных при наблюдении, обследовании, ведении беременности и родов у 25 женщин с преэклампсией легкой степени во II и

6. III триместрах беременности.

### **Методы исследования**

7. Для оценки состояния женщин проводились: тщательный сбор и анализ анамнестических данных, общий осмотр, гинекологическое и акушерское исследование, при наличии показаний – консультации специалистов (ревматолога, кардиолога, сосудистого хирурга и др.). Пациентки, поступившие в стационар, прошли следующие клинико-лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко. Кроме того, определялись биохимические показатели крови: общий белок, билирубин, мочевины, креатинин, ферменты (АлТ), показатели гемостаза. Исследована кровь на токсоплазмоз, бруцеллез, сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С.

8. Всем беременным проводили ультразвуковое исследование почек и печени, ЭКГ.

9. Динамическое кардиотокографическое исследование (КТГ) проводилось с помощью фетального биомонитора ВМТ 9141(ГДР) всем беременным после 32 недель гестации. При анализе КТГ использовали бальную оценку по Е.С. Готье - применяли методику расчета, предложенную В. Н. Демидовым (1982).

10. Исследование состояния тромбоцитарного, прокоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза и их оценка проводились в динамике наблюдения, подсчёт количества тромбоцитов производилось по Фонио. Определение активированного времени рекальцификации плазмы (АВР) проводилось по Bergerhota, Roka (1980), концентрация фибриногена по Рутбергу (1961), протромбинового индекса (ПТИ) по Quick (1966), этаноловый тест по Godal, Abilgar (1988), протамина-сульфатный - по Niluwiarovvskit (1989), Хагеман-каллекреин зависимый фибринолиз по Ерёмину и Архипову (1981). Для суммарной оценки процессов свертывания крови, ретракции, фибринолиза проводилась тромбоэластография рекальцинированной крови (ТЭГ) на тромбоэластографе «Hetlige» (Германия) с оценкой параметров «r», «k», «ma» и т.п.

#### **Научная новизна.**

Использован новый подход по предупреждению акушерских кровотечений на фоне преэклампсии с использованием низкомолекулярного гепарина Клексана, способствующий нормализации функции тромбоцитов, ликвидации тромбофилических состояний, гепаринорезистентности.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

В результате внедрения разработанных нами принципов ведения женщин с ПЭ будет сокращена частота акушерских кровотечений, что позволит снизить материнскую заболеваемость и смертность женщин, а также уменьшить инвалидизацию их в результате сохранения основного репродуктивного органа - матки.

## **Объем и структура работы**

Работа изложена на 73 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 53 отечественных и 22 зарубежных публикаций. Работа содержит 8 рисунков и 7 таблиц.

## **Обобщенные выводы и предложения**

1. Выявленная при преэклампсии активация клеточного компонента системы гемостаза приводит к развитию тромбоцитопатии, коагулопатии и прогрессированию неспецифического синдрома ДВС-крови.

2. Применение НМГ в комплексной терапии беременных с преэклампсией, устраняет гепаринорезистентность и дисфункцию тромбоцитов, способствует увеличению содержания АТ III в плазме крови и аутоплазме, предупреждая тромбгеморрагические осложнения в родах.

**Научный руководитель т. ф.н. доцент:**

**Асранкулова Д. Б.**

**Студенты магистратуры:**

**Ахмедова Г. К.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ:

Аннотация (английский)	2
Аннотация (русский)	7
Оглавление	13
Список сокращений	15
Введение	16
ГЛАВА 1. ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ТРОМБОЦИТОПАТИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯХ	21
1.1. Функциональные особенности тромбоцитов при физиологическом течении и осложненной преэклампсией беременности	29
1.2. Характеристика системы гемостаза и патологические основы ее нарушения	32
1.3. Основные акушерские причины и механизмы развития ДВС – синдрома	37
1.4. Современный подход к лечению ДВС-синдрома при преэклампсии	40
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Клиническая характеристика обследованных беременных	44
2.2. Методы исследования	44
2.2.1. Общеклинические методы исследования	44
2.2.2. Ультразвуковое исследование	44
2.2.3. Кардиотокографическое исследование	44
2.2.4. Исследование системы гемостаза	45
2.3. Статистическая обработка полученных данных	45
Глава 3.1. Акушерские кровотечения во время беременности и родов у женщин, страдающих преэклампсией (ретроспективный анализ)	47
3.2. Особенности течения беременности у женщин с преэклампсией	55
3.3. Тромбоцитопатии и тромбогеморрагические осложнения у беременных с преэклампсией	59

3.4. Функциональная активность тромбоцитов у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией	61
Глава 4.1. Эффективность патогенетической коррекции тромбоцитопатии и профилактика тромбгеморрагических осложнений у беременных с преэклампсией	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	73
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	84

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВР	- активированное время рекальцификации
АД	- артериальное давление
АДФ	- аденозиндифосфат
АЧТВ	- активированное частичное тромбиновое время
АТ	- антитромбин
БТП	- богатая тромбоцитами плазма
ВОЗ	- Всемирная Организация Здравоохранения
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИР	- индекс резистентности
ИТП	- индекс тромбодинамического потенциала
КТГ	- кардиотокографическое исследование
МНМ	- молекулы низкой массы
МСМ	- молекулы средней массы
НГ	- нефракционированный гепарин
НМГ	- низкомолекулярные гепарины
ОТП	- обедненная тромбоцитами плазма
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ОЦП	- объем циркулирующей плазмы
ПИ	- пульсационный индекс

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность проблемы.**

В структуре материнской смертности в нашей Республике одно из первых мест занимают акушерские кровотечения, на втором – преэклампсия (ПЭ), а на третьем - экстрагенитальные заболевания. При этом следует учитывать, что почти в 80% случаях кровотечения являются следствием преэклампсии и с научной точки зрения можно обоснованно утверждать, что I и II места по праву должны быть за преэклампсией, следовательно, эта патология является актуальной проблемой как научного, так и практического акушерства (Боун Р., 1995).

Следует особо подчеркнуть, что согласно данным литературы, частота сочетанных форм преэклампсии растет. Так, М. А. Репина (2000) установила, что в среднем у каждой из погибших от гестоза женщин обнаружено не менее 2 соматических заболеваний (сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем), которые при жизни зачастую оставались не выявленными.

Причины развития ПЭ многофакторны, сложны и до конца не изучены. Вместе с тем, согласно современным представлениям, ведущая роль принадлежит эндотелиальным повреждениям, изменениям функций тромбоцитов, изменениям метаболизма липидов, а также иммунологическим и генетическим факторам. Согласно, многих исследований, у преобладающего числа беременных с преэклампсией имеет место выраженная гиперкоагуляция с развитием ДВС-синдрома. Причины развития многофакторны, сложны и до конца не изучены. Вместе с тем, согласно современным представлениям, ведущая роль принадлежит эндотелиальным повреждениям, изменениям функций тромбоцитов, изменениям метаболизма липидов, а также иммунологическим и генетическим факторам.

Согласно, многих исследований, у преобладающего числа беременных с преэклампсией имеет место выраженная гиперкоагуляция с развитием ДВС-синдрома. Вместе с тем согласно изучение функциональных свойств

тромбоцитов беременных с ПЭ показало, что изменения адгезивно-агрегационных свойств кровяных пластинок предшествует вовлечению прокоагулянтного звена системы гемостаза в процесс развития синдрома ДВС (Макацария А.Д., 2001; Репина М.А., 2005).

До настоящего времени в Республике не проводились комплексные исследования тромбоцитарного звена гемостаза при такой тяжелой патологии как преэклампсия. Однако проведение таких исследований позволило бы с новых позиций взглянуть на патогенез преэклампсии и её осложнения.

Ныне доказана определенная роль гемокоагуляционных нарушений в патогенезе ПЭ [6, 78]. Однако многие аспекты развития и прогрессирования ПЭ при беременности до сих пор еще далеки от разрешения. Установлено, что при ПЭ у беременных развивается активация кровяных пластинок, что приводит не только к диссеминированной внутрисосудистой агрегации их и к повреждению стенок сосуда, но и неизбежно к активации свертывания крови и развитию ДВС-крови [45, 67]. Для устранения этих нарушений в комплексной терапии таких больных применяются малые дозы гепарина, антиагреганты, антиоксидант витамина Е, свежезамороженная плазма (Н.А. Лопаткин, 1997; А.Л. Мищенко, 1999; Лычев В.Г., 2003). Применение этих препаратов приводило к коррекции нарушений в системе гемостаза. При этом частота тромбогеморрагических осложнений сократилось в 2-3 раза.

Однако, в ряде случаев, данная терапия не дает достаточного корригирующего эффекта, что, вероятно, связано с высокой гепаринорезистентностью плазмы у больных с ДВС-синдромом (Vick В. L., 1985; Кузник Б. И., 1991; Макацария А. Д., 1997; Нишанова Д. Ф., 2000). Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что это состояние обусловлено резким возрастанием содержания белков острой фазы (БОФ), часть из которых обладает высоким сродством к гепарину и препятствует взаимодействию его с антитромбином III (АТ-III) (Баркаган З. С., 1982; Макацария А. Д., 2001; Лычев В. Г., 2003). Преодолеть действие БОФ уда-

ется временно лишь резким увеличением дозы вводимого гепарина, однако, это чревато опасностью развития кровотечений и вторичной депрессии АТ-III (Федорова З. Д., 1993).

В последние годы появилась новая концепция о том, что при многих патологических состояниях беременности - при анемиях, почечных заболеваниях, преэклампсии, ПОНРП в результате активации протеолиза в организме образуются в значительном количестве мембрано-активные эндогенные токсины - пептиды с молекулярной массой 300-5000 Д, так называемые среднемолекулярные пептиды (СМП) (Ветров В. В., 2002; Ветчинников О. Н. с соавт., 2002; Елютин, 2002; Cline M., 2000; Oleszczuk J. et al., 2000). Они разрушают форменные элементы крови с последующим выходом активаторов коагуляции, приводящих к развитию ДВС-синдрома. Литературы посвященной изучению роли СМП в патогенезе развития тромбocyтопатии и гепаринорезистентности, делающим лечение синдромов ДВС неэффективным, недостаточно (Бахрамова М. М., 2007).

#### **Объект и предмет исследования**

Проведен ретроспективный анализ 112 историй родов, беременность которых осложнилась ПЭ.

Проспективное исследование основано на анализе данных, полученных при наблюдении, обследовании, ведении беременности и родов у 25 женщин с преэклампсией легкой степени во II и III триместрах беременности.

**Цель исследования:** Изучение тромбоцитарного звена системы гемостаза и определение их роли в развитии тромбoгеморрагических осложнений при преэклампсии и их профилактика.

#### **Задачи:**

11. Выявить частоту кровотечений, развившихся на фоне преэклампсии по данным ретроспективного анализа родов по Андижанской области за 2012-2013 гг.

12. Выявить особенности функциональной активности тромбоцитов

при беременности, осложнившейся преэклампсией.

**13.** Разработать методы профилактики развития тромбогеморрагических осложнений при беременности, осложненной развитием преэклампсии.

### **Методы исследования**

Для оценки состояния женщин проводились: тщательный сбор и анализ анамнестических данных, общий осмотр, гинекологическое и акушерское исследование, при наличии показаний – консультации специалистов (ревматолога, кардиолога, сосудистого хирурга и др.). Пациентки, поступившие в стационар, прошли следующие клинико-лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко. Кроме того, определялись биохимические показатели крови: общий белок, билирубин, мочевины, креатинин, ферменты (АлТ), показатели гемостаза. Исследована кровь на токсоплазмоз, бруцеллез, сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С.

Всем беременным проводили ультразвуковое исследование почек и печени, ЭКГ.

Динамическое кардиотокографическое исследование (КТГ) проводилось с помощью фетального биомонитора ВМТ 9141(ГДР) всем беременным после 32 недель гестации. При анализе КТГ использовали бальную оценку по Е.С. Готье - применяли методику расчета, предложенную В. Н. Демидовым (1982).

Исследование состояния тромбоцитарного, прокоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза и их оценка проводились в динамике наблюдения, подсчет количества тромбоцитов производилось по Фолио. Определение активированного времени рекальцификации плазмы (АВР) проводилось по Bergerhota, Roka (1980), концентрация фибриногена по Рутбергу (1961), протромбинового индекса (ПТИ) по Quick (1966), этаноловый тест по Godal, Abilgar (1988), протамин-сульфатный - по Niluwiarovvskit (1989), Хагеман-каллекреин зависимый фибринолиз по

Ерёмину и Архипову (1981). Для суммарной оценки процессов свертывания крови, ретракции, фибринолиза проводилась тромбоэластография рекальцинированной крови (ТЭГ) на тромбоэластографе «Hettlge» (Германия) с оценкой параметров «r», «k», «ma» и т.п.

Полученные данные подвергли статистической обработке, применяя пакет прикладных программ статистического анализа на компьютере IBM Pentium-4 с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию ( $t$ ) Стьюдента. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . При этом учитывались существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

#### **Научная новизна.**

Использован новый подход по предупреждению акушерских кровотечений на фоне преэклампсии с использованием низкомолекулярного гепарина Клексана, способствующий нормализации функции тромбоцитов, ликвидации тромбофилических состояний, гепаринорезистентности.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

В результате внедрения разработанных нами принципов ведения женщин с ПЭ будет сокращена частота акушерских кровотечений, что позволит снизить материнскую заболеваемость и смертность женщин, а также уменьшить инвалидизацию их в результате сохранения основного репродуктивного органа - матки.

#### **Объем и структура работы**

Работа изложена на 73 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 53 отечественных и 22 зарубежных публикаций. Работа содержит 8 рисунков и 7 таблиц.

**Глава 1**  
**ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ТРОМБОЦИТОПАТИЙ ПРИ**  
**ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯХ**  
**(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**  
**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Данные о частоте случаев преэклампсии в разных странах весьма противоречивы: от 1 случая на 147 родов до 1 случая на 35 000 родов (22 ). В развивающихся странах эклампсия встречается в 20 раз чаще составляя в среднем 1 случай на 2000 родов. В мире ежегодно от эклампсии или связанных с нею осложнений погибает около 50000 женщин (15 ). В случаях многоплодной беременности частота эклампсии достигает 3,6%. В 15% случаев эклампсия возникает до родов, оставшаяся часть приходится непосредственно на момент родов и послеродовый период.

Преэклампсия (ПЭ) по-прежнему является актуальной проблемой современного акушерства и занимает ведущее место в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. По данным различных авторов, она составляет в мире 12%, а в развивающихся странах этот показатель достигает 30% [1, 7, 43, 54, 64, 85, 86]. В России доля ПЭ в структуре материнской смертности достигает 20% и занимает второе место после акушерских кровотечений. В Узбекистане, как и во многих других странах мира, среди причин материнской смертности ПЭ и эклампсия занимает одно из ведущих трёх мест, периодически уступая первенство кровотечениям и септическим осложнениям и составляет 15,4%. При этом следует учитывать, что почти в 80% случаях кровотечения являются следствием ПЭ.

По данным ВОЗ и мировой статистики, ежегодно полмиллиона женщин умирают от причин, связанных с беременностью и родами. Только за период с 1987 по 2000 г по данным ВОЗ в мире умерли 7,5 млн. женщин от причин, связанных с ПЭ [17, 55, 68, 69, 87, 128], при этом более 99% случаев материнской смертности приходится на развивающиеся страны. В

странах Азии ежегодно умирает около 0,33 млн. женщин. В Западной Европе около 1/6 кювезов для интенсивной терапии новорожденных используются только для детей, родившихся от матерей, перенесших ПЭ во время беременности [51].

Следует особо подчеркнуть, что согласно данным литературы, частота сочетанных форм ПЭ растет. Если в 80-е годы она составляла 7,2-38,8% среди всех случаев ПЭ [21, 90, 96], то в последние годы – 74,5-100% [226]. Необходимо отметить, что с 1985 г. по настоящее время заболеваемость среди беременных женщин значительно возросла: частота анемии, болезней мочеполовой системы и органов кровообращения увеличилось соответственно в 4,5, 2,3 и 1,5 раза, одновременно увеличилась частота ПЭ [7]. Некоторые исследователи связывают это с увеличением терапевтической заболеваемости [9, 25 19, 54, 134]. Так, М. А. Репина (2000) установила, что в среднем у каждой из погибших от ПЭ женщин обнаружено не менее 2 соматических заболеваний (сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем), которые при жизни зачастую оставались не выявленными [20].

В работе М. С. Абдуллаходжаевой [1] проанализированы материалы аутопсий за 1984-2001 гг. 393 беременных, родильниц и рожениц г. Ташкента в возрасте 17-44 лет и установлено, что:

- ПЭ, как основная причина материнской смертности, занимают первое место (50,4%);
- факторами риска развития ПЭ является наличие экстрагенитальной патологии
  - юный возраст (от 17 до 20 лет) и возраст старше 35 лет
  - частые роды с коротким интергенетическим интервалом
  - проживание в сельской местности
- ПЭ в основном осложняется геморрагическим шоком, ОПН и ОППН с развитием ДВС-синдрома
  - эклампсия в основном осложняется геморрагическим инфарктом головного мозга, эклампсической комой и ОППН

Следует отметить, что различные показатели материнской и перинатальной смертности, связанные с ПЭ, зависят в большей степени от социально - экономических условий, доступности и качества медицинского обслуживания, уровня здоровья населения, возможности своевременно распознавать и лечить преэклампсию на ранних стадиях.

Актуальность проблемы обусловлена также серьезными последствиями ПЭ. У большинства женщин, перенесших это заболевание, формируется хроническая патология почек, эндокринные нарушения, гипертоническая болезнь. По данным ВОЗ, ПЭ являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности [97, 121, 125, 134].

Термин ПЭ был введен в клиническую практику русским ученым С.Д. Михновым еще в 1898 году [18]. В настоящее время, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении ПЭ и эклампсии, по-прежнему нет единства в терминологии. В литературе по-прежнему встречаются «ОПГ-гестоз», «нефропатия», «поздний гестоз», «токсикоз беременных» [21, 65, 86, 109, 183, 166, ].

В связи с чем, на VI съезде акушеров-гинекологов Республики Узбекистан в 2003 году, была принята резолюция об использовании единого термина преэклампсия.

Причины ПЭ остаются неизвестными до сих пор (91 120 121) (Милованов А. П., 1999; Сидорова И. С., Макаров И. О., 2000). В настоящее время насчитывают около 30 различных теорий развития ПЭ (Венцковский Б. М. с соавт., 2005).

Существует концепция, что в основе патогенеза ПЭ лежит иммунологический конфликт между матерью и плодом, выражающийся в нарушении процессов адаптации организма женщины к беременности и гиперреакцией организма матери на фетоплацентарный комплекс (Назаренко Л. Г., 1989).

Предположено, что клинический синдром ПЭ, характеризующийся вазоспазмом с уменьшением перфузии многих органов, может быть вызван

некими плацентарными факторами, которые попадая в материнский кровоток, повреждают эндотелий сосудов, что, в свою очередь, вызывает воспалительную реакцию (Redman C. W., Sargent I. L., 2001). Наряду с этим, стенки спиральных артерий не теряют, как это происходит в норме, а сохраняют эндотелий и мышечный слой, тем самым реагируют спазмом на стимулы вазоактивных веществ. Следствием этого является нарушение капиллярного кровотока и микроциркуляции, которые создают условия для повышенной проницаемости поверхности плаценты для антигенов плода. В свою очередь, активные иммунные комплексы после реакции антиген-антитело способны поражать эндотелий сосудов, с выделением различных вазоконстрикторов (266) (Дошанова М., 2003; Sibai В. М. et al., 2003). Все это сопровождается генерализованным сосудистым спазмом, приводящим к повышению общего периферического сопротивления сосудов и повышению АД [2, 47, 55, 85, 87, 112].

К настоящему времени результаты большинства исследователей сводятся к тому, что основой развития ПЭ является патологическое изменение процессов имплантации и плацентации, первым проявлением которого является нарушение миграции клеток цитотрофобласта в начальном периоде беременности, что впоследствии и вызывает патологические изменения в функции эндотелия сосудов. При нормальном течении беременности эндотелий, внутренний эластичный слой и мышечный пластинки участка спиральных артерий, питающих плаценту, вытесняются трофобластом и фибриносодержащим аморфным матриксом [55, 22, 29]. Происходящие таким образом изменения обуславливают понижение давления в сосудистом русле и создание дополнительного притока крови, обеспечивающей потребности плода и плаценты. ПЭ ассоциируется с отсутствием или неполным вторжением трофобласта в область спиральных артерий, что приводит к сужению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии. Впоследствии неадекватная плацента может спровоцировать проникновение в организм матери одного или нескольких факторов, разрушающих со-

судистые эндотелиальные клетки, обуславливая тем самым дисфункцию многих систем организма [11, 14, 46, 88, 89, 90].

Сохранение высокой резистентности маточных артерий, обусловленное отсутствием инвазии трофобласта и другими специфическими морфологическими изменениями составляет анатомическую основу нарушений маточно-плацентарного кровообращения (Fleischer A., Schulman et al., 1986, Difederico 1999, Dekker G. A., Shibai B.M., 1998).

Ряд авторов считают ведущим моментом в развитии ПЭ глубокие изменения со стороны сосудистой системы. Генерализованный сосудистый спазм, нарушение капиллярного кровотока приводят к циркуляторной гипоксии тканей, ведущей к структурным изменениям в паренхиматозных органах, миокарде, головном мозге (64 65) (Кулаков В. Н., Серов В. Н. и соавт. 1998]. Повышается проницаемость за счет пропотевания жидкой части крови через сосудистую стенку, резко снижается объем циркулирующей крови (ОЦК), главным образом за счет объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Соответственно снижается и сердечный объем. Возникшие циркуляторные расстройства приводят к гиповолемии, что ведет к повышению периферического сопротивления кровотоку, развитию артериальной гипертензии, нарушению взаимоотношений между величиной сердечного выброса и периферического сопротивления кровотоку(21) (Быстрицкая Т. С., 1990). Снижение скорости кровотока в межворсинчатом пространстве, особенно в сочетании с нарушением синтеза и баланса простаноидов (простагландины  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ , простаглицлин  $J_2$  и тромбоксан  $A_2$ ) приводит к тромбообразованию, гиперкоагуляции, повышению вязкости крови, отложению фибрина, снижению микроциркуляции и развитию ишемии. Наблюдается гиперагрегация эритроцитов, которая почти в 2 раза выше, чем у здоровых беременных. При тяжелом течении ПЭ снижается число тромбоцитов и повышается их агрегационная активность (тромбоцитопения и тромбоцитопатия), что отражает высокую степень нарушений МПК. При длительном и тяжелом течении ПЭ в местах агрегации тромбоцитов

образуется фибриновая сетка, существенно перекрывающая просвет сосудов и создающая условия для ограниченного прохождения единичных и фрагментированных эритроцитов. Это усугубляет кислородное голодание и вызывает трофические нарушения (Сидорова, Макаров, 2000).

В последние годы большое внимание уделяется роли сосудистого эндотелия в патогенезе развития критических состояний, в развитии синдрома системного воспаления, полиорганной недостаточности [26, 55, 57, 87, 89].

Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов выполняют целый ряд функций. Они обеспечивают текучесть крови, предотвращая контакт между ее элементами и прокоагулянтами субэндотелия через экспрессию различных, связанных с мембранами компонентов, находящихся на поверхности клеток (гепариноподобных молекул, ингибиторов тканевого фактора, тромбомодулина). Эндотелиальные клетки продуцируют медиаторы, контролирующие сосудистый тонус, экспрессируют антикоагулянты и антиадгезивные вещества. Имея тесный контакт с кровью, эндотелиальные клетки участвуют в иммунных процессах и активации системы коагуляции, их повреждение имеет прямое отношение к дисфункции органов [55, 58].

Разрушение клеток эндотелия приводит к высвобождению эндотелина-1, концентрация которого в периферической циркуляции у беременных при ПЭ достоверно увеличивается (230) (Taylor et al., 1990). Следствием повышения концентрации эндотелина-1 в периферийной циркуляции в совокупности с активизацией внутрисосудистого свертывания крови приводит к нарушению ее циркуляции в яичниках, печени, мозге и других органах, следствием чего является развитие локальной тканевой гипоксии и связанных с этим комплексом побочных осложнений (209) (Morris et al., 1996). При ПЭ нарушаются практически все функции эндотелия: регуляция гемостаза, сосудистый тонус, иммунные процессы, вазопроницаемость.

К настоящему времени результаты большинства исследователей сводятся к тому, что основой развития ПЭ является патологическое изменение процессов имплантации и плацентации, первым проявлением которого является нарушение миграции клеток цитотрофобласта в начальном периоде беременности, что впоследствии и вызывает патологические изменения в функции эндотелия сосудов. При нормальном течении беременности эндотелий, внутренний эластичный слой и мышечный пластинки участка спиральных артерий, питающих плаценту, вытесняются трофобластом и фибриносодержащим аморфным матриксом [55, 222, 229]. Происходящие таким образом изменения обуславливают понижение давления в сосудистом русле и создание дополнительного притока крови, обеспечивающей потребности плода и плаценты. ПЭ ассоциируется с отсутствием или неполным вторжением трофобласта в область спиральных артерий, что приводит к сужению их просвета и последующему развитию плацентарной ишемии. Впоследствии неадекватная плацента может спровоцировать проникновение в организм матери одного или нескольких факторов, разрушающих сосудистые эндотелиальные клетки, обуславливая тем самым дисфункцию многих систем организма [11, 14, 46, 88, 89, 90].

Сохранение высокой резистентности маточных артерий, обусловленное отсутствием инвазии трофобласта и другими специфическими морфологическими изменениями составляет анатомическую основу нарушений маточно-плацентарного кровообращения (Fleischer A., Schulman et al., 1986, Difederico 1999, Dekker G. A., Shibai B.M., 1998).

Ряд авторов считают ведущим моментом в развитии ПЭ глубокие изменения со стороны сосудистой системы. Генерализованный сосудистый спазм, нарушение капиллярного кровотока приводят к циркуляторной гипоксии тканей, ведущей к структурным изменениям в паренхиматозных органах, миокарде, головном мозге (64 65) (Кулаков В. Н., Серов В. Н. и соавт. 1998]. Повышается проницаемость за счет пропотевания жидкой части крови через сосудистую стенку, резко снижается объем циркулирую-

шей крови (ОЦК), главным образом за счет объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Соответственно снижается и сердечный объем. Возникшие циркуляторные расстройства приводят к гиповолемии, что ведет к повышению периферического сопротивления кровотоку, развитию артериальной гипертензии, нарушению взаимоотношений между величиной сердечного выброса и периферического сопротивления кровотоку(21) (Быстрицкая Т. С., 1990). Снижение скорости кровотока в межворсинчатом пространстве, особенно в сочетании с нарушением синтеза и баланса простаноидов (простагландины  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ , простаглицлин  $J_2$  и тромбоксан  $A_2$ ) приводит к тромбообразованию, гиперкоагуляции, повышению вязкости крови, отложению фибрина, снижению микроциркуляции и развитию ишемии. Наблюдается гиперагрегация эритроцитов, которая почти в 2 раза выше, чем у здоровых беременных. При тяжелом течении ПЭ снижается число тромбоцитов и повышается их агрегационная активность (тромбоцитопения и тромбоцитопатия), что отражает высокую степень нарушений МПК. При длительном и тяжелом течении ПЭ в местах агрегации тромбоцитов образуется фибриновая сетка, существенно перекрывающая просвет сосудов и создающая условия для ограниченного прохождения единичных и фрагментированных эритроцитов. Это усугубляет кислородное голодание и вызывает трофические нарушения(74 119) (Сидорова, Макаров, 2000).

В последние годы большое внимание уделяется роли сосудистого эндотелия в патогенезе развития критических состояний, в развитии синдрома системного воспаления, полиорганной недостаточности [26, 55,57, 87, 89].

Эндотелиальные клетки кровеносных сосудов выполняют целый ряд функций. Они обеспечивают текучесть крови, предотвращая контакт между ее элементами и прокоагулянтами субэндотелия через экспрессию различных, связанных с мембранами компонентов, находящихся на поверхности клеток (гепариноподобных молекул, ингибиторов тканевого фактора, тромбомодулина). Эндотелиальные клетки продуцируют медиаторы, кон-

тролирующие сосудистый тонус, экспрессируют антикоагулянты и антиадгезивные вещества. Имея тесный контакт с кровью, эндотелиальные клетки участвуют в иммунных процессах и активации системы коагуляции, их повреждение имеет прямое отношение к дисфункции органов [55, 58].

### **1.1. Функциональные особенности тромбоцитов при физиологическом течении и осложненной преэклампсией беременности**

Многочисленные исследования, посвященные изучению состояния свертывающей системы крови при ПЭ выявили ее расстройства в виде различных коагулопатий и тромбоцитопатий [2, 5, 6, 11, 64, 82, 83, 112, 114], в частности развитие тромбоцитопении при беременности, осложненной ПЭ.

Исследованию основных расстройств гемостаза беременных, связанных с коагулопатиями посвящены многочисленные работы [14, 26, 58, 81, 83, 94], в том числе нарушениям пула тромбоцитов при беременности [148,114]. Интерес клиницистов к клеточному компоненту гемостаза обусловлен ролью, которая в настоящее время отводится тромбоцитам – универсальным клеточным регуляторам, от изменения агрегатного состояния этих многофункциональных клеток зависит степень адаптации системы гемокоагуляции во время беременности, к предстоящим родам и некоторым патологическим состояниям, возникающим во время беременности.

Участие тромбоцитов в гемостазе определяется следующими основными функциями: 1) ангиотрофической, или способностью поддерживать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов; 2) способностью образовывать в поврежденных микрососудах первичную тромбоцитарную пробку адгезивно-агрегационная функция; 3) способностью вызывать и поддерживать спазм поврежденного участка сосудов; 4) участием в свертывания крови и ингибирующим влиянием на фибринолиз(11 14) (Баркаган З. С., 1980).

Процесс агрегации тромбоцитов и реакции высвобождения регулируется простагландинами, аденилатциклазой, циклической АМФ (Чернух А.

М. и др., 1982; Сушкевич Г. Н. и др., 1982; Chesney C., Pife D., 1981; Hornby E., 1982).

Агрегация тромбоцитов является основным функциональным элементом сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. К основным стимулятором агрегации относятся АДФ, коллаген, адреналин, серотонин, тромбин, арахидоновая кислота и циклические эндоперекиси простагландинов (тромбоксан А<sub>2</sub>). Именно участие тромбоцитов в обмене простагландинов и циклических нуклеотидов обеспечивает гемостатический баланс между тромбоцитами и сосудистой стенкой (Mustard J. et al., 1978; Ranwell P. et al., 1980). В противоположность сильному агрегатному эффекту циклических эндоперекисей и тромбоксана А<sub>2</sub> сосудистая стенка обладает простаглицлиновой активностью благодаря наличию в ней фермента простаглицлинсинтетазы. Причем простаглицлиновая активность в большей мере характерна для клеток эндотелия. Интактная интима продуцирует простаглицлин, предотвращая агрегацию тромбоцитов даже вблизи поврежденного участка (Маркосян О. А., 1979; Gazenave J., 1981).

Тромбоциты в тесном контакте с сосудистой стенкой, возможно, путем адгезии или в тесном взаимодействии друг с другом, могут высвобождать эндоперекиси простаглицлинов, которые затем используются для синтеза простаглицлина. Таким образом, способность тромбоцитов к агрегации и адгезивность регулируются соотношением тромбоксангенерирующей и простаглицлингенерирующей системами тромбоцитов и эндотелия сосудов (White A., Neptinstall S., 1978; Drouet L., et al., 1980). Степень повреждения сосудистой стенки является определяющей в тромбообразовании и активации внутрисосудистого свертывания крови. Это положение является справедливым не только для локального повреждения эндотелия, а в большей степени для распространенного нарушения эндотелиальной выстилки сосудов (Tobelein G. et al., 1980).

Как было указано, при беременности, осложненной ПЭ, происходят выраженные изменения в прокоагулянтном и фибринолитическом звеньях

системы гемостаза. Однако время начала этих изменений трудно уловимо. С.Redman и соавт. (1978) считают, что эти изменения носят вторичный характер. При ПЭ выделяют 4 типа нарушений гемостаза, которые в динамике могут сменяться один другим:

- 1) гиперкоагуляция и гиперагрегация тромбоцитов с явлениями тромбинемии (хроническая компенсированная форма ДВС-синдрома);
- 2) гиперкоагуляция и тромбоцитопатия потребления (начальные признаки декомпенсации гемостаза);
- 3) изокоагуляция или гипокоагуляция (потенциальная гиперкоагуляция, коагулопатия потребления и гиперагрегация тромбоцитов);
- 4) изокоагуляция или гипокоагуляция (потенциальная гиперкоагуляция, коагулопатия потребления и тромбоцитопатия потребления) [14].

Основной чертой ПЭ авторы считают снижение числа тромбоцитов, которое возникает раньше, чем изменения в прокоагулянтном и фибринолитическом звеньях системы гемостаза (Whigham K., 1977; Murata M. и соавт. 1979). А. Кацулов (1984) также указывают, что падение числа тромбоцитов является ранним признаком ПЭ, причем уменьшение числа тромбоцитов коррелирует с тяжестью этого заболевания.

По данным (98)Т. В. Первой (1985), при обследовании женщин группы повышенного риска возникновения ПТБ у 87,5% женщин клиническому проявлению ПЭ предшествовали изменения показателей тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Большинство авторов сходится во мнении, что при преэклампсии уменьшается количество тромбоцитов(102) (Силуянова Л. Л., 1983; Репина М. А. и др., 1984; Яковлев В. Г., Барышек Е. В., 1984].

Т. В. Перова (1985) показала, что уже при водянке беременных наблюдалось достоверное снижение количества тромбоцитов. По мере нарастания степени тяжести преэклампсии отмечено дальнейшее снижение числа тромбоцитов вплоть до резкой тромбоцитопении у беременных с преэклампсией, когда число тромбоцитов снижалось до  $134 \pm 10,8$  тыс/мм<sup>3</sup>.

А. Д. Макацария и соавт. (2001) обнаружили у беременных с тяжелой формой ПЭ наряду с повышением функциональной активности тромбоцитов резкое увеличение  $\beta$ -тромбоглобулина. Авторы считают, что эти изменения могут явиться диагностическим признаком ПЭ.

Т. В. Первова (1985) полагает, что повышение функциональной активности тромбоцитов при ПЭ связано, главным образом, с нарастанием в крови больных нефропатией концентрации плацентарного 2-микроглобулина, обладающего фосфолипазной активностью.

Свидетельством роли тромбоцитарного звена гемостаза в развитии внутрисосудистых нарушений при ПЭ служат исследования М. Brandt и соавт. (1978), установивших высокую способность тромбоцитов при ПЭ к массивному образованию тромбоцитарных агрегатов, которые являются основой тромбоцитарно-фибриновых тромбов, ведущих к нарушению микроциркуляции. Это позволило исследователям сделать вывод о склонности беременных, страдающих ПЭ, к тромбогеморрагическим и тромбоэмболическим осложнениям.

Таким образом, суммируя данные отечественной и зарубежной литературы, можно сделать вывод, что увеличение функциональной активности тромбоцитов, нарушающих микроциркуляцию, увеличивающих проницаемость капилляров, а также накопление в крови вследствие реакции высвобождения тромбоцитарных факторов свертывания, фибринолиза, АДФ, серотонина, адреналина, обладающих выраженным прессорным действием, лежат в основе гемостазиологических нарушений при ПЭ. Это не оставляет сомнений в актуальности изучения состояния функциональных свойств и степени участия их изменения в патогенезе осложнений ПЭ.

## **1.2. ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЕЕ НАРУШЕНИЯ**

Системы гемостаза относятся к одной из важнейших систем организма обеспечивающих:

- Сохранение жидкого состояния крови в системе в циркуляции – у ции;
- Регуляцию ее агрегатного состояния (текучести, реологических свойств);
- Остановку возникшего кровотечения при повреждении стенки сосуда;
- Ликвидацию (растворение) образовавшегося тромба и восстановление проходимости сосуда;
- Поддержание гемостаза (постоянство внутренней среды) в самом широком смысле этого слова.

И наконец, система гемостаза играет важную роль в иммунологических, воспалительных реакциях, функциональном состоянии микроциркуляции, а также осуществляет ключевую роль в механизмах развития шока, тромбоза, тромбоэмболии, метастазирования при злокачественных опухолях и т.д.

Условно различают 4 звена в системе гемостаза:

- Сосудистое- тромбоцитарное;
- Коагуляционное (прокоагуляционное) – факторы свертывания, содержащиеся в плазме крови;
- Фибринолитическое (растворение образовавшихся тромбов);
- Аниткоагулянтное звено (подавление свертывания и фибринолиза).

Коротко остановимся на сущности и значении этих звеньев.

- Сосудистое- тромбоцитарное звено;

Сосудистое- тромбоцитарное звено представлено сосудами, пронизывающими все органы и ткани, и форменными элементами крови (тромбоцитами), которые находятся друг с другом в тесном функциональном взаимодействии.

Это звено осуществляет первичную остановку кровотечения и регуляцию кровотока с помощью синтеза и сохранения баланса простагландинов. Эндотелий сосудов выделяет проста – циклин (12) и простаглан-

дин E2 обладающие антиагрегантными, антитромбогенными и сосудорасширяющими свойствами.

Тромбоксан и простагландин F<sub>2</sub> а выбрасываются возбужденными тромбоцитами при повреждении (иммунологическом) сосудистой стенки. Они обладают сильным адгезивным, агрегационным и вазоконстрикторным действием.

В покое тромбоцитов питают своей цитоплазмой эндотелии – базальные клетки сосудов, выделяют так называемый фактор роста, который способствует пролиферации фибробластов, макрофагов и их миграции к поврежденному участку в сосудистой стенке, чтобы образовать «заплатку».

От молекулы фибриногена отрываются молекулы фибрина- пептида, разрушаясь, фибриноген образует молекулы – продукты деградации фибриногена (ПДФ).

Фибриноген с оборванными цепями своей молекулы преобразуется в фибриногено- меры. Последние соединяются между собой, формируя растворимый фибринполимер и нерастворимый фибрин- мономер. Поврежденные молекулы могут склеиваться между собой в линейную последовательность, которые называются “растворимые комплексы фибрин- мономеров”(РКФМ).

Нерастворимые фибрин- мономеры вовлекают в свою структуру (сеть) форменные элементы крови, оболочки, о которые рвутся выпавшие нити фибрина.

На основании лабораторного выявления в крови фибрина- мономера, РКФМ, ПДФ и других продуктов судят о глубоком нарушении системы гемостаза и наличии синдрома ДВС.

- Реакции в системы гемостаза могут носит каталитический стремительный характер.
- Из локального процесс гиперкоагуляции может стать генерализованным.

- Молекулы активированных факторов стремительно активизируют следующие факторы свертывания крови. Аналогично постоянный магнит превращает в магниты все металлические предметы, поднесенные к нему. Те в свою очередь становятся магнитами.

Чаще всего локальный процесс внутрисосудистого тромба- образования не генерализуется, так как в сосудистое русло поступают антикоагулянты, которые препятствуют распространению процесса.

Ускорение свертывания крови сопровождается одновременным повышением ее фибринолитической активности.

- Фибринолитическое звено

Фибринолитическое звено направлено на растворение фибрина (ферментативное расщепление нитей фибрина).

II ключевой реакцией этого звена является превращение плазме- // неогена в плазмин.

Плазмин разрушает фибрин, растворяет тромбы, восстанавливает проходимость сосудов. Фибринолитическая система участвует в репарации тканей, овуляции, имплантации эмбриона, ликвидации ДВС – синдрома. Плазминоген синтезируется в печени, костном мозге, почках, матке. При тяжелой гестозе концентрация плазминогена снижена.

- Антикоагулянтное звено

Антикоагулянтное звено (подавление свертывания крови и фибринолиз) обусловлено действием антикоагулянтов эндогенного происхождения. Наиболее мощным из них является антитромбин III.

Антитромбин III блокирует прежде всего тромбин и далее все другие активированные факторы свертывания крови, контролирует, чтобы в циркулирующей крови были нейтрализованы все активированные прокоагулянтные плазменные факторы, угрожающие образованием тромбов. Он также останавливает начавшуюся цепную реакцию коагуляции.

На долю антитромбина III приходится около 90% всей антикоагулянтной активности. Кроме АТIII ингибиторами коагуляционного звена

является а<sub>2</sub> - микроглобулин, а<sub>1</sub> - антитип-сын, протеины С и S. Однако они оказывают влияние не на все активированные прокоагулянтные факторы.

Все звенья системы гемостаза находятся в тесном взаимодействии и динамическом равновесии друг с другом. Системы гемостаза у здоровых хорошо сбалансированы, прочная, устойчивая и поэтому локальный процесс тромбообразования или кровоизлияния не переходит в генерализованный. При врожденных дефектах этой системы, соматических, нейроэндокринных заболеваниях, тяжелой акушерско-гинекологической патологии, операционной агрессии равновесие может нарушаться и возникает несогласованность взаимодействия основных звеньев гемостаза, которая приводит к развитию ДВС – синдрома (54, 69).

Таким образом, патогенетические основы нарушений системы гемостаза при гестозе заключаются в генерализации процесса внутрисосудистого тромбообразования с последующим истощением противосвертывающих факторов и развитием тяжелых коагулопатических расстройств.

На процессы массивного тромбообразования расходуются (потребляются) прокоагулянтные белки плазмы (в первую очередь фибриноген) и тромбоциты. До поры до времени напряжение фибринолитического и антикоагулянтного звена (антитромбина III) продерживает неустойчивое равновесие основных звеньев системы гемостаза. Затем наступает гип - коагуляция (гип - или афибриногеномические кровотечения).

Одни факторы (тромбопластин) вызывают острое диссемини – ромное внутри-сосудистое свертывание крови, другие (циркулирующие иммунные комплексы) – хроническое его течение.

Дополнительная агрессия (родоразрешение, боль, стресс) может быстро перевести хроническое течение ДВС - синдрома в подострую и острую стадию развития. Именно тогда возникают клинические прояв-

ления преэклампсии, эклампсии, преждевременной отслойки плаценты, коагулопатическое кровотечение.

Деление на” стадии ДВС – синдром носит условный характер, но помогает клиницисту усвоить принципы развития этой патологии, обосновать лечение и профилактику.

ДВС – синдром – неспецифическая биологическая реакция на стресс и нарушение гемостаза. Встречается чаще, чем диагностируется. Организм обычно сам справляется с нарушением системы регуляции агрегатного состояния крови.

### **1.3. Основные акушерские причины и механизмы развития ДВС – синдрома**

ДВС- синдром развиваются при следующей акушерское- гинекологическое патологии:

- Длительно текущем, тяжелом гестозе;
- Массивной кровопотере;
- Шоке любого происхождения (травматический, геморрагический, инфекционного – токсический и.т.д.);
- Преждевременной отслойке плаценты;
- Иммуноконфликтной беременности (изосенсибилизация по резус - фактору);
- Длительном нахождении мертвого плода в матке;
- Обширных разрывных родовых путей, разрыве шейки матки (ущемление ее между головкой плода и стенками таза);

Разрывах матки;

Тяжелой дискоординации родовой деятельности (неадекватная длительная родостимуляция); эмболии околоплодными водами; сепсисе; Переливании несовместимых эритроцитов; длительных многочисленных травматичных операциях; злокачественных опухолях органов репродуктивной системы.

Однако даже при наличии перечисленной тяжелой патологии в развитии ДВС – синдрома имеют большое значение исходные фоновые заболевания. Основными из них являются:

- Гипертоническая болезнь;
- Артериальная гипотония;
- Хроническая гипоксия (bronхолегочные заболевания);
- Сердечно – сосудистая, почечная, печеночная, надпочечник-\* ковая недостаточность и др.

ДВС – синдром очень редко развивается у здоровых женщин. Он всегда вторичен и не может явиться первичным самостоятельным заболеванием. От выраженности, длительности и тяжести фонового заболевания и особенностей акушерское- гинекологической патологии зависит его клиническое течение.

Механизмы развития ДВС – синдрома могут быть различны.

Наиболее типичные варианты следующие.

1. В кровоток попадают тканевый тромбопластин или другие тромбопластические субстанции (при преждевременной отслойке плаценты, эмболии околоплодными водами, грубом массаже матки “на кулаке”, разрывах родовых путей или матки, переливании несовместимой крови, травматичных операциях и др.)...

2. На эндотелий сосудистой стенки и тромбоциты воздействуют активированные иммунные комплексы, бактериальные токсины...

3. Имеет место патология, сопровождающаяся массивной длительной активацией свертывания крови (тяжелая гипертония, сердечно-сосудистая недостаточность, длительные роды)...

4. Возникла массивная кровопотеря (более 1 л крови) и произошла одномоментная потеря значительного количества прокоагулянтов...

5. Имеет место кризис микроциркуляции, при котором открутились артериовенозные шунты, повысилась проницаемость сосудистой стен-

ки, сопровождаемые патологическим депонированием крови и тяжелой тканевой гипоксией (шок)...

Независимо от перечисленных вариантов далее происходит каскад активацией и проявление активированной паротромбин- низы В присутствии протромбиназы протромбин переходит в тромбин, который в свое очередь переводит фибриноген в фибрин.

Сосуды заполняются рыхлыми тромбами, одновременно возникают спазм, сужение их просвета. Происходит нарушение (блокада) микроциркуляции, снижение и даже прекращение в отдельных областях перфузии органов и тканей.

Активация внутрисосудистого свертывания крови сопровождается высвобождением биологически активных субстанций (кининов, тромбосана, серотонина, гистамина, аденилнуклеотидов).

Все это усугубляет спазм прекапилляров, артериол, артерий; повышает проницаемость сосудистой стенки. Возрастает гипоксическое повреждение тканей, растет кислородная задолженность.

В плазме возрастает активность протеаз, выделившихся из разрушенных клеток. Процесс внутрисосудистого тромбообразования прогрессирует.

Однако одновременно включаются механизмы защиты.

1. Усиливается фибринолитическая активность крови. Пламиноген переходит в плазмин, разрушающий нити фибрина, лидирующий тромбы с образованием в крови продуктов расщепления (ПДФ, РКФМ, фибрин- полимеры, нерастворимый фибрин- мономер).

Кстати, необходимо подчеркнуть, что продукты расщепления фибриногена могут блокировать сократительные белки биометрии, что может привести гипотонии и атонии матки.

Сочетание коагулопатических и гипотонических причин кровотечения приводит к массивной кровопотере.

2. Нарастает активность антикоагуляционного звена. Необходимо принимать во внимание, что одновременно с фибринолизом происходит процесс протеолиза (разрушение клеток и расщепление белков). И если повышение фибринолитической и антикоагуляционной активности крови при гиперкоагуляции является защитной реакцией, то протеолиз необходимо подавлять, так как он поддерживает нарушение всех звеньев гемостаза.

В процесс длительного сохранения равновесия между резко активизированными факторами сосудистое-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев, с одной стороны, и усилением фибринолиза – с другой, возникает истощение плазминогена и антитромбина III, что реализуется в следующие исходы;

- Кровотечение, возникающее чаще при родоразрешении;
- Тромботические осложнения вплоть до тромбоэмболии легочной артерии;
- Органную недостаточность вследствие шоковых изменений, шоковые почки, шоковую печень, шоковые легкие.

Но чаще всего при адекватном лечении и быстром родоразрешении имеет место постепенное восстановление функции жизненно важных органов и выздоровление.

#### **1.4. Современный подход к лечению ДВС-синдрома при преэклампсии**

В акушерстве наиболее распространенной формой ДВС-синдрома является его хроническая форма [12, 27, 28, 46, 49, 56, 62, 71, 80, 92, 103]. Она развивается вследствие нарушения плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза, блокады фибринолиза и антитромбинов крови [56, 69, 73, 74, 79]. Патогенетической основой профилактики и купирования нарушений свертывания, вызванных ДВС-синдромом, служит устранение непосредственной причины активации системы гемостаза, купирование тромбинемии и дефицита компонентов свертывания крови и их ин-

гибиторов, предупреждение коагулопатических и ятрогенных осложнений [5, 14, 26, 46, 57, 58, 73]. В акушерской практике часто возникают проблемы устранения непосредственной причины активации гемостаза, что обусловлено выбором оптимальных сроков и условий родоразрешения или пролонгирования беременности.

Ряд исследователей [18] предлагают применение полусинтетических гепариноидов и гепарина с низкой молекулярной массой, которые в минимальных дозах оказывают антитромбиновое действие и не вызывают гипокоагуляцию при родах и в раннем послеродовом периоде [18, 112, 178].

Вполне понятно, что купировать все эти нарушения одной лишь гепаринотерапией даже при достаточно раннем ее включении и удачно подобранной дозе препарата удастся нечасто [13, 18, 72]. Следует учитывать и некоторые негативные стороны действия гепарина - от возможности усиления под его влиянием первично существующей склонности к кровотечениям до способности усиливать депрессию АТ Ш, агрегацию тромбоцитов и тромбоцитопению [178]. К тому же при депрессии АТ Ш и блокаде гепарина белками острой фазы и продуктами протеолиза, скапливающимися в крови больных при многих видах ДВС - синдрома в огромных количествах, реальная польза от гепаринизации часто сводится к минимуму.

Тромбозы или синдромы ДВС в подобных ситуациях отличаются резистентностью к гепаринотерапии. Преодолеть действие белков “острой фазы” удастся временно лишь резким увеличением дозы вводимого гепарина, однако это чревато опасностью развития кровотечений и вторичной депрессии АТ Ш [178]

Изучение и уточнение механизмов гепаринорезистентности позволяет своевременно подключить к гепаринотерапии коррекцию уровня АТ Ш в плазме путем трансфузионного возмещения, ингибировать образование белков “острой фазы” противовоспалительными препаратами, иммунодепрессантами или цитостатиками в зависимости от характера основного заболевания, элиминировать из организма эти белки, иммунные комплексы,

а также крио- и парапротеины. Игнорировать механизм гепаринорезистентности или сводить проблему только к дефициту АТ III не только недопустимо, но и вредно, как и неконтролируемое и шаблонное применение гепарина [15,76,209].

Именно поэтому в повседневной практике акушеров и анестезиологов, работающих в акушерстве, особое значение имеет своевременная и осмысленная диагностика, а также рациональная последовательность способов интенсивной терапии и профилактики

Таким образом, ПЭ сопровождается значительными изменениями в тромбоцитарном звене системы гемостаза. При этом степень тяжести осложнений зависит от степени тяжести ПЭ. У 70-80 % больных наблюдается патологическое кровотечение, а у 7% больных - кровотечение, угрожающее жизни (116) (Серов В. Н и соав., 1998).

В акушерской и гинекологической практике проблема кровотечений является актуальной в связи с тем, что до сих пор не уточнен механизм развития геморрагий при различных ЭГЗ и осложнениях беременности и родов.

До настоящего времени остаются малоизученными факторы, влияющие на систему гемостаза, в частности эндогенные токсины пептидной природы. Работы, посвященные роли эндогенного пептидного токсина крови в развитии геморрагических осложнений при ПЭ, практически отсутствуют.

### **Заключение по I главе**

Таким образом, суммируя данные отечественной и зарубежной литературы, можно сделать вывод, что увеличение функциональной активности тромбоцитов, нарушающих микроциркуляцию, увеличивающих проницаемость капилляров, а также накопление в крови вследствие реакции высвобождения тромбоцитарных факторов свертывания, фибринолиза, АДФ, серотонина, адреналина, обладающих выраженным прессорным действием, лежат в основе гемостазиологических нарушений при ПЭ . Это не

оставляет сомнений в актуальности изучения состояния функциональных свойств и степени участия их изменения в патогенезе осложнений ПЭ.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Клиническая характеристика обследованных беременных

Все исследования проведены на базе кафедры акушерства и гинекологии 4-5 курсов и детской гинекологии в Андиганском областном перинатальном центре.

Проведен ретроспективный анализ 112 историй родов, беременность которых осложнилась ПЭ.

Проспективное исследование основано на анализе данных, полученных при наблюдении, обследовании, ведении беременности и родов у 25 женщин с преэклампсией легкой степени во II и III триместрах беременности.

#### 2.2. Методы исследования

##### 2.2.1. Общеклинические методы исследования

Для оценки состояния женщин нами проводились: тщательный сбор и анализ анамнестических данных, общий осмотр, гинекологическое и акушерское исследование, при наличии показаний – консультации специалистов (ревматолога, кардиолога, сосудистого хирурга и др.). Пациентки, поступившие в стационар, прошли следующие клиничко-лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко. Кроме того, определялись биохимические показатели крови: общий белок, билирубин, мочеви́на, креатинин, ферменты (АлТ), показатели гемостаза. Исследована кровь на токсоплазмоз, бруцеллез, сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С. Всем пациенткам произведен инфекционный скрининг: бактериологическое и бактериоскопическое исследование из 3-х точек.

Всем беременным проводили ультразвуковое исследование почек и печени, ЭКГ.

##### 2.2.2. Ультразвуковое исследование

В ходе исследования производили ультразвуковую фетометрию, плацентографию и оценку количества околоплодных вод.

### **2.2.3. Кардиотокографическое исследование**

Динамическое кардиотокографическое исследование (КТГ) проводилось с помощью фетального биомонитора ВМТ 9141(ГДР) всем беременным после 32 недель гестации. При анализе КТГ использовали бальную оценку по Е.С. Готье - применяли методику расчета, предложенную В. Н. Демидовым (1982).

### **2.2.4. Исследование системы гемостаза**

Исследования проводились в ОПЦ в лаборатории гемостазиологии.

Исследовали тромбоцитарное, прокоагулянтное звено ингибиторов свертывания крови и фибринолитического звена системы гемостаза.

Исследование состояния тромбоцитарного, прокоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза и их оценка проводились в динамике наблюдения, подсчёт количества тромбоцитов производилось по Фолио. Определение активированного времени рекальцификации плазмы (АВР) проводилось по Bergerhota, Roka (1980), концентрация фибриногена по Рутбергу (1961), протромбинового индекса (ПТИ) по Quick (1966), этаноловый тест по Godal, Abilgar (1988), протамин-сульфатный - по Niluwiarovvskit (1989), Хагеман-каллекреин зависимый фибринолиз по Ерёмину и Архипову (1981). Для суммарной оценки процессов свертывания крови, ретракции, фибринолиза проводилась тромбоэластография рекальцинированной крови (ТЭГ) на тромбоэластографе «Hettlige» (Германия) с оценкой параметров «r», «k», «ma» и т.п.

### **Статистическая обработка полученных данных**

Полученные данные подвергли статистической обработке, применяя пакет прикладных программ статистического анализа на компьютере IBM Pentium-4 с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию (t) Стьюдента. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ .

При этом учитывались существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

## Глава 3

### 3.1. АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

Проведен анализ 112 историй родов, беременность которых осложнилась ПЭ.

Анализ показал, что у 21 (18,7%) женщин с ПЭ имела место патологическая кровопотеря. Данные таблицы 3.1 свидетельствуют, что кровотечение во время беременности наблюдалось у 6 (28,6%) женщин, из них у 4 (19,1%) оно было вызвано преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, у 1 (4,7%) женщин – предлежанием плаценты и у 1 (4,7%) – начавшимся разрывом рубца после кесарева сечения.

Первый период родов сопровождался кровотечением у 2 (9,5%) женщин: у 1 (4,7%) из них причиной его явилась частичная непрогрессирующая отслойка плаценты и у 1 (4,7%) - ее предлежание.

Третий период родов осложнился патологической кровопотерей у 4 (19,1%) родильниц. Из них, у 2 (9,5%) - в результате частичного плотного прикрепления плаценты, у 1 (4,7%) - гипотонии матки, у 1 (4,7%) - разрыва шейки матки и влагалища.

Следует отметить, что чаще всего патологическая кровопотеря сопровождала ранний послеродовой период и была обусловлена гипотонией матки (у 38,1%) и атонией (у 4,7%).

Анализ профессиональной зависимости показал, что чаще всего кровотечения встречались у женщин рабочих (31,5%) и работниц сельского хозяйства (26,4%), т.е. занятых физическим трудом, а затем у служащих и домохозяек (22,8 и 19,3% - соответственно).

Таблица 3.1

Структура причин патологической кровопотери во время беременности, родов и раннем послеродовом периоде

Причины кровопотери	Абс.	%
Кровотечения во время беременности		
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	4	19,1
Предлежание плаценты	1	4,7
Кровотечение при начавшемся разрыве рубца после кесарева сечения	1	4,7
<i>Всего:</i>	<i>6</i>	<i>28,6</i>
I период родов		
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1	4,7
Предлежание плаценты	1	4,7
<i>Всего:</i>	<i>2</i>	<i>9,5</i>
III период родов		
Частичное интимное прикрепление плаценты	2	9,5
Гипотония матки	1	4,7
Разрывы шейки матки и влагалища	1	4,7
<i>Всего:</i>	<i>4</i>	<i>19,1</i>
Ранний послеродовой период		
Гипотоническое маточное кровотечение	8	38,1
Атоническое маточное кровотечение	1	4,7
<i>Всего:</i>	<i>9</i>	<i>42,8</i>
<b>Общее количество женщин с патологической кровопотерей</b>	<b>21</b>	<b>100,0</b>

Под наблюдением женской консультации из 112 женщин находились 95 (84,8%), а 17 (15,2%) беременных – вообще не посещали женскую консультацию. Однако, только 44 (39,3%) из них встали на учет в ранние сроки беременности – до 12 недель.

Наиболее многочисленной оказалась группа женщин в возрасте 26-30 лет (42 или 37,5%), а затем в возрасте 31-35 лет – 30 (26,7%), 18-25 лет – 22 (19,6%) и, наконец, в возрасте 36-40 лет, в которую вошла 18 беременных (16,1%).

Хроническими экстрагенитальными заболеваниями страдали 17 (15,2%) женщин.

Так, преимущественное число обследованных женщин указывает в анамнезе на такие инфекции, как корь, скарлатина, коклюш, дифтерия. Довольно высокий процент беременных, перенесших ранее ангину, грипп и инфекционный гепатит.

Несмотря на то, что каких-либо четких коррелятивных взаимоотношений между возникновением патологической кровопотери в родах и пе-

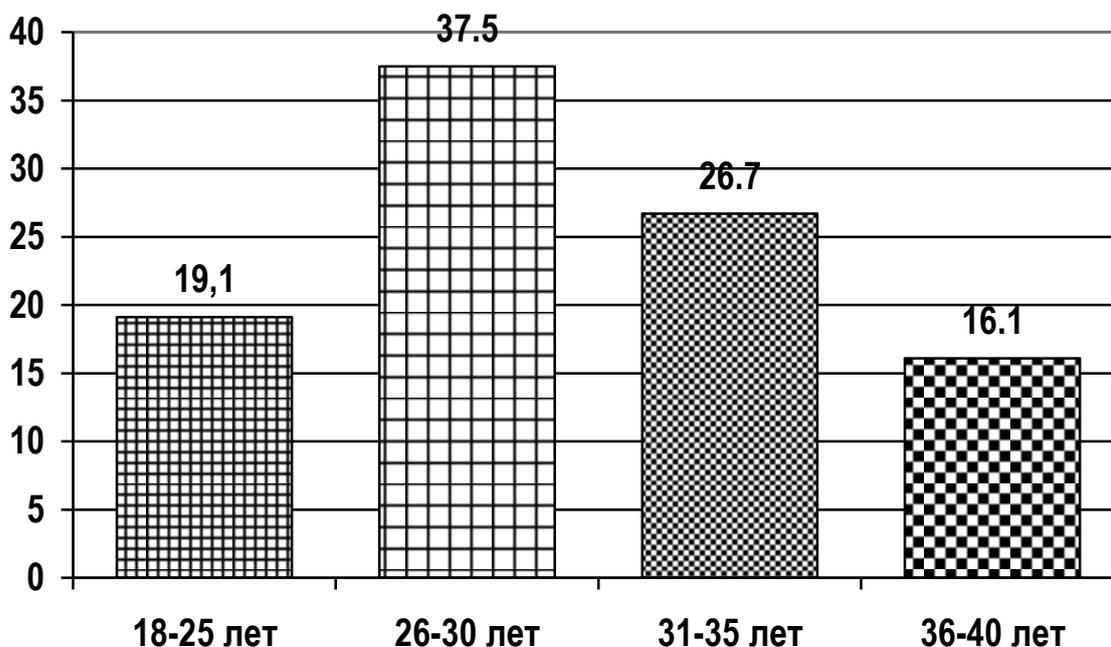


Рис. 3.1. Возрастной состав женщин находящиеся под наблюдением женской консультации

ренесенными заболеваниями установить не удалось, обращает внимание умеренно высокий процент (16,9%) женщин, перенесших инфекционный гепатит. Исходя из этого, можно предположить, что состояние печени имеет определенное значение в развитии акушерских кровотечений.

У 57,2% женщин с патологической кровопотерей в родах был отягощенный акушерских анамнез (табл. 3.2).

Чаще всего отмечались такие осложнения, как преэклампсия (33,3%), кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периоде (28,6%), самопроизвольные аборт (19,1%). Искусственные аборты отмечены у 11,1% женщин.

**Таблица 3.2**

Осложнения и оперативные вмешательства при предшествующих беременностях и родах у женщин с патологической кровопотерей

<i><b>Осложнения</b></i>	Абс	%
Самопроизвольные аборты	4	19,1
Преждевременные роды	3	14,2
Переношенная беременность	3	14,2
Преэклампсии	7	33,3
Преждевременная отслойка плаценты	5	23,8
Мертворождаемость	3	14,2
Слабость родовой деятельности	5	23,8
Кесарево сечение	2	9,5
Кровотечение в послеродовом и раннем послеродовом периоде	6	28,6
Вакуум – экстракция	1	4,7

У 9,5% родильниц с патологической кровопотерей был рубец на матке после кесарева сечения.

У 72,2% женщин с патологической кровопотерей в родах настоящая беременность отклонялась от нормального течения.

Следовательно, патологическая кровопотеря в родах чаще всего отмечалась на фоне анемии (52,3%) и позднего токсикоза (33,3%), причем у 11,6% женщин данные патологии сочетались.

Осложнения в родах зафиксированы у 33,3% женщин: из них несвоевременное излитие околоплодных вод – у 14,2%, слабость родовой деятельности – у 9,5%.

В литературе имеются указания на зависимость частоты и величины патологической кровопотери от числа предшествующих родов.

Проведенный нами анализ 21 историй родов, осложнившихся патологической кровопотерей подтверждает наличие подобной взаимосвязи.

Так, если у перво- и повторнородящих частота выявления патологической кровопотери в родах составляет примерно 23,8%, то среди многорожавших женщин почти в 2 раза выше.

Следует отметить, что величина патологической кровопотери в родах также была различной, в зависимости от числа предшествующих родов. А именно, у первородящих женщин патологическая кровопотеря в основном не превышала 600 мл. Более значительная патологическая кровопотеря в родах среди первородящих женщин встречалась, как правило, реже. Из числа первобеременных женщин ни в одном случае потеря крови не превышала 1500 мл. Потеря до 1500 мл крови у первородящих установлена в  $9,5 \pm 1,0\%$  случаев, 810-1000 мл – в  $19,6 \pm 1,5\%$ , 600-800 мл – в  $14,2 \pm 1,91\%$  наблюдений.

У повторнородящих женщин патологическая кровопотеря в родах также, в основном, колебалась в пределах 400-600 мл ( $63,7 \pm 2,82$ ), однако у  $1,3 \pm 0,92\%$  превышала 1500 мл. Более чем у половины многорожавших женщин кровопотеря в родах превышала 600 мл. Чаще, чем в других группах встречалась массивная кровопотеря. При этом  $9,5 \pm 1,3\%$  женщин потеряли в родах 1500 мл крови.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что с увеличением числа родов возрастает частота, а также объем патологических кровотечений.

Определенный интерес представляют данные о зависимости между величиной кровопотери и возрастом рожениц.

Проведенный анализ показал, что в возрастной группе до 25 лет обладали роженицы, кровопотеря у которых не превышала 600 мл (64,4%).

Значительно реже встречались большие кровопотери: по 600-800 мл (20,2%), 810-1000 мл (15,1%). Не было в этой возрастной группе женщин с массивными кровопотерями.

Среди женщин более старшего возраста (26-29 лет) число массивных кровотечений (более 1 л) встречается чаще (9,4%).

Среди женщин следующей возрастной группы –30-34 года, процент массивных кровопотерь достигает 9,3. Существенно изменилась величина кровопотерь у женщин в возрасте старше 35 лет. У основного числа этих рожениц кровопотеря превышала 800 мл. При этом в значительной степени возросло число случаев массивных кровопотерь. Так, кровопотери по 1000-1500 мл обнаружены у 8,3% женщин, более 1500 мл – у 14,4%.

Таким образом, установлено наличие прямой зависимости между величиной кровопотери и возрастом рожениц. Чем старше женщины, тем чаще у них встречаются массивные потери крови в родах.

Так, у женщин старше 35 лет массивные кровопотери наблюдаются в 2,5 раза чаще, чем среди 26-29 летних, тогда как у наблюдаемых женщин в возрасте до 25 лет кровопотери, как правило, не превышали 1 литра.

Оперативные вмешательства по поводу различной акушерской патологии, в том числе и с целью остановки кровотечения были применены у 91,1% женщин с патологической кровопотерей (табл. 3.3).

Наиболее частым оперативным вмешательством было ручное обследование полости матки (14,2%). Кесарево сечение произведено у 14,2% рожениц, в том числе с последующей перевязкой 3-х пар магистральных

сосудов матки – у 9,5% женщин и надвлагалищной ампутацией матки – у 4,7%.

Таблица 3.3

Оперативные вмешательства у женщин с патологической кровопотерей на фоне преэклампсии

Характер операции	Абс	%
Ручное обследование полости матки	3	14,2
Ручное отделение и выделение плаценты	1	4,7
Кесарево сечение	3	14,2
Надвлагалищная ампутация матки	1	4,7
Перевязка магистральных сосудов матки	2	9,5

Определенное значение в развитии патологической кровопотери может иметь увеличение массы плода, поскольку ему сопутствует увеличение площади плацентарной площадки и перерастяжение мышц матки.

Проведенный нами анализ частоты и величины потери крови в зависимости от массы плода показал, что среди рожениц с акушерскими кровотечениями преобладали женщины, родившие детей с массой 2510-3000 и 3100-3500 г ( $28,5 \pm 1,29$  и  $23,8 \pm 1,24\%$  - соответственно). Отмечено зависимость кровопотери от массы плода при срочных родах. Так, при массе плода 2510-3000 г у  $87,8 \pm 1,75\%$  рожениц кровопотеря не превышала 600 мл, а более 1000 мл имела место только у 4,7%. С увеличением массы плода динамически повышался и процент массивной кровопотери 0,14% - при массе тела плода 3100-3500 г, 5,4 - при массе 3510-4000 г, 26,4% - при 4100-4500 и 36,2% - при 4520 г и выше.

Ретроспективный анализ данных свертывающей системы крови по общепринятому скринингу, включающий определение фибриногена, протромбиновый индекс, времени рекальцификации, тромботеста и количе-

ства тромбоцитов показал, что в большинстве случаев (71,4%) отмечается исходное снижение коагуляционных свойств крови.

Все вышеизложенное дает нам основание считать, что в патогенезе акушерских кровотечений на фоне преэклампсии помимо отягощенного акушерского анамнеза, возраста и паритета сопутствующих экстра генитальных заболеваний играют роль и другие факторы.

Вместе с тем, заслуживает внимания тот факт, что далеко не все случаи осложненного течения беременности ПЭ, проявляются тромбогеморрагическим синдромом. Тромбоциты относят к первым и очень важным участникам процесса гемостаза. В связи с чем, крайне важными становятся вопросы:

1. Каков спектр нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза у женщин с преэклампсией?
2. Когда возникает реальная угроза кровотечения во время беременности и родов?
3. Возможно ли своевременно прогнозировать и предупредить нарушение гемостаза, тромбогеморрагических осложнений у женщин с преэклампсией?

Нам представляется, что основой для рационального ответа на поставленные вопросы может дать оценка результатов динамического контроля за системой гемостаза, в частности её тромбоцитарного звена при беременности, осложненной развитием преэклампсии.

Таким образом, одним из важных факторов риска возникновения кровотечения во время беременности, в родах и в послеродовом периоде при преэклампсии (ПОНРП –28,4%, гипотонические кровотечения 49,1%, аномалии прикрепления плаценты 17,3%, предлежание плаценты 3,2%) является внутрисосудистая активация тромбоцитов.

### 3.2. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Мы проанализировали особенности соматического здоровья у 25 обследованных женщин, страдающих ПЭ и у условно 30 здоровых беременных (контрольная группа).

Средний возраст женщин с ПЭ составил  $22,5 \pm 0,21$  года. Большая часть женщин с ПЭ была в возрастной группе 20-25 лет - 17 (68,0%) и группе 26-30 лет – 5 (20,0%) (рис. 2.1).

Следует отметить, что 6 (6,3%) первородящих имели повторную беременность, что свидетельствует об отягощенном акушерском анамнезе (рис. 3.1). Анализ показал, что преэклампсия развилась при первой Беременности у 52,5% пациенток, особенно в возрасте до 20 лет и 21-25 лет.

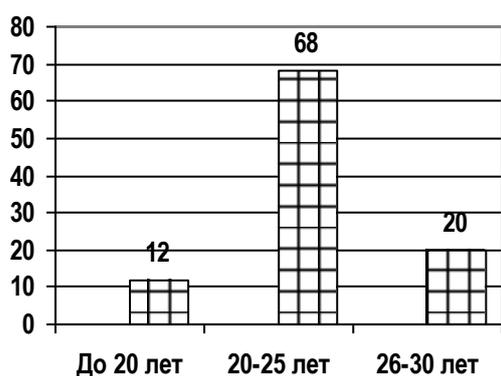


Рис. 3.2. Распределение беременных по возрасту

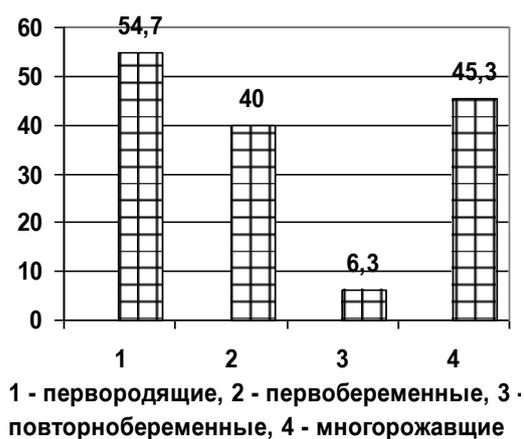


Рис. 3.3. Репродуктивная функция обследуемых беременных

Изучение соматического здоровья обследованных женщин с ПЭ установило (табл. 3.4), что практически каждая вторая из них страдала той или иной хронической экстрагенитальной патологией ( $60,0 \pm 2,2\%$ ).

Обращает на себя внимание высокая частота перенесенных ранее заболеваний воспалительно-инфекционного характера, но чаще они встречались у женщин с ПЭ. Так, ОРВИ перенесли в различное время 65,3% об-

следованных пациенток, в том числе детские инфекционные заболевания – 43,3±9,0% и 43,2±5,1% (P>0,05) соответственно (корь, коклюш, ветряная оспа, эпидемический паротит) и болезни ЛОР-органов – 43,2±5,1% и 13,3±6,2% соответственно (P<0,001), хронический тонзиллит – 47,4±5,1% и 16,7±6,8% соответственно (P<0,001), вирусный гепатит – 33,7±4,8% и 13,3±6,2% соответственно (P<0,05), пневмонии – 18,9±4,0% и 6,7±4,6% соответственно (P<0,05).

У 5 (20,0%) женщин основной группы в детстве отмечались явления цистита и заболевания почек.

Соматический анамнез обследованных женщин (M±m%) Таблица 3.4

Заболевания	Женщины без ПЭ - контрольная группа (n=30)		Женщины с ПЭ - основная группа (n=25)	
	Абс	%	абс	%
Детские инфекции	13	43,3±9,0	10	40,±5,1
Респираторно-вирусные инфекции	8	26,7±8,1	15	60±5,1**
Хронический тонзиллит	5	16,7±6,8	12	48±5,1***
Пневмония	2	6,7±4,6	4	16±4,0*
Болезни ЛОР-органов	4	13,3±6,2	10	40±5,1***
Заболевания ССС	4	13,3±6,2	4	16±3,6
Заболевания ЖКТ	4	13,3±6,2	8	32±4,8*
Вирусный гепатит	4	13,3±6,2	8	32±4,8*
Цистит и заболевания почек	1	3,3±3,3	6	24±4,3**
Анемия	20	66,7±8,6	20	80±3,6
Заболевания щитовидной железы	6	20,0±7,3	10	40±5,1**
Ожирение	2	6,7±4,6	3	12±3,0

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (\* -  $P<0,05$ ; \*\* -  $P<0,01$ ; \*\*\* -  $P<0,001$ )

Наибольший удельный вес среди экстрагенитальной патологии у обследованных женщин всех групп занимает анемия – 80,8%, однако у женщин с ПЭ анемия выявляется достоверно чаще (85,3%). Практически каждая третья женщина с ПЭ ( $33,7\pm 4,8\%$ ) страдала каким-либо заболеванием органов пищеварения (гастритом и энтероколитом, дискинезией желчевыводящих путей). Аналогичный показатель заболеваемости в сравниваемой группе был достоверно ниже –  $13,3\pm 6,2\%$  ( $P<0,05$ ).

Заболевания щитовидной железы также достоверно в 2,4 раза чаще диагностируются у женщин с ПЭ, нежели у женщин контрольной группы ( $P<0,01$ ).

Таким образом, у женщин с наличием преэклампсии имеет место высокая частота сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Большое значение в изучении репродуктивной функции имеет гинекологический анамнез (табл. 3.5).

Воспалительные процессы гениталий различной локализации отмечены в основной группе у 85,0% пациенток и достоверно превышали показатели женщин контрольной группы – 43,3% (табл. 2.2). Из них основную квоту составили кольпиты – 58 (62,1%), превышающие частоту в контрольной группе в 1,7 раз (36,7% соответственно,  $P<0,05$ ). В 5,7 раз чаще диагностировался эндометрит – 37,9% ( $P<0,001$ ), в 2,8 раза чаще - эрозия шейки матки и эндоцервициты – 28,4% ( $P<0,05$ ), в 1,8 раза чаще - хронические воспалительные заболевания придатков – 24,2%. TORCH-инфекция встречалась с одинаковой частотой в обеих группах женщин – 9,5 и 10,0% ( $P>0,05$ ).

Таблица 3.5

Особенности гинекологического анамнеза обследованных женщин  
( $M \pm m\%$ )

Заболевания	Женщины без ПЭ - контрольная группа (n=30)		Женщины с ПЭ - основная группа (n=25)	
	абс	%	абс	%
Кольпит	11	36,7±8,8	15	60±5,0*
Эрозия шейки матки, эндоцервицит	3	10,0±5,5	6	24±4,6*
Воспаление придатков матки	4	13,3±6,2	6	24±4,4
Хронический эндометрит	2	6,7±4,6	10	40±5,0***
ТОРСН-инфекция	3	10,0±5,5	3	12±3,0
Бесплодие	0	0	2	8±2,8**
Хронический аднексит	1	3,3±3,3	4	16±3,6*

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ )

При изучении акушерского анамнеза выявлено, что у 36 (37,9%) женщин предыдущие беременности закончились самопроизвольными выкидышами до 27 недель. Преждевременные роды имели место у 23 (24,2%) и 3 (10,0%) у женщин контрольной группы соответственно ( $P < 0,05$ ). Частота невынашивания при предыдущих беременностях составила 50 (52,6%) в основной группе и 4 (13,3%) в контрольной ( $P < 0,001$ ). Течение предыдущих родов осложнились аномалиями родовой деятельности у 32 (33,7%) и несвоевременным излитием околоплодных вод у 27 (28,4%) женщин. Перинатальная гибель плода по данным анамнеза у женщин с преэклампсией

составила 18 (25,3%), аналогичный показатель в контрольной группе – 1 (3,3%) соответственно ( $P < 0,01$ ). Рубец на матке и дефект последа выявлено у 5 (5,3%) и 6 (6,3%) женщин основной группы ( $P < 0,05$ ).

Приведенные данные еще раз подтверждают роль инфекции в развитии преэклампсии.

Течение настоящей беременности у 84,2% женщин с ПЭ осложнилось угрозой ее прерывания (рис. 3.4), причем угроза невынашивания диагностировалась несколько раз в различные сроки беременности. Ранние токсикозы встречались у 18,9% женщин. У обследованных нами женщин анемия диагностирована в 88,4% случаев.



**Рис. 3.4 Осложнения беременности у женщин с преэклампсией до лечения**

### **3.3. ТРОМБОЦИТОПАТИИ И ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

Ретроспективный анализ историй родов женщин с ПЭ показал, что у них остаются высокими показатели не только патологической кровопотери в родах, но и коагулопатических кровотечений, обусловленных развитием тромбгеморрагического синдрома. По данным литературы, высокая частота коагулопатических кровотечений на фоне преэклампсии обусловлена

существенными сдвигами в системе гемостаза. Удельный вес массивной кровопотери при ПЭ тяжелой степени составляет 50% [87, 149, 160, 161].

Концентрация фибриногена у беременных с ПЭ при исследовании составила в среднем 3,8 г/л, являясь достоверно повышенной по отношению к контролю.

Отмечалось значительное увеличение показателя протромбинового индекса - до  $106,8 \pm 3,7\%$ . При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза выявлено, что количество циркулирующих в периферической крови тромбоцитов существенно изменяется - наблюдается резкое падение до  $164,8 \pm 6,1\%$ .

Изучение фибринолитической активности системы гемостаза по показателю лизиса эуглобулинового сгустка показало его повышение, что достигало статистически значимые цифры  $37,8 \pm 1,3$  и  $42,1 \pm 1,2$  мин ( $P < 0,05$ ).

При постановке полуколичественных тестов обнаружения циркулирующих РКМФ ( этаноловый и протамина-сульфатный ) во всех случаях в наших наблюдениях у беременных с ПЭ процент выявления положительных значений теста был выше, чем в контрольных группах. Анализ звена ингибиторов свертывания крови показал достоверное снижение содержания АТ III по отношению к группе контроля ( $84,7 \pm 2,5$  и  $86,9 \pm 3,0$  соответственно) ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, исследованиями состояния основных звеньев системы гемостаза у беременных с ПЭ выявлены изменения, указывающие как на гипо-, так и гиперкоагуляционные проявления.

Особенно выраженные изменения обнаружены в тромбоцитарном звене системы гемостаза, проявляющиеся в усилении интенсивности агрегации тромбоцитов, т.е. в падении их функциональной активности.

Вышеизложенное свидетельствует, на наш взгляд, о том, что у беременных с ПЭ развивается подострая форма ДВС-крови, характеризующаяся гиперкоагуляцией с тромбоцитопатией потребления. Так, у беременных

с ПЭ выявлена следующая закономерность: гиперкоагуляция в 72,5% случаев, изокоагуляция - в 6,2%, гипокоагуляция – в 21,3% случаев.

#### **3.4. Функциональная активность тромбоцитов у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией**

Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза проводилось у 14 беременных в III триместре беременности, 11 рожениц и родильниц с преэклампсией.

При анализе агрегации тромбоцитов у пациенток с преэклампсией общая оценка агрегации позволила установить наличие гиперфункции тромбоцитов.

При оценке общей агрегационной активности тромбоцитов по типам кривых агрегатограммы было выявлено незначительное уменьшение частоты двухфазных кривых агрегации тромбоцитов за счет увеличения необратимой агрегации при стимуляции АДФ  $1 \cdot 10^{-5}$  м, и адреналином (табл. 4.4).

Аналогичные изменения, то есть усиление агрегационной активности тромбоцитов, наряду с гипоагрегацией, имели место при стимуляции АДФ  $1 \cdot 10^{-7}$  м, при этом увеличилось число двухфазной необратимой агрегации. При анализе показателей агрегатограмм наблюдалось появление выраженной гиперфункции тромбоцитов. Средние значения показателей интенсивности агрегации были значительно выше, чем у условно-здоровых беременных и рожениц, но не имели существенных отличий от таковых у пациенток предыдущей группы.

Увеличение интенсивности агрегации у беременных и рожениц с преэклампсией при стимуляции АДФ  $1 \cdot 10^{-3}$  м, составило соответственно 16,1 и 7,9%; АДФ  $1 \cdot 10^{-5}$  м – 15,1 и 10,6%; АДФ  $1 \cdot 10^{-7}$  м – 62,3 и 62,2%; адреналином – 27,4 и 30,3% ( $P < 0,01$ ) (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Общая характеристика агрегационной и функциональной активности тромбоцитов у беременных и рожениц с преэклампсией (в %)

Типы агрегатограмм	Беременные (III триместр)		Роженицы	
	Здоровые (n=20)	Беременные с преэклампсией (n=14)	Здоровые (n=14)	С преэклампсией (n=11)
При стимуляции АДФ $1 \cdot 10^{-5}$ м				
Двухфазная агрегация	30	27,2	35,7	24,0
Необратимая агрегация	56,7	66,7	100	100
Обратимая агрегация	13,3	9,1	-	-
Отсутствие агрегации	-	-	-	-
При стимуляции АДФ $1 \cdot 10^{-7}$ м				
Двухфазная агрегация	26,7	27,3	57,1	32
Необратимая агрегация	56,7	72,7	100	100
Обратимая агрегация	16,7	21,2	-	-
Отсутствие агрегации	-	-	-	-
При стимуляции адреналином				
Необратимая агрегация	30	51,5	78,6	92
Двухфазная агрегация	60	36,4	21,4	8
Ослабление реакции высвобождения	10	9,1	-	-

Интенсивность вторичной агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ  $1 \cdot 10^{-5}$  м, и адреналином также была достоверно выше, чем у условно-здоровых женщин ( $P < 0,001$ ). При этом угол наклона кривой агрегатограммы на этапе вторичной агрегации превышал аналогичный показатель у здоровых беременных и рожениц (соответственно на 5,8 и 7,4%) ( $P > 0,05$ ). При анализе параметров агрегации, характеризующих динамику секреторной активности тромбоцитов, отмечено ускоренное начало реакции высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации и синтеза циклических эндоперекисей простагландинов и тромбоксана А<sub>2</sub>. Количество тромбоцитов при этом было достоверно ниже как у беременных ( $P < 0,01$ ), так и у рожениц ( $P < 0,01$ ). Указанные изменения сочетались с увеличением индекса адгезивности на 11% у беременных и на 15% у рожениц.

При анализе тромбоэластограммы у беременных и рожениц с преэклампсией отмечалась выраженная хронометрическая структурная гиперкоагуляция, о чем свидетельствовало уменьшение показателя «г+k», соответственно на 14,5 и 21,2%, увеличение индекса тромбодинамического потенциала (ИТП) на 38,2 и 34,1% и уменьшение тромбоэластографического коэффициента активности тромбоцитов на 10,2 и 9% ( $P < 0,05$ ).

На рисунках 3.5-3.7 представлена динамика показателей «г+k», «ИТП» и тромбоэластографического показателя активности тромбоцитов у беременных, рожениц и родильниц в зависимости от способа родоразрешения.

Как видно из рисунки 3.5, после самопроизвольных родов скорость свертывания крови постепенно снижается (на 1-е сутки -  $11,0 \pm 1,9$ ; на 3-и  $11,9 \pm 1,1$ ; на 5-е  $13,2 \pm 1,6$ ; на 7-е  $18,7 \pm 1,1$  мм), однако к 7-м суткам после родов остается все еще высокой и на 21,8% превышает аналогичный показатель у условно-здоровых родильниц. После абдоминального родоразрешения в течение нескольких дней отмечается дальнейшее ускорение свертывания крови (на 1-й день  $10,6 \pm 1,1$ ; на 3-й  $9,0 \pm 0,7$ ; на 5-й -  $7,6 \pm 0,6$ ; на 7-й -  $9,7 \pm 0,6$  мм).

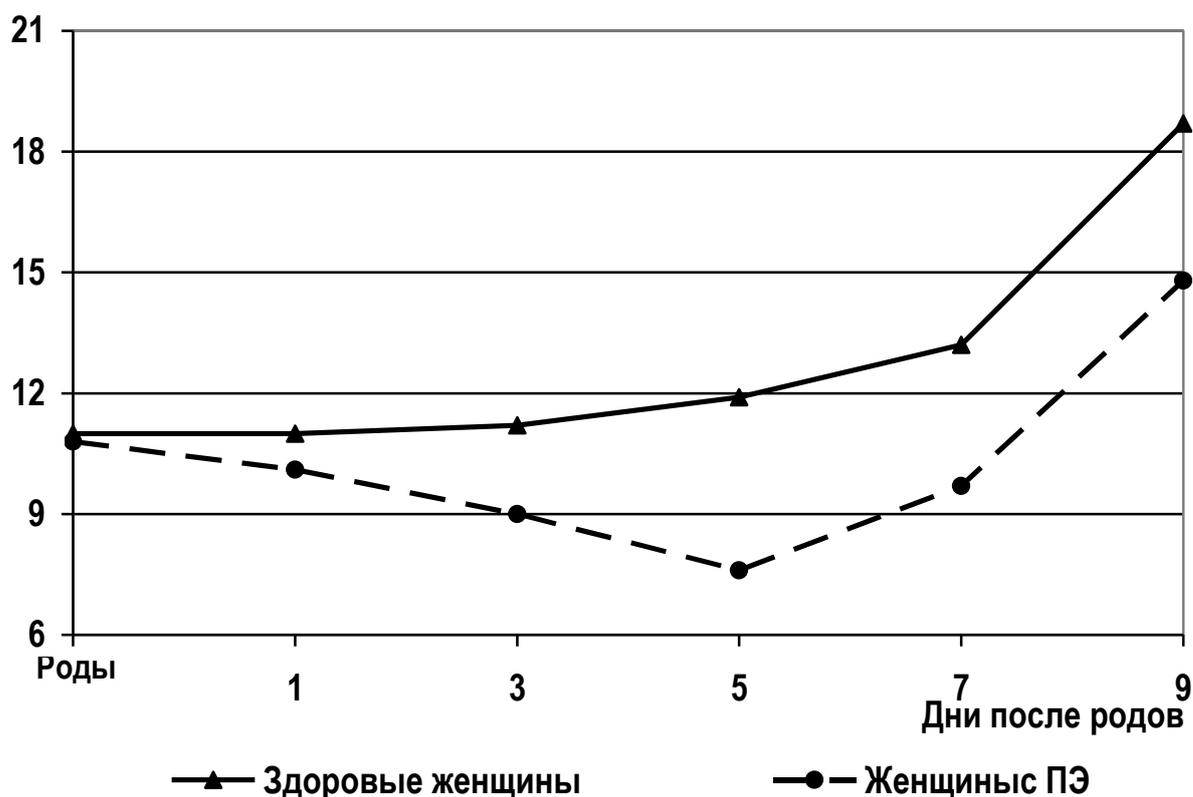


Рис. 3.5. Динамика показателя «g+k» у беременных, рожениц и рожениц с преэклампсией

После самопроизвольных родов «ИТП» уменьшается и составляет на 1-е сутки после родов  $26,6 \pm 2,8$ ; на 3-и -  $22,1 \pm 2,1$ ; на 5-е -  $2,7 \pm 2,3$ ; на 7-е -  $17,8 \pm 1,7$ . После операции кесарева сечения значения индекса соответственно равны:  $28,8 \pm 2,4$ ;  $33,4 \pm 1,2$ ;  $37,0 \pm 1,6$ ;  $32,5 \pm 3,2$  ( $P < 0,05$ ) (рис. 4.6).

Коэффициент тромбоэластографического определения активности тромбоцитов в послеродовом периоде постепенно увеличивается (на 1-й день он равен  $0,75 \pm 0,01$ ; на 3-й -  $0,77 \pm 0,02$ ; на 5-й -  $0,78 \pm 0,02$ ; на 7-й -  $0,80 \pm 0,02$ ) ( $P < 0,05$ ) (рис. 4.7). После абдоминального родоразрешения этот показатель также достоверно ниже, чем в контрольной группе, и составляет: на 1-е сутки  $0,70 \pm 0,02$ ; на 3-и  $0,73 \pm 0,01$ ; на 5-е  $0,745 \pm 0,01$  и на 7-е сутки после операции -  $0,76 \pm 0,01$  ( $P < 0,05$ ).

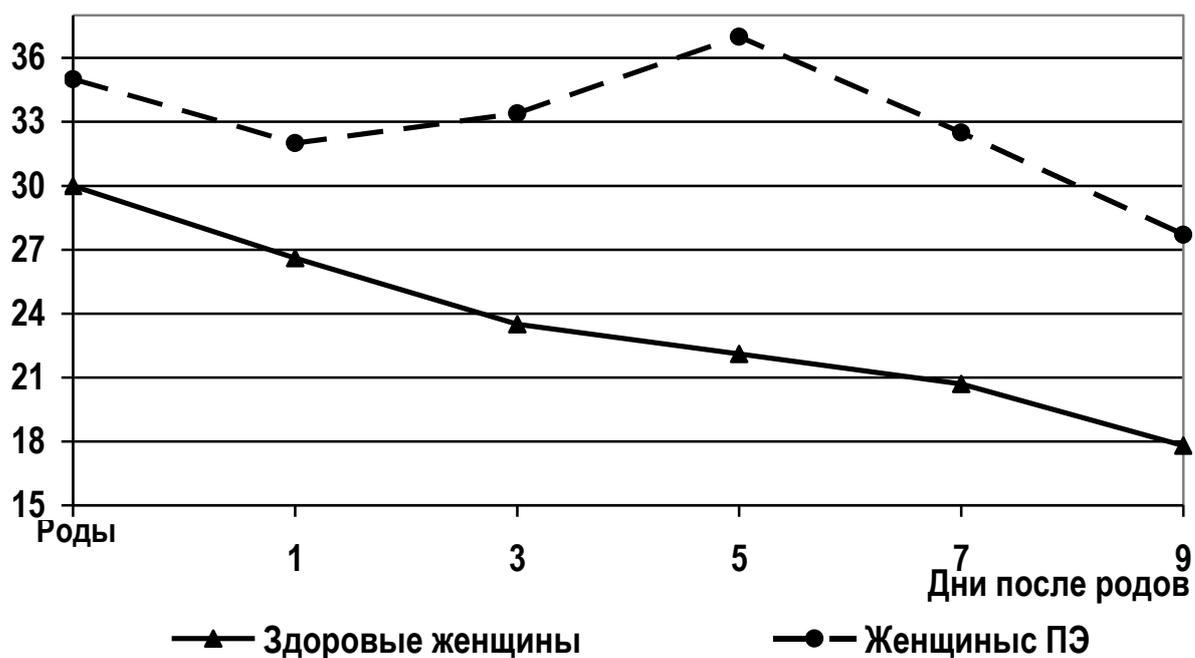


Рис. 3.6. Динамика показателя «ИТП» у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией

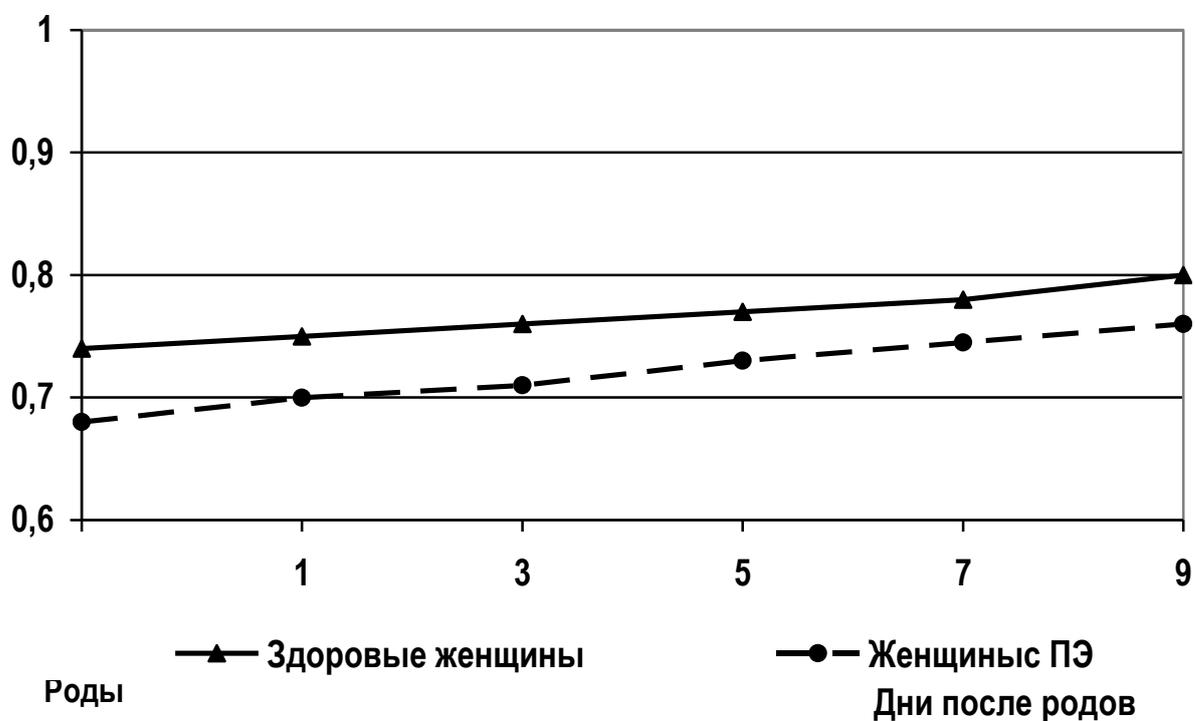


Рис. 3.7. Динамика ТЭГ-го показателя коэффициента активности тромбоцитов у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией

Таблица 3.7

Содержание АТ-III в плазме и сыворотке крови у беременных,  
рожениц и родильниц с преэклампсией

Группы обследованных	Кол-во обследо- ванных (n)	Антитромбин-III
Здоровые беременные (III триместр)	20	73,4±2,6
Беременные с преэклампсией	14	58,3±3,9
P		<0,01
Здоровые роженицы	14	69,7±2,6
Роженицы с преэклампсией	11	54,1±2,5
P		<0,001
Здоровые родильницы (1-е сутки после родов)	14	70,0±3,7
Родильницы с преэклампсией (1-е сутки после родов)	5	59,4±2,2
P		<0,05
Здоровые родильницы (3-е сутки после родов)	14	81,0±5,6
Родильницы с преэклампсией (3-е сутки после родов)	5	67,6±2,8
P		<0,05
Здоровые родильницы (5-е сутки после родов)	14	89,0±5,9
Родильницы с преэклампсией (5-е сутки после родов)	6	76,1±2,0
P		<0,05

Следует отметить, что в 3 случаях у пациенток, перенесших преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, на тромбоэластограмме определялась резкая гипокоагуляция, при которой проведение пробы "переноса" позволило выявить потенциальную гиперкоагуляцию и начавшуюся коагулопатию потребления.

При исследовании антитромбина-III у беременных и рожениц с преэклампсией отмечено выраженное его снижение, соответственно на 20,6 и 26,8% (табл. 3.7).

На рисунке 4.8 показана динамика содержания фибрин-фибриногеновых продуктов в сыворотке у пациенток с ПЭ. В III триместре беременности уровень ПДФ составил  $15,4 \pm 1,6 \cdot 10^{-3}$  г/л, что в 2,75 раза превышает аналогичный показатель у здоровых беременных. При самопроизвольных родах и операции кесарева сечения уровень ПДФ составил соответственно  $24,2 \pm 2,1$  и  $26,8 \pm 2,7 \cdot 10^{-3}$  г/л. После родов содержание ПДФ несколько повышается (1-е сутки –  $29,2 \pm 3,2$ ; 3-и –  $26,2 \pm 1,7$ ; 5-е –  $21,5 \pm 2,3 \cdot 10^{-3}$  г/л). К моменту выписки из клиники уровень ПДФ в 2,5 раза превышает аналогичный показатель у здоровых родильниц. После операции кесарева сечения содержание ПДФ также повышается и к концу недели имеет тенденцию к снижению (на 1-й день –  $53,7 \pm 5,4$ ; на 3-й –  $49,1 \pm 3,1$ ; на 5-й –  $44,3 \pm 2,8$ ; на 7-й –  $42,0 \pm 2,9$ ).

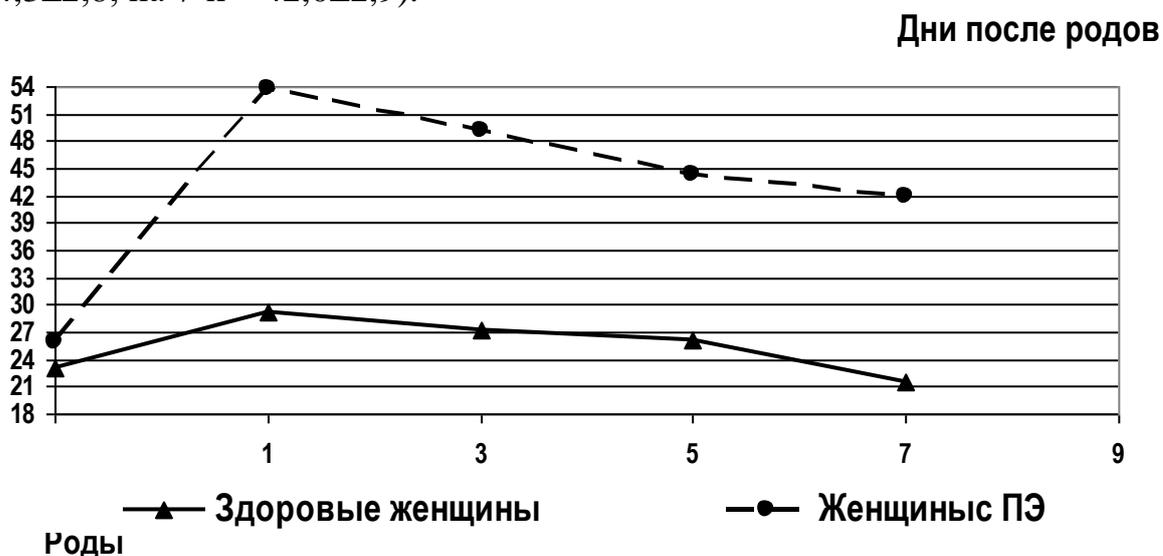


Рис. 3.8. Динамика содержания ПДФ у беременных и родильниц с ПЭ

Таким образом, у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией имеются признаки подострой формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и признаки развития тромбоцитопатии и коагулопатии потребления в сочетании со снижением антикоагулянтного и фибринолитического потенциала крови.

#### **Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ТРОМБОЦИТОПАТИИ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

Ретроспективный анализ историй родов женщин с ПЭ показал, что у них остаются высокими показатели не только патологической кровопотери в родах, но и коагулопатических кровотечений, обусловленных развитием тромбогеморрагического синдрома. По данным литературы, высокая частота коагулопатических кровотечений на фоне преэклампсии обусловлена существенными сдвигами в системе гемостаза. Удельный вес массивной кровопотери при ПЭ тяжелой степени составляет 50% [87, 149, 160, 161].

Концентрация фибриногена у беременных с ПЭ при исследовании составила в среднем 3,8 г/л, являясь достоверно повышенной по отношению к контролю.

Отмечалось значительное увеличение показателя протромбинового индекса - до  $106,8 \pm 3,7\%$ . При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза выявлено, что количество циркулирующих в периферической крови тромбоцитов существенно изменяется - наблюдается резкое падение до  $164,8 \pm 6,1\%$ .

Изучение фибринолитической активности системы гемостаза по показателю лизиса эуглобулинового сгустка показало его повышение, что достигало статистически значимые цифры  $37,8 \pm 1,3$  и  $42,1 \pm 1,2$  мин ( $P < 0,05$ ).

При постановке полуколичественных тестов обнаружения циркулирующих РКМФ ( этаноловый и протамин-сульфатный ) во всех случаях в наших наблюдениях у беременных с ПЭ процент выявления положительных значений теста был выше, чем в контрольных группах. Анализ звена ингибиторов свертывания крови показал достоверное снижение содержа-

ния АТ III по отношению к группе контроля ( $84,7 \pm 2,5$  и  $86,9 \pm 3,0$  соответственно) ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, исследованиями состояния основных звеньев системы гемостаза у беременных с ПЭ выявлены изменения, указывающие как на гипо-, так и гиперкоагуляционные проявления.

Особенно выраженные изменения обнаружены в тромбоцитарном звене системы гемостаза, проявляющиеся в усилении интенсивности агрегации тромбоцитов, т.е. в падении их функциональной активности.

Вышеизложенное свидетельствует, на наш взгляд, о том, что у беременных с ПЭ развивается подострая форма ДВС-крови, характеризующаяся гиперкоагуляцией с тромбоцитопатией потребления. Так, у беременных с ПЭ выявлена следующая закономерность: гиперкоагуляция в 72,5% случаев, изокоагуляция - в 6,2%, гипокоагуляция - в 21,3% случаев.

12 беременным с преэклампсией с целью коррекции гемостаза была проведена соответствующая антикоагулянтная терапия подкожным введением нефракционированного гепарина (НГ) в дозе 2,5 тыс.ед. 2-3 раза в день в течение 5-7 дней.

Отмечалось незначительное снижение фибриногена до  $3,23 \pm 0,15$  г/л. Наблюдалось повышение активности ингибиторов свертывания крови, в частности АТ III ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что применение НГ позволяет быстро ликвидировать гемокоагуляционные нарушения уже на 5-7-й день лечения.

Анализ показывает, что в конце традиционного лечения не отмечено существенного повышения числа тромбоцитов. Наблюдалось некоторое снижение интенсивности максимальной агрегации ( $T_{MA}$ ) при стимуляции АДФ  $1 \cdot 10^{-3}$  М (с  $88,0 \pm 6,8$  до  $80,2 \pm 5,9\%$ ,  $P > 0,05$ ) по сравнению со здоровыми беременными. При воздействии адреналином и коллагеном также отмечалось некоторое снижение патологической активности тромбоцитов.

При изучении функциональной активности тромбоцитов по типам агре-

гатограмм выявлено некоторое снижение процента обратимых агрегаций при стимуляции АДФ  $1 \cdot 10^{-3}$  М (с 16,6 до 15%), патологического для этой дозы индуктора типа агрегации.

Установлено, что при традиционной терапии хотя и несколько улучшается агрегационная и функциональная активность тромбоцитов, все же прослеживаются явления дисфункции тромбоцитов. Это выражалось в том, что у 10-15% пациенток с ПЭ сохранялись явления гиподисфункции тромбоцитов при стимуляции АДФ и адреналином. Проведенное лечение, являясь патогенетически обоснованным, воздействует на все показатели системы свертывания крови: повышает фибринолитическую активность крови, снижает концентрацию фибриногена, удлиняет АПТВ, укорачивает АВР, повышает активность АТ III, вызывает отрицательные пробы полуколичественных тестов. Это позволяет нам судить о купировании ДВС-синдрома.

У 8 беременных с преэклампсией из 12, несмотря на коррегирующую терапию гемостаза НГ, сохранялись признаки хронической формы ДВС-синдрома.

В последние годы в клиническую медицину активно внедряются низкомолекулярные гепарины (НМГ), которые в отличие от НГ, проявляют большую противотромботическую активность и более низкую выраженность геморрагических осложнений и других побочных эффектов [11,13,18,80].

Меньшая зависимость противотромботического эффекта НМГ от уровня АТ-III и меньшее связывание с белками плазмы, чем у нефракционированного гепарина, способствовало использованию их у беременных с преэклампсией.

13 беременных с ПЭ получали Клексан в дозе 20 мг в сутки 1 раз подкожно в течение 3-5 дней.

У беременных с преэклампсией после лечения НМГ отмечались выраженные изменения в системе свертывания крови. Это особенно проявля-

лось в активации фибринолитического звена гемостаза, достигая достоверных значений в обеих группах.

После проведенного лечения Клексаном наблюдалось достоверное укорочение ПТИ до  $97,7 \pm 1,4\%$ . Концентрация фибриногена была значительно снижена до  $3,2 \pm 0,15$  г/л ( $P < 0,05$ ). Отмечалось укорочение АВР с  $55,9 \pm 1,7$  до  $46,7 \pm 0,8$  сек ( $P < 0,05$ ).

Исследование тромбоцитарного звена показало, что до и в динамике лечения беременных с ПЭ происходят существенные изменения. До лечения у беременных с ПЭ наблюдалось выраженное снижение количества тромбоцитов до  $165,7 \pm 6,1$  ( $P < 0,05$ ), что было достоверно по отношению к контролю. После лечения НМГ выявлено отчетливое повышение количества тромбоцитов до  $248,4 \pm 12,9$  у беременных с ПЭ.

Таким образом, использование НМГ в комплексной терапии беременных с преэклампсией, способствовало нормализации функции тромбоцитов, ликвидации тромбофилических состояний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важнейшей задачей современной акушерской науки является снижение материнской заболеваемости и смертности и перинатальных осложнений. Решение этих вопросов имеет большое значение для региона с высоким процентом больных беременных, рожениц и родильниц с различными формами экстрагенитальной и акушерской патологии.

По данным ВОЗ и мировой статистики, ежегодно полмиллиона женщин умирают от причин, связанных с беременностью и родами. Только за период с 1987 по 2000 г по данным ВОЗ в мире умерли 7,5 млн. женщин от причин, связанных с преэклампсиями [22, 30], при этом более 99% случаев материнской смертности приходится на развивающиеся страны. В странах Азии ежегодно умирает около 0,33 млн. женщин. В Западной Европе около 1/6 кювезов для интенсивной терапии новорожденных используются только для детей, родившихся от матерей, перенесших преэклампсию во время беременности [48].

В Узбекистане, как и во многих других странах мира, среди причин материнской смертности преэклампсия и эклампсия занимает одно из ведущих трёх мест, периодически уступая первенство кровотечениям и септическим осложнениям и составляет 15,4%. При этом следует учитывать, что почти в 80% случаях кровотечения являются следствием преэклампсии.

Ныне доказана определенная роль гемокоагуляционных нарушений в патогенезе ПЭ [25]. Однако многие аспекты развития и прогрессирования ПЭ при беременности до сих пор еще далеки от разрешения. Установлено, что при ПЭ у беременных развивается активация кровяных пластинок, что приводит не только к диссеминированной внутрисосудистой агрегации их и к повреждению стенок сосуда, но и неизбежно к активации свертывания крови и развитию ДВС-крови [33]. Для устранения этих нарушений в комплексной терапии таких больных применяются малые дозы гепарина, ан-

тиагреганты, антиоксидант витамина Е, свежемороженая плазма (Н.А. Лопаткин, 1997; А.Л. Мищенко, 1999; Лычев В.Г., 2003). Применение этих препаратов приводило к коррекции нарушений в системе гемостаза. При этом частота тромбогеморрагических осложнений сократилось в 2-3 раза.

Однако, в ряде случаев, данная терапия не дает достаточного корректирующего эффекта, что, вероятно, связано с высокой гепаринорезистентностью плазмы у больных с ДВС-синдромом (Vick B. L., 1985; Кузник Б. И., 1991). Накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что это состояние обусловлено резким возрастанием содержания белков острой фазы (БОФ), часть из которых обладает высоким сродством к гепарину и препятствует взаимодействию его с антитромбином III (АТ-III) (Баркаган З. С., 1982; Макацария А. Д., 2001; Лычев В. Г., 2003). Преодолеть действие БОФ удастся временно лишь резким увеличением дозы вводимого гепарина, однако, это чревато опасностью развития кровотечений и вторичной депрессии АТ-III (Федорова З. Д., 1993).

В последние годы появилась новая концепция о том, что при многих патологических состояниях беременности - при анемиях, почечных заболеваниях, преэклампсии, ПОНРП в результате активации протеолиза в организме образуются в значительном количестве мембрано-активные эндогенные токсины - пептиды с молекулярной массой 300-5000 Д, так называемые среднемолекулярные пептиды (СМП) (Ветров В. В., 2002; Ветчинников О. Н. с соавт., 2002; Елютин, 2002; Cline M., 2000; Oleszczuk J. et al., 2000). Они разрушают форменные элементы крови с последующим выходом активаторов коагуляции, приводящих к развитию ДВС-синдрома. Литературы посвященной изучению роли СМП в патогенезе развития тромбоцитопатии и гепаринорезистентности, делающим лечение синдромов ДВС неэффективным, недостаточно (Бахрамова М. М., 2007).

В этой связи, целью настоящей работы явилось комплексное изучение тромбоцитарного звена системы гемостаза и эндогенных пептидных ток-

синов, а также определение их роли в развитии тромбогеморрагических осложнений при преэклампсии.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Выявить частоту кровотечений, развившихся на фоне преэклампсии по данным ретроспективного анализа родов по Андижанской области за 2000-2005 гг.
2. Выявить особенности функциональной активности тромбоцитов при беременности, осложнившейся преэклампсией.
3. Разработать методы профилактики развития тромбогеморрагических осложнений при беременности, осложненной развитием преэклампсии.

Нами произведен ретроспективный анализ 11209 историй родов, прошедших в областном родильном комплексе №1 г. Андижана с 2000-2005гг., который показал, что из них в 2466 случаях беременность осложнилась преэклампсией. При этом у каждой третьей женщины роды осложнились патологической кровопотерей. Из них у каждой третьей наблюдалась ПОНРП (29,6%), у каждой второй роды осложнились гипотоническим кровотечением (46,1%). Более того,  $\frac{3}{4}$  (75,4%) женщин находились в возрасте наивысшей репродуктивной активности - 20-34 года.

Анализ причин материнской смертности по республике Узбекистан за последние 5 лет показал, что из 206 умерших женщин в 63,6% случаях гестационный период осложнился преэклампсией, из них у каждой десятой - тяжелая степень преэклампсии и эклампсия (Азизова Г. Д., 2005; Туреева, 2003).

Следует отметить, что патологическая кровопотеря в родах наблюдалась на фоне профилактики, проводимой внутривенной инфузией контрактильных маточных средств. При этом широкое применение их без контроля и коррекции свертывающей системы крови не привело к снижению частоты патологической кровопотери в родах.

Все вышеизложенное дает нам основание считать, что в патогенезе акушерских кровотечений на фоне преэклампсии помимо отягощенного акушерского анамнеза, возраста и паритета сопутствующих экстрагенитальных заболеваний играют роль и другие факторы.

Вместе с тем, заслуживает внимания тот факт, что далеко не все случаи осложненного течения беременности преэклампсией, проявляются тромбгеморрагическим синдромом. В связи с чем, для практического врача при ведении беременности и родов у женщин с преэклампсией крайне важными становятся вопросы:

1. Каков спектр нарушений гемостаза у женщин преэклампсией в динамике гестационного периода?
2. Когда возникает реальная угроза послеродового кровотечения во время беременности и родов?
3. Возможно ли своевременно прогнозировать и предупредить акушерское кровотечение?

Нам представляется, что основой для рационального ответа на поставленные вопросы может дать оценка результатов динамического контроля за системой гемостаза, в частности её тромбоцитарного звена.

Проспективный анализ течения беременности и родов проведен у 122 женщин в III триместре беременности. Из них у 95 женщин беременность протекала на фоне преэклампсии легкой степени. 30 беременных представили контрольную группу с неосложненным течением гестационного периода.

Беременные были разделены на две группы в зависимости от проведенной терапии. Сравнительную (1) группу составили 50 женщин, страдающих преэклампсией легкой степени, получавших коррекцию гемостаза нефракционированным гепарином (НГ).

Основную (2) группу составили 45 беременных с преэклампсией легкой степени, у которых коррекция НГ была неэффективной, в связи с чем, им проведена дополнительная терапия НМГ и ПФ.

Дифференцированная оценка системы гемостаза и анализ клинического течения преэклампсии свидетельствуют о гетерогенности исходных нарушений гемокоагуляции. Детальное изучение тромбоцитарного звена системы гемостаза по типам агрегатограмм у беременных с преэклампсией выявило, что имеет место дисфункция тромбоцитов: гиперфункция тромбоцитов встречалась в 25% случаях, изофункция – в 12,5% и гипофункция 62,5%.

Дисрегуляция системы гемостаза, также выражалась в разнонаправленном характере изменений тромбоэластографических показателей, характеризующих состояние как плазменного, так и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза и его адаптационные возможности. При анализе тромбоэластограммы у беременных и рожениц с преэклампсией отмечалась выраженная хронометрическая структурная гиперкоагуляция, о чем свидетельствовало уменьшение показателя "r+k", соответственно на 14,5 и 21,2%: увеличение индекса тромбодинамического потенциала (ИТП) на 38,2 и 34,1% и уменьшение тромбоэластографического коэффициента активности тромбоцитов на 10,2 и 9% ( $P < 0,05$ ).

Следует отметить, что в 3 случаях у пациенток, перенесших преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, на тромбоэластограмме определялась резкая гипокоагуляция, при которой проведение пробы "переноса" позволило выявить потенциальную гиперкоагуляцию и начавшуюся коагулопатию потребления.

При исследовании антитромбина-III у беременных с преэклампсией отмечено выраженное его снижение, соответственно на 20,6% .

У беременных с преэклампсией имеются признаки подострой формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и начальные признаки развития тромбоцитопатии и коагулопатии потребления в сочетании со снижением антикоагулянтного и фибринолитического потенциала крови.

Анализ элюционных диаграмм разделения плазмы женщин с ПЭ и плазмы здоровых показал, что в плазме женщин с ПЭ присутствовали фракции А-IV и А-VI, не обнаруживаемые в крови здоровых женщин. Более того, наши исследования показали, что на состояние системы свертывания крови по показателям ТЭГ, влияли именно эти две пептидные фракции, выделенные из плазмы крови всех групп женщин с ПЭ. Фракции пептидов из плазмы здоровых женщин АЗ-2 заметным эффектом не обладали.

Нами установлено, что фракция А-IV уменьшает показатель «r+K» ТЭГ, что свидетельствует об уменьшении времени свертывания крови и ускоренном образовании сгустка, расценивается нами как хронометрическая (зависящая от времени) гиперкоагуляция. Наличие гипокоагуляции подтверждает уменьшение показателя «та» ТЭГ, а уменьшение же показателя «ИТП» ТЭГ является следствием структурной гипокоагуляции.

Противоположным эффектом обладала фракция А-VI. Данная фракция вызывает снижение показателя «r+k» ТЭГ, т.е. уменьшение времени свертывания крови. Это состояние хронометрической гиперкоагуляции подтверждается и увеличением показателя «та» и «ИТП» ТЭГ.

При определении агрегации тромбоцитов нами использован метод, основанный на регистрации изменений оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы после введения в нее индуктора агрегации. В качестве индуктора агрегации использовали растворы аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации  $1 \cdot 10^{-3}$  М, обеспечивающие максимальную агрегацию тромбоцитов. При добавлении в контрольную плазму крови фракции А-IV было обнаружено угнетение агрегационной активности тромбоцитов, проявляющееся в уменьшении их максимальной агрегации, тем самым, обуславливая структурную гипокоагуляцию. При этом фракция А-VI вызывала совершенно противоположную реакцию - активацию агрегационной активности тромбоцитов, проявляющуюся в повышении максимальной агрегации под воздействием АДФ, оцененная нами как хронометрическая гиперкоагуляция.

Гепарин был и остается основным антикоагулянтом, используемым для лечения синдромов ДВС.С целью коррекции гемостазиологических нарушений крови в акушерской практике широко распространено подкожное введение гепарина. Гепарин уменьшает прокоагулянтную активность тромбоцитарного фосфолипида (3 фактор тромбоцитов), оказывает антиромбопластиновое, антиромбиновое, антифибриновое действие. Эффективность применения малых доз гепарина (от 5000 до 10 000 ЕД в сутки) показана в работах А.Д. Макацария и соавт. (1997). Действие малых доз гепарина реализуется путем инактивации активированных факторов свертывания крови комплексами АТ III-гепарина (анти Ха-эффект), что существенно блокирует активацию тромбинообразования в крови, но не нарушает гемостатический потенциал.

Всем 95 беременным с ПЭ с целью коррекции гемостаза была проведена соответствующая антикоагулянтная терапия подкожным введением нефракционированного гепарина (НГ) в дозе 2,5 тыс.ед. 2-3 раза в день в течение 5-7 дней. У 50 беременных из 95 в течение 4-6 дней произошла стабильная коррекция показателей свертывающей системы. У 45 беременных с преэклампсией из 95, несмотря на коррегирующую терапию гемостаза НГ, сохранялись признаки хронической формы ДВС-синдрома. Также сохранялись выявленные нами изменения в тромбоцитарном звене гемостаза, концентрация среднемолекулярных пептидов в плазме женщин с ПЭ после проведенной общепринятой терапии.

Развивающееся потребление АТ-III при ДВС-синдроме является закономерным процессом (Баркаган З. С., 1982; Макацария А. Д., 2001; Лычев В. Г., 2003). Как известно, фармакодинамическая активность НГ прямо зависит от концентрации антиромбина III. Наши исследования по содержанию ингибиторов свертывания крови и фибринолиза у условно-здоровых беременных, рожениц и родильниц свидетельствовало об уменьшении общего антикоагулянтного потенциала крови. Исследование содержания основного ингибитора свертывания крови – антиромбина III показало, что к

концу III триместра беременности, в родах наблюдается снижение его уровня по сравнению с данными условно-здоровых небеременных ( $P < 0,05$ ). У беременных и рожениц с преэклампсией при исследовании АТ III отмечено выраженное его снижение, соответственно на 20,6 и 22,4%. Следовательно, неэффективность проводимой коррегирующей терапии НГ у беременных с преэклампсией возможно было связано с низкой концентрацией (активностью) АТ-III.

Однако дефицит АТ-III является далеко не единственной причиной резистентности к гепарину. Доказана прямая зависимость между степенью эндогенной интоксикации и концентрацией пептидов СМП, приводящих к развитию ДВС-синдрома (Shaarawy M. et al., 1998; Рябых О. В. с соавт., 1999; Малахова М. Я., 2000; Филонова Л. В., 2001; Васильева Е. В., 2004; Ветров 1998, 2005). Наши исследования по содержанию СМП показали, что у беременных с преэклампсией также отмечены высокие концентрации СМП, еще более увеличивающиеся в момент родоразрешения. Действие СМП удастся преодолеть временно лишь резким увеличением дозы вводимого гепарина, однако, это чревато опасностью развития кровотечений в акушерстве и вторичной депрессии АТ-III. К числу методов купирования эндогенной интоксикации относятся методы экстракорпоральной гемокоррекции. Из них наиболее безопасным является плазмаферез. Его активно используют в урологии, хирургии, кардиологии, гематологии, а также в акушерстве и гинекологии (Ветров, 2003; Костюченко, 2003; Воинов 2002, 2005; Федорова, 2003). ПФ обладает реокоррегирующим, иммунокоррегирующим, детоксикационным и диффузионным эффектом. Детоксикация достигается путем экстракорпоральной элиминации экзогенных и токсичных эндогенных субстанций, обладающих биорегуляторными свойствами (Ветров, 2003, Костюченко, 2003). Содержание этих веществ, как правило, повышено при патологически протекающей беременности (Ветров И. И., 2005; Малахова М. Я., 2000; Филонова Л. В., 2001). Реокоррегирующий эффект достигается за счет удаления плазменных факторов свертывания и

грубодисперсных белков (Федорова, 2005, Костюченко 2003). Кроме того, за счет изменения соотношения vasoактивных субстанций происходит изменение тонуса сосудистого русла и системы микроциркуляции. Иммунокорректирующий эффект плазмафереза реализуется механическим удалением из кровеносного русла антигенов, аутоантител, ЦИК, что “разгружает” на какой-то срок иммунные механизмы, так как накопление их в избыточном количестве усугубляют систему детоксикации организма (Костюченко, 2003).

Однако, часто наблюдающиеся состояния у беременных с преэклампсией, такие как гипопротейнемия, дефицит естественных антикоагулянтов - АТ III и протеина С, гипокоагуляция затрудняют проведение плазмафереза в акушерской практике.

Для коррекции вышеуказанных состояний в настоящее время обосновано применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), т.к. нефракционированный гепарин не эффективен в условиях гипопротейнемии и вызывает тромбоцитопатию и тромбоцитопению. Меньшая зависимость противотромботического эффекта НМГ от уровня АТ III и меньшее связывание с белками плазмы, чем у нефракционированного гепарина, способствовало использованию их у беременных с преэклампсией в подготовке беременных с ПЭ к плазмаферезу.

Учитывая отсутствие изменений в гемостазиологических показателях 45 беременных с ПЭ получали Клексан в дозе 20 мг в сутки 1 раз подкожно в течение 3-5 дней. ПФ проводили методом центрифужного плазмафереза, объем эксфузии крови при этом не превышал 400-450 мл. В обязательном порядке до эксфузии крови проводили превентивную волемическую нагрузку, преимущественно глюкозо-солевыми растворами в объеме 200-400 мл. Непосредственно после эксфузии продолжали введение кристаллоидов в объеме 200-500 мл. Процедуру заканчивали реинфузией эритроцитарной массы. Плазму замораживали и использовали во время

операции КС. Объем заготовленной аутоплазмы колебался от 230 до 500 мл, в зависимости от количества сеансов ПФ: одного или двух.

Применение Клексана не только позволяет провести плазмаферез у беременных с гипопротеинемией и гипокоагуляцией, но и способствует увеличению содержания АТ III в плазме крови и аутоплазме, улучшая качество аутоплазмы. Применение НМГ у беременных с преэклампсией в подготовительном периоде к плазмаферезу за счет купирования гемостазиологических нарушений и повышения антикоагуляционного потенциала крови предупреждает тромбогеморрагические осложнения во время гестации, в родах и в послеродовом периоде.

Таким образом, использование НМГ и плазмафереза в комплексной терапии беременных с преэклампсией, способствовало нормализации функции тромбоцитов, ликвидации тромбофилических состояний, гепаринорезистентности. Предложенный нами новый подход позволяет не только провести плазмаферез у беременных с гипопротеинемией и гипокоагуляцией, но и способствует увеличению содержания АТ III в плазме крови беременной и аутоплазме, используемой для предупреждения тромбогеморрагических осложнений.

В результате внедрения разработанных нами принципов ведения женщин с ПЭ будет сокращена частота акушерских кровотечений, что позволит снизить материнскую заболеваемость и смертность женщин, а также уменьшить инвалидизацию их в результате сохранения основного репродуктивного органа - матки.

## **Выводы**

3. Выявленная при преэклампсии активация клеточного компонента системы гемостаза приводит к развитию тромбоцитопатии, коагулопатии и прогрессированию неспецифического синдрома ДВС-крови.

4. Применение НМГ в комплексной терапии беременных с преэклампсией, устраняет гепаринорезистентность и дисфункцию тромбоцитов, способствует увеличению содержания АТ III в плазме крови и аутоплазме, предупреждая тромбгеморрагические осложнения в родах.

5. Применение НМГ в комплексной терапии беременных с преэклампсией при наличии гемокоагуляционных нарушений, приводит к снижению акушерских кровотечений в родах и послеродовом периоде в 2,8 раза, по сравнению с группой беременных, получавших общепринятую терапию.

## **Практические рекомендации**

1. Степень нарушений тромбоцитарного звена системы гемостаза рекомендуется оценивать с помощью определения количества тромбоцитов в динамике, исследования агрегации тромбоцитов при стимуляции различными концентрациями АДФ. При отсутствии агрегометра проводить гемолизат-агрегационный тест (ГАТ).

2. При неэффективности общепринятой корригирующей терапии и гепаринорезистентности показано применение в комплексной терапии преэклампсии НМГ «Клексан» в дозе 20 мг в сутки 1 раз подкожно в течение 3-5 дней.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаходжаева М. С., Елецкая Н. В., Бабанов Б. Х. Гестозы и их осложнения в структуре материнской смертности //Мед. журн. Узбекистана. -2002. -№1. –С. 11-13.
2. Абрамченко В. В., Моисеев В. М. Основные показатели гемодинамики у беременных и рожениц в норме и при гестозе //Акуш. и гинекол. - 1992. -№3. –С. 7.
3. Баймурадова С. М., Бицадзе В. О., Матвеева Т. Е. АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гестозом //Акуш. и гинекол. - 2004. -№2. –С. 21-27.
4. Бакуева Н. М. Влияние анемии, гестоза и их сочетание на некоторые цитохимические показатели лейкоцитов крови у беременных //II Российский форум «Мать и Дитя». Тезисы докладов. –Москва, 2000. -С. 17-18.
5. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1998. - 450 с.
6. Баркаган З. С., Момонт А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза – М.: Изд-во Ньюдиамед, 2001. - 285 с.
7. Баркаган З. С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома //Materia Medice. -1997. №1 (3). – С. 5-14
8. Баркаган З. С., Лычев В. Г., Белявский К. М. Механизмы гепаринорезистентности и их клиническое значение //Тер. архив, 1982. -№8. –С. 77-82.
9. Вальков А. Б., Ходасевич Л. С. Медиаторы воспаления в патогенезе инфекционно-токсического шока менингококковой этиологии //Архив патол. – 2000.- Том 62, №2. – С. 52-59.
10. Васильева З. В., Тягунова А. В. Функция почек и показатели эндогенной интоксикации при гестозах // Акушерство и гинекология. -2003. - №1. -С. 16-19.

11. Ветров В. В., Пестряева Л. А. Значение синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе гестоза //Эфферентная терапия. -2005. -Том 11, №3. -С. 3-5.
12. Ветров В. В. Влияние детоксикационной терапии на состояние фетоплацентарной системы при гестозе, развившемся на фоне хронического пиелонефрита //Акушерство и гинекология. -2000. -№4. -С. 55-57.
13. Ветров В. В. Гомеостаз у беременных с гестозом //Акуш. Гинекол. – 1998. -№2. –С. 12-14.
14. Дмитриев А. А., Габриелян Н. И., Шевченко С. П. Трансплантация и искусственные органы. -М., 1984.
15. Дорохин К. М., Спас В. В. Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации //Анестез и реаним., 1994. -№1. –С. 56-60.
16. Драник Т. Н., Ена Я. М., Варецкая Т. В. Продукты расщепления фибрина/фибриногена при патологических процессах. –Киев, 1987.
17. Дьяченко П. К., Желваков Н. М. Эндотоксикоз в хирургии //Вест. хир. -1987. -№7. –С. 129-135.
18. Елютин Д. В., Садчиков Д. В., Забродский П. Ф. Коррекция эндогенной интоксикации при гестозе //Вест. интенсив. тер. -2001. -№4. –С. 11-15.
19. Климов В. А. Эндотелий при физиологической беременности //Акушерство и гинекология. -2006. -№5. –С. 11-14.
20. Коленичесенко А. П., Грицан Г. В. особенности этиопатогенеза, диагностики и интенсивной терапии ДВС-синдрома при критических состояниях в акушерско-гинекологической практике: Метод. реком. –Красноярск, 2001.
21. Конищева Е. А., Данаева С. Д., Сумская Г. Ф. Состояние системы гемостаза у беременных с гестозом на фоне инфузионной терапии //Акуш. и гинекол. -1997. -№2. –С. 19-22.

22. Комендант Р.Ч., Палади Г. А., Годорожа С. А. Коррекция нарушений гемостаза и профилактика кровотечений у беременных с гестозами // *Акушерство и гинекология*. - 1998. - №5. –С. 46-48.
23. Коротких Н. Н., Юрченко Т. В., Старопожева Н. А. Определение показателей эндогенной интоксикации как критерия степени тяжести позднего гестоза - <http://www/vsma/vestnik/vest/1013/html1013/ntm>.
24. Кулаков В. Н., Серов В. Н., Абубакирова А. М. *Акушерские кровотечения*. - М. -1998. -56 с.
25. Кулаков В. Н., Мурашко Л. Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // *Акуш. гинекол.* -1998. -№5. –С. 3-6.
26. Кригер А. Г., Ленденберг А. А. Эндогенная интоксикация при перитоните // *Вест. хирургии*. -1985. -№3. –С. 130-133.
27. Лейберман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы // *Вестн. интенсив. тер.* – 1999. -№3. –С. 13-17.
28. Маколкин В. И. С какого препарата следует начинать медикаментозное лечение гипертонической болезни? // *РМЖ*. – 2001. №2.
29. Малахова М. Я. *Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации* // *Мед. лаб. технол.* –Спб, 1999. –С. 618-647.
30. Малахова М. Я. *Метод регистрации эндогенной интоксикации (пособ для врачей)*. –СПб: МАПО, 1995.
31. Малахова М. Я., Оболенский С. В., Юркевич О. И. Эндогенная интоксикация при гестозах // *Эффер. тер.* – 1996. -№1. –С. 54-58.
32. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом // *Акуш. гинекол.* -1999. -№ 2. –С. 13-18.
33. Макацария А. Д., Мищенко А. Л. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности и синдром ДВС // *Акушерство и гинекология*. -1997. -№ 1. - С. 38-41.
34. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. *Тромбофилические состояния в акушерской практике*. –Москва, 2001. -543 с.

35. Макацария А. Д., Мухитдинова Т. К., Мищенко А. Л. Патогенез, принципы профилактики и терапии различных видов коагулопатий в акушерской практике //Акуш. и гинекол. -1999. -№6. –С. 11-16.
36. Мазурская Н. И., Федорова М. В., Егорова А. Е. Особенности изменений показателей гемодинамики у пациенток с гестозом в послеродовом периоде //Рос. вестн. акуш. и гинекол. -2001. -№ 3. –С. 4-7.
37. Новикова Р. И., Черний В. И., Ермилов Г. И. Особенности изменения системы гемостаза при критических состояниях различной этиологии //Вест. интенсив. терапии. – 1999. -№ 3. –С. 23-29.
38. Васильева Е. В., Лопаткин О. Н., Морозов Ю. Е. Определение тяжести эндогенной интоксикации по уровню среднемолекулярных пептидов //Судебно-медицинская экспертиза. -2004. -№4. - С. 19.
39. Павлов О. Г., Иванов В. П. Генетические аспекты гестозов //Акуш. и гинекол. – 2005. -№ 3. –С. 8-10.
40. Пасман Н. М. Клинико-морфологическая характеристика адаптационных реакций при беременности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. -Новосиб, 1996. -36 с.
41. Первова Т. В. Клинико-диагностическое и патогенетическое значение функционального состояния тромбоцитов при позднем токсикозе беременных; Автореф. дис. ... канд. мед. наук. –М., 1985. 19 с.
42. Пипкин Б. Определение преэклампсии: проблемы и “ловушки” //Акуш. и гинекол. – 1998. -№5. –С. 12-13.
43. Садчиков Д. В., Василенко Л. В., Елютин Д. В. Гестоз. –Саратов, 1999.
44. Симоненков А. П., Федоров В. Д. О генезе нарушений микроциркуляций при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови // Анестезиология и реаниматология. – 1998. - № 3. – С. 32-35.
45. Скорняков С. Н. Послеоперационный синдром в хирургии рака легкого: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. –Екатиренбург, 1999.

46. Сидорова И. С., Макаров И. О. Фетоплацентарная недостаточность. – Москва, 2000. - С. 9-11.
47. Туманян С. В., Сериков М. Е., Тюрморезов М. Ю. Роль анестезиологического обеспечения в профилактике клинических проявлений синдрома системного воспалительного ответа у пациенток с тяжелыми формами гестоза //Анестез. и реаним. – 2004. -№ 3. –С. 32-36.
48. Туреев Н. К. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями //Педиатрия. -2003. –Спец. выпуск. – С. 14-17.
49. Усманов Р. И., Зуева Е. Б., Давлетянц Г. Л. Небивалол. Новые подходы к лечению артериальной гипертензии //Бююл. ассоц. врачей Узбекистана. -2000. -№1. –С. 124-128.
50. Шабунина-Басок И. Р., Медвинский И. Д., Юрченко Л. Н. Морфологические эквиваленты системного воспалительного ответа на модели гестоза //Вест. интенсив. тер. -2001. -№2. –С. 58-61.
51. Шано В. П., Гюльмамедов Ф. И., Нестеренко А. Н. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS -синдрома системного воспалительного ответа //Анестез. и реаним. -1997. -№6. –С. 48-53.
52. Шехтман М. М., Елохина Т. Б., Петрова С. Б. Клинические и гемодинамические аспекты применения ателолола при гестозе // Терапевтический архив. -2000. -№10. -С. 49-52.
53. Юркевич О. В. Эндогенные интоксикации при гестозе и дифференцированные методы эфферентной терапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук. -СПб, 1996. – 17 с.
54. Baker W. S. Clinical aspects of disseminated intra-vascular coagulation // Sernin. thromb. Hemost. - 1999. -V. 15. - № 1. - P. 1-51.
55. Belfort M., Varner M. Cerebral perfusion, perfusion pressure and not cerebral blood flow may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypotheses //Am J Obstet Gynec. -2002. –Vol.107. –P. 625-634.

56. Benhamou D. Coagulopathy and obstetric anesthesia //Acta Anesth. Belg. - 2003. -Vol.54, №2. -P. 151-155.
57. Biasiutti F., Strebel J. Anticoagulation and antiaggregation during pregnancy //Ther Umsch. -2003. -Vol.60, №1. -P. 54-58.
58. Blood cell lead, calcium, and magnesium levels associated with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia /E. B. Davson, D. R. Evans, R. Kelly //Biol. Trace Elem. Res. -2000. -Vol.74, №2. -P. 107-116.
59. Boehlen F. Thrombocytopenia during pregnancy. Importance, diagnosis and management //Hamostsologie. -2006. -Vol.26, №1. -P. 72-74.
60. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy //Hematol. -2003. - №10. – Suppl 75-78/
61. Brown R. N., Di Luzio L., Gomes C. First trimester umbilical venous Doppler sonography in chromosomally normal and abnormal fetuses // J. Ultrasound Med. -1999. - Vol.18. -P. 543-546.
62. Burows R. Platelet disorders in pregnancy //Curr Opin Obstet Gynec. -2002. -Vol.13. - №2. -P. 115-119/
63. Cadell J. L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS) //Magnes. Res. -2001. - Vol.14, №3. -P. 291-303.
64. Calcitonin gene – and parathyroid hormone related peptides in preeclampsia: effect of manganese sulfate /A. Halhali, S. J. Wimalawansa, V. Berensten et al //Obstet Gynecol. -2001. -Vol.97, №6. -P. 893-897.
65. Campbell S., Black R.S., Lees C. C. Doppler ultrasound of the maternal uterine arteries: disappearance of abnormal waveforms and relation to birthweight and pregnancy outcome // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2000. -Vol.79. - №8. -P. 631-634.
66. Cambell S., Platt L. The publishing of papers on first-trimester Doppler //Ultrasound Obstet. Gynaecol. -1999. -Vol.14, №3. -P. 159-160.
67. Change in estimated cerebral perfusion pressure after treatment with nimodipine or magnesium sulfate in patients with preeclampsia /M. A. Belfort,

G. R. Saade, M. Yared et al //Am. J. Obstet. Gynecol. -1999. -Vol.181, №2. -P. 402-407.

68. Coetzee E. F., Domisse J., Anthony J. A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of woman with severe pre-eclampsia //Br. J. Obstet. Gynaecol. -1998. -Vol.105, №3. -P. 300-303.

69. Craddock P., Hammerschmidt D. Complement (C5a) induced granulocyte aggregation in vitro //J Clin Invest. 1997. -Vol.60. -P. 160-264.

70. Crowther M., Cook D., Meade M. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence and risk factors //J Crit Care. – 2005. -Vol.20, №4. -P. 348-353/

71. Darling M. Low-dose aspirin not for pre-eclampsia //Lancet. 1998. -Vol.352. -P. 342.

72. Dekker G. A., Shibai B. M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts //Am. J. Obstet. Gynecol. -1998. -Vol.179, №5. -P. 1379-1385.

73. Difederico E., Genbasev O., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall // Am. J. Pathol. -1999. -Vol.155, №1. -P. 293-301.

74. Demarin V., Bunder T., Hodek B. Maternal cerebral circulation in normal and abnormal pregnancies //Acta Obstet Gynec Scand. -1997. –Vol. 76, №7. –P. 619-624

**75.** Duley L., Mahomed K. Magnesium sulphate in eclampsia //Lancet. -1998. -Vol.351. -P. 1061-1062.

## РЕЦЕНЗИЯ

**На магистерский научный проект студента III курса по специальности «Акушерство и гинекология» Ахмедовой Г.К. на тему: «Тромбоцитопатии у беременных с преэклампсией и их коррекция»**

Преэклампсия (ПЭ) является ведущей патологией гестационного периода, как правило, сопровождающийся высокой материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью. Так, удельный вес ПЭ в структуре осложнений беременности колеблется от 10,1% до 20,0%, а среди причин материнской и перинатальной смертности составляет соответственно 21,3% и 12,1%ю.

Такое грозное осложнение ПЭ, как коагулопатическое кровотечение нередко приводит к инвалидизации женщин, либо к их смерти.

До сегодняшнего дня не уточнен механизм развития массивных акушерских кровотечений при различных осложнениях беременности и родов.

В настоящее время установлено, нарушения гемостаза на фоне ПЭ обусловлены развитием различных форм ДВС-синдрома. Мировой опыт свидетельствует об эффективности купирования лабораторных признаков ДВС применением гепарина. Однако, как показывает практика, не во всех случаях удаётся купировать коагулопатию потреблением гепарина, а также не все случаи ПЭ сопровождаются коагулопатическими кровотечениями.

Поэтому автором ставится вопрос не имеют ли место другие факторы в генезе акушерских кровотечений на фоне ПЭ.

С этих позиций, вышеизложенное подчеркивает актуальность проведенной автором научной работы.

Таким образом, в результате внедрения разработанных автором принципов ведения женщин с ПЭ будет сокращена частота акушерских кровотечений, что позволит снизить материнскую заболеваемость и

смертность женщин, а также уменьшить инвалидизацию их в результате сохранения основного репродуктивного органа - матки.

Таким образом, научный магистерский проект Ахмедовой Г.К. является завершенной и готовой к защите.

**Заведующая кафедры акушерства  
и гинекологии доцент, к.м.н.**

**Д.Б.АСРАНКУЛОВА**

## РЕЦЕНЗИЯ

На магистерский научный проект студента III курса по специальности «Акушерство и гинекология» Ахмедовой Г.К. на тему: «Тромбоцитопатии у беременных с преэклампсией и их коррекция»

### **Актуальность исследования:**

Преэклампсия продолжает оставаться неразгаданной тайной, довольно часто омрачающей такое великое и торжественное событие, как появление на свет нового человека. Ежегодно у 200 млн. женщин в мире наступает беременность, у 137,6 млн. из них заканчивается родами. Каждый год около 585000 женщин погибают от причин, связанных с беременностью и родами. Среди этих причин преэклампсия и эклампсия занимают второе место, уступая первенство кровотечениям и септическим осложнениям.

Общепризнанно, что преэклампсия беременных представляет собой клинический синдром, активирующий общие механизмы, приводящие к повреждению эндотелия сосудов, спазму их и артериальной гипертензии.

Развивающаяся при этом ишемия и гипоксия, играют важную роль в генезе осложнений беременности на фоне преэклампсии, обуславливающих высокую материнскую и перинатальную смертность. Очень часто причинами летальности при ПЭ являются ДВС-синдром, ПОНРП и геморрагический шок.

**Актуальность работы** обусловлена тем, что несмотря на многочисленные исследования по ПЭ на сегодняшний день, не изучена роль среднемолекулярных пептидов, их значимость при развитии нарушений функции тромбоцитов – тромбоцитопатии, а также кровотечений, обусловленных тромбоцитопатиями, у женщин с ПЭ.

Научная работа посвящена комплексному изучению тромбоцитарного звена системы гемостаза и эндогенных пептидных токсинов, а также опре-

делению их роли в развитии тромбогеморрагических осложнений при преэклампсии.

Цель и задачи работы конкретны. Поставленные задачи соответствуют цели исследования. Для достижения этой цели диссертантом наряду с клиническими исследованиями применялись высокоинформативные и современные лабораторно-инструментальные, гемостазиологические, биохимические исследования.

**Новизна исследований и научных результатов** заключается в том, что определена концентрация эндогенных токсинов пептидной природы и их влияние на функциональную активность тромбоцитов при преэклампсии.

**Практическая значимость работы** определяется тем, что в результате внедрения разработанных автором принципов ведения женщин с ПЭ будет сокращена частота акушерских кровотечений, что позволит снизить материнскую заболеваемость и смертность женщин, а также уменьшить инвалидизацию их в результате сохранения основного репродуктивного органа - матки.

Студентом поставлена определенная цель по изучению данной проблемы, которая опирается на конкретно поставленные задачи.

Магистерская диссертация Ахмедовой Г.К. отличается четкостью изложения, состоит из введения, 3 глав, выводов, практической значимости и списка литературы.

Контингент обследованных женщин достаточен для выводов и подвержен статистической обработке. Полученные результаты представляют большую научную и практическую ценность и могут быть рекомендованы для широкого использования в практическом здравоохранении.

**Профессор кафедры  
акушерства и гинекологии**

**Т.К.МУХИТДИНОВА**

## **ОТЗЫВ**

**Научного руководителя на студента магистратуры кафедры акушерства и гинекологии Андижанского Государственного медицинского института Г. К. Ахмедова по специальности «Акушерство и гинекология – 5А510101**

Ахмедовой Гулбахор Каххоровна в 2012 году лечебный факультет Андижанского Государственного медицинского института, поступила на трехгодичную магистратуру по специальности акушерства и гинекология на кафедру акушерства и гинекологии АндГосМИ.

На заседание «кафедра акушерство и гинекологии 25 ноября 2013 года протоколом № 4, а также 21 июня 2013 года протоколом №8 на заседания проблемной комиссии по гинекологии АндГосМИ утвердил тему магистерской диссертации «Тромбоцитопатии у беременных с преэклампсией и их коррекция», а также на заседание Научного совета АндГосМИ.

В ходе научно – исследовательской работы А.Г.Ахмедовой по теме диссертационной работы опубликовал 4 журнальных статей, 4 тезисов. При этом, свою научную и общественную деятельность успешно совмещает с лечебной работой.

Дисциплинирован, грамотен, внимателен к окружающим. Постоянно работает над повышением уровня своих специальных и политических знаний, активно участвует в общественной жизни отделения, кафедры и института.

А.Г.Ахмедовой политически грамотен, морально устойчив, хороший семьянин, пользуется заслуженным уважением и авторитетом среди сотрудников кафедры и отделения. Своей плодотворной работой в научных, лечебных и общественных делах Ахмедовой Гулбахор Каххоровна достоин присвоения ему магистерской степени.

Научный руководитель д.м.н.

Асранкулова Д.Б.

## Выписка из протокола

### Заседания кафедры акушерства и гинекология 6-7 курсов и детской гинекологии

№ \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2015г.

**Присутствовали:** заведующая кафедрой д.м.н., доцент Асранкулова Д.Б., доценты Ахмедова Н.М., к.м.н. Насретдинова Д.Б. Ассистенты: Абдуллаева М.А., Сатимова Ш.М, Мамажонова Ш.К, Усманова Г.А., Назирова З., Мамадиева М., Маматова М.Р., резиденты III курса: Таджибаева Х, Ахмедова Г., Мусаева Г., Валиева М., Каримова У., Шакирова Н., Давлатерова Ш. , резиденты I и II курсов: Юсупова Д., Бобоходжаева Н., Аскарлова Д., *клинические ординаторы I-II курсов.*

Повестка дня: обсуждение магистрского научного проекта резидента магистратуры III курса Ахмедовой Г.К. по специальности «Акушерство и гинекология» на тему: «Тромбоцитопатии у беременных с преэклампсией и их коррекция».

Слушали доклад Ахмедовой Г.К. по научному проекту, в котором были освещены цели и задачи научной работы, материалы собственных исследований, выводы и практическая значимость. После выступления докладчика были заданы вопросы по теме научного проекта, на которые докладчик дал ответы.

Постановили: считать работу резидента магистратуры III курса Ахмедовой Г.К. по специальности «Акушерство и гинекология» на тему: «Тромбоцитопатии у беременных с преэклампсией и их коррекция» завершённой и просить Учёный Совет Андижанского Государственного Медицинского Института представить к публичной защите.

**Заведующая кафедры акушерства  
и гинекологии и детской  
гинекологии 6-7 курсов  
Д.м.н., доцент:**

**Асранкулова Д.Б.**

**Секретарь:**

**Маматова М.Р.**