

На правах рукописи

**КУРМАНБАЕВ ТИМУР ЕРЛАНОВИЧ**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ ТРОМБОДИНАМИКИ У  
БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

**14.01.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Самара, 2017**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель: Яковлев Никита Владимирович**

кандидат медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Тетелютина Фаина Константиновна**- доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская Государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, профессор, заслуженный работник МЗ УР

**Зефирова Татьяна Петровна** – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №1, профессор

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Уфа

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171 и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Преэклампсия (ПЭ) – это идиопатическое мультисистемное расстройство, характерное для беременности и послеродового периода.

По данным ВОЗ в структуре акушерских причин материнской смертности преэклампсия занимает второе место (14% смертей). По данным Росстата преэклампсия осложнила в 2013- 15,9% , в 2014г-14,6% беременностей, став непосредственной причиной материнской смертности в 2013г - в 11,6% случаев, в 2014 г- в 15,7% случаев(Росстат, 2015; World Health Organization, 2016). В Республике Татарстан каждая пятая материнская смертность в 2014-2015 гг ассоциирована с преэклампсией.

Как известно, гиперкоагуляция является физиологическим состоянием беременности, характеризующимся постепенным увеличением прокоагулянтной активности пропорционально сроку беременности. При преэклампсии же помимо увеличения прокоагулянтного потенциала крови, происходит прогрессивное истощение факторов противосвертывающей системы гемостаза и нарушением функционирования системы фибринолиза. Данные изменения оказывают отрицательное влияние на функционирование всех систем организма матери и плода. Кроме того, имеются данные, что аналогичные нарушения функционирования системы гемостаза, обнаруживаются у новорожденных, чьи матери во время беременности страдали преэклампсией и эклампсией (Шабалов Н.П., 2000; Стрижаков А.Н., Мусаев З. М., Тимохина Т. Ф. и др., 2003; Белова Н. Г., Агаркова Л. А., Удут В. В., и др., 2011; Hanmod S.S., Jesudas R., Kulkarni R. at all, 2016)

В настоящее время в лабораторной диагностике состояния системы гемостаза наблюдается тенденция к поискам «идеального» теста, который бы в полной мере и за небольшое время отражал истинную картину его. Следует отметить, что активно используемые «скрининговые» тесты не лишены целого ряда важных недостатков, основные из которых являются нечувствительность к состояниям гиперкоагуляции, отсутствие стандартизации результатов тестов, особенно при использовании реактивов разных фирм-производителей, кроме того, данные тесты оценивают систему гемостаза не как цельнофункционирующий объект, а лишь ее звенья (Долгов В.В., Свирин П.В., 2005.; Момот А. П., Цыпкина Л. П., Тараненко И. А и др, 2011; Момот А. П., Молчанова И. В., Семенова Н. А. и др. 2015).

Достоверно известно, что при преэклампсии наблюдаются глубокие и сложные изменения в системе гемостаза с активацией коагуляционного звена системы гемостаза и

истощением противосвертывающей системы, которые в свою очередь являются причиной возникновения таких состояний как плацентарная недостаточность и СЗРП плода. Поскольку имеющиеся «скрининговые» тесты оценки системы гемостаза не позволяют в полной мере оценивать истинную картину происходящих изменений в системе свертывания крови, а данные изменения являются ключевой причиной развития грозных летальных осложнений для матери и плода, все это и побудило нас к проведению исследования по оценке клинической значимости нового отечественного теста тромбодинамики в акушерской практике у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией.

### **Степень разработанности темы исследования**

Метод тромбодинамики - современный отечественный метод, разработанный с целью диагностики состояния коагуляционного звена системы гемостаза. Данный метод уже апробирован с целью диагностики гиперкоагуляционного синдрома при следующих заболеваниях: лимфома, лимфогранулематоз, гемолитическая анемия, острый лейкоз, инфаркт миокарда; множественной миеломе, бета-талассемии (Сошитова Н. П., Пантелеев М. А., Атауллаханов Ф.И.,2012; Вуймо Т. А., 2013; Сошитова Н. П., Верховоломова Ф. Ю., Манукян И. Г. и др, 2013;. Шулутко А. М., 2014; Soshitova N. P., Karamzin S. S., Balandina A. N. et al., 2012; Gracheva M. , Urnova E., Mendeleeva L.et al, 2013; Poletaev A., Balandina A., Rabotinskiy S. et al. 2013; Serebriyskiy I., Taranenko I., Vuimo T.et al. 2013).

В доступной нам литературе не было указаний на применение данного метода с целью диагностики состояния коагуляционного звена системы гемостаза у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией.

### **Цель исследования**

Оценить клиническую значимость тромбодинамики в диагностике состояния коагуляционного звена системы гемостаза у пациенток с преэклампсией, родоразрешенных путем операции кесарева сечения.

### **Задачи**

1. Провести ретроспективный анализ исходов оперативного родоразрешения для матери и плода у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией.
2. Провести оценку тромбодинамики и стандартной коагулограммы у пациенток с преэклампсией и в группе сравнения в динамике при родоразрешении операцией кесарева сечения.

3. Оценить возможность использования тромбодинамики в качестве дополнительного критерия в решение вопроса родоразрешения у беременных с преэклампсией.
4. На основании полученных результатов определить информативность и клиническую значимость тромбодинамики для подтверждения профилактического применения низкомолекулярных гепаринов в послеоперационном периоде.

#### **Научная новизна исследования**

Установлено, что у беременных с преэклампсией наблюдаются явления гиперкоагуляции с увеличением основных параметров тромбодинамики, таких как скорость роста сгустка (V), относительная плотность сгустка (D) и время образования спонтанных сгустков (Tsp). Полученные данные свидетельствуют не только об ускорении кинетики протекающих реакций, но и об увеличении физических свойств сгустка - его относительная плотность и размер. Выявлено увеличение собственного прокоагулянтного потенциала крови.

Впервые в акушерской практике обоснована возможность использования параметров тромбодинамики (скорость роста сгустка (V), относительная плотность сгустка (D), времени образования спонтанных сгустков (Tsp)) как дополнительный критерий в решении вопроса родоразрешения при преэклампсии [программа для ЭВМ №2017613023].

Проведенная сравнительная оценка тромбодинамики у беременных и рожениц, перенесших кесарево сечение, позволяет говорить о целесообразности применения профилактических доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в послеоперационном периоде у пациенток с преэклампсией.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Исследование клинической значимости метода тромбодинамики у беременных и рожениц с преэклампсией позволило определить характерные изменения в системе коагуляционного гемостаза, определить наиболее информативные параметры данного метода, а также сравнить данный метод с имеющимися и активно используемыми «скрининговыми» методами оценки системы гемостаза. Результаты работы позволили разработать алгоритм применения основных параметров теста тромбодинамики в качестве дополнительного критерия показаний к родоразрешению.

#### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Методология работы основывается на изучении и структурировании данных отечественной и зарубежной литературы по комплексному подходу к проблеме оценки

состояния коагуляционного звена системы гемостаза у беременных и родильниц с преэклампсией, родоразрешенных оперативным путем. В соответствии с целью и задачами был разработан дизайн и план выполнения этапов диссертационного исследования, подобран объект исследования и комплекс современных методов. В работе использованы клинико-статистический, лабораторные, инструментальные (УЗИ, доплерометрия, КТГ) методы исследования и оценка показателей тромбодинамики. Расчеты статистических данных, тестов клинической эпидемиологии проводились с использованием компьютерных программ.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. За период с 2012-2014 гг наблюдается увеличение количества женщин, беременность которых осложняется преэклампсией различной степени тяжести; количество оперативного родоразрешения, связанного с прогрессированием симптомов преэклампсии и изменением состояния плода, также увеличивается.
2. У пациенток с преэклампсией выявлено увеличение скорости роста сгустка (V), т.е. кинетики протекающей реакции; относительной плотности сгустка (D) -т.е. физических свойств сгустка; времени образования спонтанных сгустков (Tsp), т.е. повышение собственного прокоагулянтного потенциала крови.
3. Показатели тромбодинамики могут быть использованы как дополнительный критерий в решение вопроса родоразрешения у пациенток с преэклампсией
4. Доказана целесообразность увеличения длительности профилактического курса НМГ у родильниц с преэклампсией, особенно тяжелыми ее формами, учитывая сохраняющиеся изменения в показателях тромбодинамики к 5 суткам после оперативного родоразрешения (повышение скорости роста сгустка (V), относительной плотности сгустка (D), времени образования спонтанных сгустков (Tsp)).

#### **Личный вклад автора**

Автором лично проведено ретроспективное исследование, отбор пациенток для одномоментного когортного исследования, забор и проведения проб для тромбодинамики, проведен анализ историй родов и новорожденных, выкопировка и интерпретация результатов лабораторных исследований. Анализ литературных данных, сбор, обработка, статистический анализ материала, написание статей, диссертации и автореферата.

#### **Апробация научных результатов**

Основные положения работы были доложены на: 89-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 1-2 апреля 2015 г.); VII

Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 3 апреля, 2015 г.); Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медицинская Весна 2015» (Москва, 19 мая, 2015 г.); VIII Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 3 апреля, 2016 г.); III Поволжской научно-практической конференции: «Женское здоровье - как по нотам: актуальные вопросы женского репродуктивного здоровья» (Казань, 22 апреля 2016г.); IX заочной международной научно-практической конференции «Медицина: Актуальные вопросы и тенденции развития» (Краснодар, 6 сентября 2016г); XI Международной научно-практической конференции «Перспективы развития науки и образования» (Москва, 30 ноября 2016 г).

### **Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии №1: «Аntenатальная охрана плода» (регистрационный номер 001910682372).

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология: «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины» и «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов».

### **Внедрение в практику полученных результатов**

Результаты исследования внедрены в лечебную практику родильного отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница №16», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных научных результатов определяется использованием достаточного объема современных методов исследования с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации также написан лично аспирантом.

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2, федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации было опубликовано 8 научных работ, из них 4 работ в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, зарегистрирована программа для ЭВМ № 2017613023.

### **Структура диссертации**

Материалы диссертации изложены на 137 страницах машинописного текста. Данная научная работа состоит из введения, основной части, заключения, списка сокращений, списка литературы, содержащего 191 литературных источников, из них 125 российских и 66 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 13 рисунками, 1 схемой, 25 таблицами и 2 клиническими примерами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Организация научного исследования, методы исследования и профилактики**

Дизайн исследования строился в соответствии с задачами и включал 3 этапа.

**На первом этапе** был проведен сплошной ретроспективный анализ исходов оперативного родоразрешения для матери и плода у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией по материалам архива родильного отделения ГАУЗ «Городская больница №16» за 2012-2014гг. Всего проработано 4045 историй оперативных родов из них - 152 с преэклампсией (Табл. 1).

Таблица 1 — Общее количество проведенных исследований

№ п/п	Методы исследования	Объём (n)
	Ретроспективное исследование	152
Проспективное исследование (n=100)		
1	Общеклинический анализ крови	347
2	Общеклинический анализ мочи	354
3	Биохимический анализ крови	255
4	Учет суточной протеинурии	184
5	Исследование коагулограммы	325
6	УЗИ и доплерометрия	208
7	Тромбодинамика	300
8	КТГ в динамике	385

**На втором** этапе было проведено одномоментное когортное исследование, включившее в себя две группы беременных: группа беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией, родоразрешенных оперативным путем (n=50)- основная группа;

беременные, родоразрешенные путем операции кесарева сечения по акушерским и экстрагенитальным показаниям- группа сравнения(n=50). Беременным обеих групп проводилось общеклиническое обследование с исследованием анализов крови и мочи, биохимических показателей крови, учет суточной потери белка, коагулограмма(фибриноген, АЧТВ, ПТИ, МНО); УЗИ, доплерометрия с исследованием маточного и пуповинного кровотока, кардиотокография. УЗИ и доплерометрия проводилась на аппарате – «UGEO Н 60 Sumsung Medison CO LTD», Корея; кардиотокография – на аппарате «Bionet Fetalcare», Корея. Тромбодинамика проведена 100 беременным на аппарате лабораторной диагностической системе "Регистратор тромбодинамики Т-2", Россия (Табл. 1).

Задачами данного этапа исследование было сравнение показателей тромбодинамики и стандартной коагулограммы между пациентками обеих групп исследования.

Тромбодинамика- отечественный тест, предназначен для исследования *in vitro* пространственно-временной динамики свертывания крови, инициированной локализованным активатором свертывания в условиях, близких к условиям свертывания крови *in vivo*. Тест тромбодинамики учитывает пространственную неоднородность процессов, происходящих при свертывании крови.

Тест производится без перемешивания в тонком слое плазмы. Для его проведения образцы плазмы крови помещаются в каналы прозрачной измерительной кюветы, которая находится в водяном термостате. Затем в каналы кюветы вводится специальная вставка (активатор), на торце которой нанесено нанопокрытие с активатором свертывания – тканевой фактор. Таким образом, активатор моделирует поврежденную стенку сосуда. Как только плазма крови соприкасается с активатором, стартует процесс свертывания: от локализованного на торце вставки тканевого фактора в объем плазмы начинает расти фибриновый сгусток, в точности как на поврежденной стенке сосуда *in vivo*. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка регистрируется цифровой видеокамерой в рассеянном свете. Полученная серия кадров дает детальную информацию о динамике свертывания крови во времени и пространстве. На основе этих данных рассчитываются численные параметры пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка: время задержки роста сгустка, скорость роста сгустка, наличие спонтанного тромбообразования (вдали от активатора).

Диагностические параметры тромбодинамики:

**V**, [мкм/мин]-скорость роста сгустка. Характеризует центральную фазу формирования сгустка – распространение свертывания.

**V<sub>i</sub>**, [мкм/мин]-начальная скорость роста сгустка.

**Tlag** [мин] – время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью и до непосредственного начала роста сгустка.

**D**, [усл. ед]- плотность и размеры сгустка характеризуют структуру фибринового сгустка.

**Cs**[мкм]-размер сгустка на 30 минуте.

**Tsp**, [мин]- время появления спонтанных сгустков в объеме плазмы. Определяется как время, за которое площадь спонтанных сгустков в расчетной области достигает 10% от общей площади. Характеризует собственный прокоагулянтный потенциал плазмы.

Фирмой- разработчиком регламентирована норма показателей тромбодинамики: V-20,5-30,0 мкм/мин, Tlag-0,8-1,5 мин, Vi-39,1-54,6 мкм/мин, D-14000-32000 усл.ед, CS- 833-1173 мкм, Tsp-отсутствуют.

В коагулографическое исследование входило определение фибриногена по Клауссу(г/л), АЧТВ (сек), ПТИ(%), МНО. Для исследования использовали реактивы фирмы «Технология-Стандарт», (г. Барнаул) на приборе «Hospitex Diagnostic CLOT», Италия.

Время забора крови:

1. За 1-2 часа до операции кесарева сечения
2. Через 6-12 часов после операции, но до первой инъекции антикоагулянта, в случае его назначения.
3. На 5 сутки после родов и не ранее чем через 24 часа после инъекции антикоагулянта.

Критериями исключения из одномоментного когортного исследования явились все состояния высокого тромботического риска: наличие в анамнезе перенесенных травм и хирургических вмешательств, а также ожогов 2-3 степени в течение 90 дней до госпитализации, и прочих поражений, являющихся возможными причинами гиперкоагуляции; наличие до момента включения в настоящее испытание установленного диагноза генетической тромбофилии в виде полиморфизма V и II факторов свертывающей системы крови; наличие опухолей любой локализации; ожирение – ИМТ> 25; возраст старше 35 лет; курение; варикозная болезнь вен нижних конечностей и органов малого таза.

В основную группу включены 50 из них с преэклампсией различной степени тяжести, родоразрешенных оперативным путем. Критериями включения в основную группу явились: возраст от 18 лет до 35 лет, наличие диагноза преэклампсии любой степени тяжести, родоразрешение путем кесарева сечения в связи с прогрессированием преэклампсии.

Группу сравнения составили 50 беременных с учетом критерия исключения. Все беременные родоразрешены путем кесарева сечения по акушерским показаниям, экстрагенитальным заболеваниям; у них исключен гипертензионный синдром, преэклампсия и признаки внутриутробного страдания плода.

Показаниями к оперативному родоразрешению были: рубец на матке после кесарева сечения (n=26), ножное предлежание плода (n=6), криптогенная эпилепсия (n=1), паховая грыжа (n=1), миопия высокой степени (n=16).

Общая клиническая характеристика, а также исходы беременности и родов пациенток обеих групп одномоментного когортного исследования отражены в таблице 2

Таблица 2 — Общая характеристика беременных и родильниц исследуемых групп

	<b>Основная группа n=50</b>	<b>Группа сравнения n=50</b>
Возраст	28,2 ± 3,62 лет	27,7 ± 4,99 лет
Паритет родов	Первородящих-40(80%) Повторнородящих-10 (20%)	Первородящих-24(48%) Повторнородящие-26 (52%)
Место проживания	г.Казань n=50 (100%)	г.Казань n=50(100%)
	<b>Основная группа n=50</b>	<b>Группа сравнения n=50</b>
Нарушение репродуктивной функции в анамнезе	n=19(38%) (гипоменструальный синдром, дисменорея)	n=15(30%) (гипоменструальный синдром)
Образование: высшее средне-специальное среднее	n= 32(64%) n= 17(34%) n= 1(2%)	n= 28(56%) n= 21(42%) n= 1(2%)
Социальное положение: служащих рабочих домохозяек	n=25(50%) n= 12(24%) n=13(26%)	n= 30(60%) n=12(24%) n=8(16%)
Состоящих в браке Вне брака	n=38(76%) n= 12(24%)	n=41(82%) n= 9(18%)
Условия проживания: хорошие удовлетворительные неудовлетворительные	n= 13(26%) n= 36(72%) n=1(2%)	n= 11(22%) n=38(76%) n=1(2%)

**На третьем этапе** было произведено сравнение показателей тромбодинамики и стандартной коагулограммы беременных и родильниц основной группы с умеренной (n=16) и тяжелой (n=34) преэклампсией.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2010, STATISTICA 6.0., методами вариационной статистики для параметрических данных с вычислением средних значений показателей (M), ошибки среднеквадратичного отклонения (m). Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически значимыми при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

С целью определения взаимосвязи между показателями тромбодинамики и стандартной коагулограммы, проведен множественный корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (k), ошибки коэффициента корреляции

по формуле  $m_{px} = \sqrt{\frac{1-k^2}{n-2}}$  (I), где  $m_{px}$  — ошибка коэффициента корреляции, k —

коэффициент корреляции, n — количество наблюдений; и оценкой достоверности коэффициентов корреляции и вычислением достоверности коэффициента ранговой

корреляции по формуле  $t = \frac{k}{m_{px}}$  (II), где  $m_{px}$  — ошибка коэффициента корреляции, k —

коэффициент корреляции; с последующей оценкой коэффициента t по таблице значений с учетом числа степеней свободы. Все расчеты проводились в программе Microsoft Excel 2010.

Информативность диагностических параметров теста тромбодинамики рассчитана с применением тестов клинической эпидемиологии. Для объективизации оценки полученных результатов исследования использованы методологические стандарты доказательной медицины (Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

По материалам архива родильного отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница №16» проведен ретроспективный анализ историй родов пациенток с преэклампсией, родоразрешенных методом кесарева сечения в 2012-2014 гг. Частота преэклампсии в 2012г составила - 4,9%, в 2013г- 4,9%, в 2014г- 5,9%.

Всего в отделении проведено 4045 операций кесарева (30,5% от общего числа родов), из них по поводу преэклампсии- 152(3,7%). В 2012 г проведено 1364 операций кесарева сечения(26,6% от общего числа родов), из них по поводу преэклампсии - 46 (3,3%). В 2013г всего проведено 1366 (33,5%) операций, по поводу преэклампсии- 49(3,58%), в 2014 г-1315(32,7%), и 57(4,3%) соответственно. Умеренная преэклампсия диагностирована у 61 беременных, тяжелая- у 91 беременной.

Показаниями к операции явились нарастание тяжести симптомов преэклампсии (уровень протеинурии, креатинина, печеночных ферментов, олигоурия, неэффективность проводимой антигипертензивной терапии), ухудшение состояния плода, ПОНРП. Возраст беременных колебался от 17 до 38 лет и составил в среднем  $27,7 \pm 4,3$  лет. Все беременные были жители г. Казани, 91% состояли в браке, у 98,1% беременность была желанная. Первобеременных было 99 (65%), повторнобеременных- 53 (35%), из них 10 были первородящие. Экстрагенитальные заболевания имели 148 из них (анемия легкой и средней степени тяжести, пролапс митрального клапана, ВСД по гипертоническому типу, варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронический гастрит, ГЭРБ, хронический холецистит, ожирение I-II ст, гипотиреоз, инфекция мочевыводящих путей, мочекаменный диатез). Сопутствующая патология системы гемостаза (тромбофилии) была выявлена у 40 пациенток (26%). Преэклампсия диагностирована на сроке до 32 нед у 24 беременных, 32-33 нед у 55 беременных, 34-36 нед у 52 беременных, на сроке 37-38 нед у 21 беременной. Умеренная преэклампсия диагностирована у 61 беременных, тяжелая- у 91 беременной. Оперативное родоразрешение проведено путем лапаротомии по Пфанненштилю, кесарево сечение - по Гусакову. Кровопотеря во время операции составила от 500 до 1200 мл (в среднем  $805,0 \pm 59,0$ ).

Осложнения в послеоперационном периоде встретились в 2012г - в 3 случаях(0,21%), в 2013г-4(0,3%), в 2014г-3(0,23%). Случаев тромбоэмболических осложнений и материнской смертности не было. Терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в послеоперационном периоде проводилась в 100% случаев.

Всего за 2012-2014 гг от матерей с преэклампсией, родоразрешенных кесаревым сечением, родились 152 ребенка. Масса плодов составила от 800,0 до 3000,0 гр, соответственно сроку беременности. Оценка по шкале Апгар составила от 2 до 8 баллов. У новорожденных зафиксирована морфофункциональная незрелость к сроку гестации, ишемическо-гипоксические поражения ЦНС различной степени тяжести, синдром дыхательных расстройств. 85 детей переведены на 2 этап лечения. Перинатальная смертность составила 1,5%. Родильницы выписаны на  $8,0 \pm 1,2$  сутки.

В одномоментное когортное исследование включены 100 беременных, родоразрешенных кесаревым сечением, 50 из них- по поводу преэклампсии, 50- по акушерским и экстрагенитальным показаниям. Осложнения беременности и оперативного родоразрешения представлены в таблице 3, исходы беременности и родов у пациенток обеих групп- в таблице 4.

Таблица 3 — Осложнения беременности у пациенток одномоментного когортного исследования

	<b>Основная группа n=50</b>	<b>Группа сравнения n=50</b>
Анемия I ст	n=15(30%)	n=14(28%)
Пролапс митрального клапана I ст	n=6(12%)	n=4(8%)
ВСД по гипертоническому типу	n=26(52%)	-
Диффузный зоб, эутиреоз	n=22(44%)	n=18(36%)
Хронический гастрит, ГЭРБ	n=9(18%)	n=6(12%)
Мочекаменный диатез	n=5(10%)	n=4(8%)
Инфекция мочевыводящих путей в анамнезе	n=42(84%)	n=38(56%)
Аномалии развития мочевыводящих путей	-	n=1(2%)
Миопия легкой и средней степени тяжести	n=25(50%)	n=16(32%)
Миопия высокой степени	-	n=16(32%)
Ангиопатия сетчатки	-	n=6(12%)
Паховая грыжа	-	n=1(2%)
Криптогенная височная эпилепсия	-	n=1(2%)
<b>Осложнения беременности</b>		
Гестационный СД	n=5(10%)	-
Преэклампсия	умеренная -16(32%) тяжелая-34(68%)	-
ХФПН	компенсированная n= 18 (36%) субкомпенсированная n=10(20%) декомпенсированная n=22 (44%)	-
Маловодие	n=38(76%)	-
СЗРП	n=43(86%)	-

Таблица 4 — Исходы беременности и родов у пациенток обеих групп одномоментного когортного исследования

	Основная группа n=50	Группа сравнения n=50
<b>Срок оперативного родоразрешения</b>		
до 32 нед	8 (16%)	-
32-34 нед	18 (36%)	-
35-36 нед	17 (34%)	-
37-38 нед	7 (14%)	2(4%)
38-40 нед	-	48(96%)
<b>Оценка состояния новорожденного по Апгар</b>		
До 6 баллов	44 (85%)	-
7-8 баллов	8 (15%)	15(30%)
9-10 баллов	-	35(70%)
Морфофункциональная незрелость	44(85%)	-
Ишемическо-гипоксическое поражение ЦНС	44(85%)	-
<b>Вес новорожденного</b>		
1200,0-2500,0	41(79%)	-
2500,0-2800,0	11(21%)	3(6%)
свыше 2800,0	-	47(94%)
<b>Кровопотеря во время оперативного родоразрешения</b>		
	740,0 ± 5,8 мл	605,0 ± 5,4 мл
<b>Осложнения в послеоперационном периоде у родильниц</b>		
	1 (лактостаз)	2 (лактостаз, серома послеоперационной раны)
<b>Выписка новорожденных</b>		
Домой	14(28%)	50(100%)
Перевод на 2 этап лечения	38(62%)	-
<b>Выписка родильниц</b>		
	7,7±3,27 сут	5,2±1,2 сут

В послеоперационном периоде профилактика венозных тромбозов проводилась путем назначения НМГ (далтепарин 2500 ЕД п/к 1 раз в сутки в течение 7 дней) через 12 часов после операции; в группе сравнения механическим путем (компрессионный трикотаж), учитывая плановое кесарево сечение и низкий риск по шкале RCOG Green-top Guideline No. 37a; терапия НМГ в послеоперационном периоде не проводилась (Сухих Г. Т., Филиппова О. С., Белокриницкая Т. Е., и др., 2015). Случаев тромбозов и материнской смертности в обеих группах не было

Следует отметить, что по данным одномоментного когортного исследования преэклампсия наиболее часто встречалась у первородящих (80%), преобладали тяжелые её формы (68%). Сопутствующими соматическими заболеваниями в основной группе явились перенесенная инфекция мочевыводящих путей (84%), ВСД по гипертоническому типу (52%), миопия легкой и средней степени тяжести (50%), заболевания щитовидной железы (44%), анемия I ст (30%). 62% новорожденных переведено на 2 этап лечения в связи с сопутствующей патологией, связанной с преэклампсией у матери.

Значение показателей тромбодинамики у пациенток обеих групп исследования приведены в таблице 5, стандартной коагулограммы - в таблице 6.

Таблица 5- Динамика показателей тромбодинамики у пациенток обеих групп исследования

Показатели	До операции		Через 6-12 ч после операции		На 5 сутки после операции	
	Основная группа, n=50 M±m	Группа сравнения, n=50 M±m	Основная группа, n=50 M±m	Группа сравнения, n=50 M±m	Основная группа, n=50 M±m	Группа сравнения, n=50 M±m
<b>V<sub>i</sub>, мкм/мин</b>	52,21±0,55*	48,37±0,69	55,88±0,76*	52,82±0,74	54,54±1,17*	51,73±0,49
<b>V, мкм/мин</b>	35,43±0,43#	27,36±0,54	58,07±1,43#	41,12±0,74	54,98±1,13^	32,19±0,43
<b>T<sub>lag</sub>, мин</b>	1,2±0,028*	1,08±0,025	1,45±0,045*	1,15±0,046	1,45±0,028 #	0,98±0,032
<b>D, усл.ед</b>	32967,25±640,064*	30020,9±407,89	31952,9±697,99	31848,8±669,43	34745,9±435,45*	30780,4±269,58
<b>CS, мкм</b>	1272,18±2,45#	1093,41±13,2	1324,59±15,1#	1192,68±5,72	1404,68±11,92#	1256,71±7,48
<b>T<sub>sp</sub>, мин</b>	20,84±1,57^	0	19,33±1,24^	0	22,0±1,32^	0

\*- p<0,05, #- p<0,01, ^-p<0,001

Таким образом, у пациенток основной группы выявлена более выраженная картина гиперкоагуляции, с высокой скоростью данного процесса, но с некоторой задержкой его активации, сгусток у пациенток с преэклампсией плотнее и больше относительно пациенток группы сравнения. У пациенток основной группы происходит повышение

собственного прокоагулянтного потенциала плазмы крови, о чем свидетельствует появление в образцах плазмы спонтанных сгустков. На наш взгляд, наиболее информативными показателями в тромбодинамики являются скорость роста сгустка (V) относительная плотность сгустка (D) и время образования спонтанных сгустков (Tsp).

Таблица 6- Динамика показателей коагулограммы у пациенток обеих групп исследования

Показатели	До операции		Через 6-12 ч после операции		На 5 сутки после операции	
	Основная группа, n=50 M±m	Группа сравнения, n=50 M±m	Основная группа, n=50 M±m	Группа сравнения, n=50 M±m	Основная группа, n=50 M±m	Группа сравнения, n=50 M±m
<b>Фибриноген, г/л</b>	4,17±0,083	4,76±0,14*	4,56±0,098	5,08±0,16*	3,82±0,05	4,29±0,07*
<b>АЧТВ, сек</b>	27,82±0,5*	29,39±0,29	29,26±0,45	28,51±0,42	27,88±0,37*	29,047±0,25
<b>МНО</b>	0,99±0,006	1,01±0,014	1,02±0,007*	1,13±0,009	1,07±0,011	1,03±0,01
<b>ПТИ,%</b>	100,66±0,79*	97,245±0,83	95,29±0,88*	91,2±0,81	97,0±0,54*	94,5±0,58

\*-  $p < 0,05$

В стандартной коагулограмме отклонения параметров от нормальных значений на всех этапах исследования выявлено не было, однако, у беременных основной группы выявлен достоверно более низкий уровень фибриногена до операции, чем в группе сравнения. Полученные данные полностью соответствуют данным литературы (Ramsay M., 2010; Siti Khadijah I., Higgins John R., 2011; Karlsson O., Sporrang T., Hillarp A., et al., 2012). Наиболее информативными параметрами стандартной коагулограммы, на наш взгляд, являются АЧТВ, ПТИ и фибриноген.

Проведен расчет зависимости показателей тромбодинамики и стандартной коагулограммы. Ни в одном случае не обнаружена высокая корреляционная зависимость между показателями стандартной коагулограммы и тромбодинамики; средняя корреляционная зависимость обнаружена между показателями начальной скорости (Vi) и АЧТВ, Ptag и МНО, относительной плотности сгустка(D) и ПТИ, а также размером сгустка (CS) и АЧТВ. Во всех остальных случаях обнаружена низкая корреляционная зависимость.

Нами проведено сравнение показателей тромбодинамики и стандартной коагулограммы внутри основной группы у беременных с умеренной (n=16) и тяжелой (n=34) преэклампсией. Статистически значимая разница ( $p < 0,05$ ) получена между такими параметрами, как скорость роста сгустка (V), относительная плотность сгустка (D), время образования спонтанных сгустков (Tsp) (Рисунки 1-3).

Статистически значимой разницы между показателями стандартной коагулограммы получено не было.

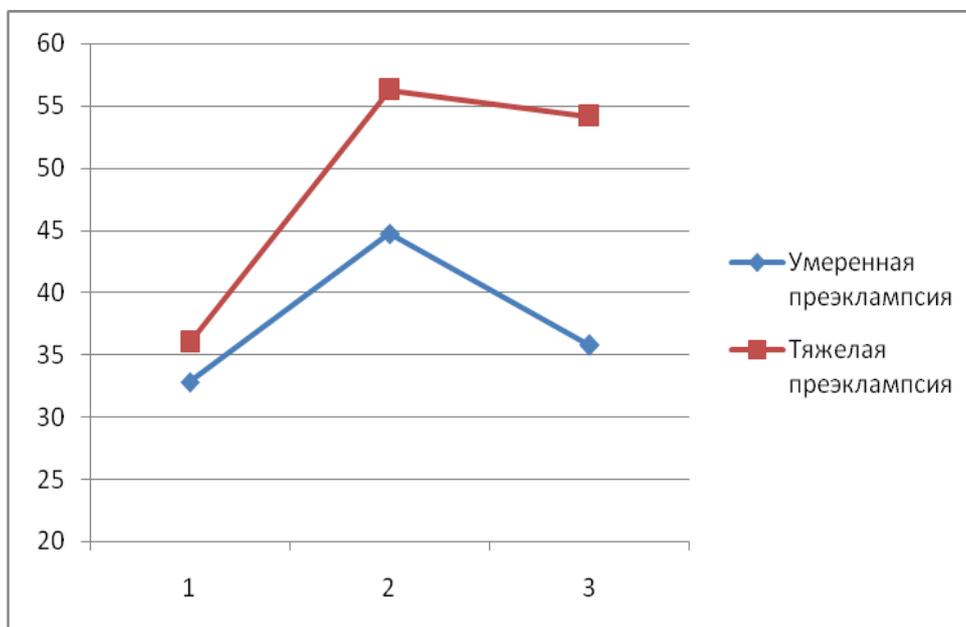


Рисунок 1 — Динамика изменения скорости роста сгустка (V), мкм/мин у пациенток основной группы

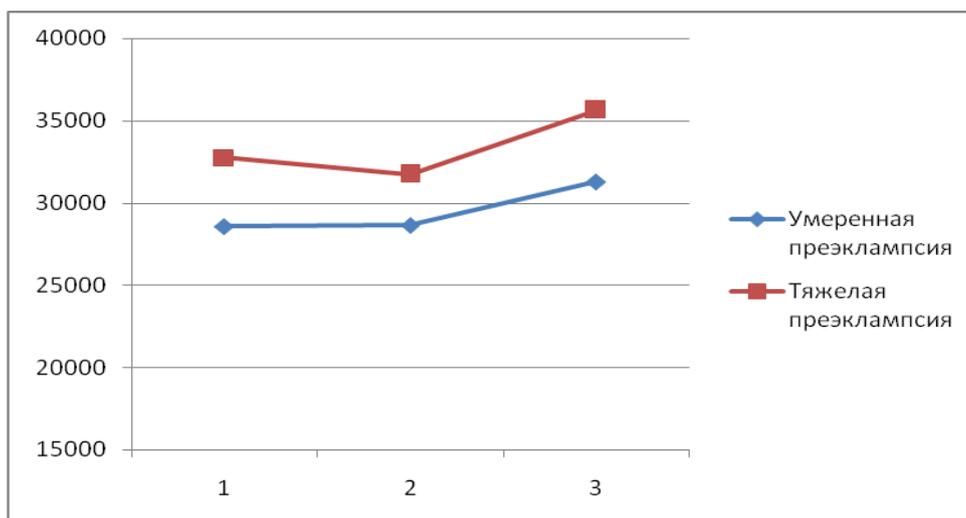


Рисунок 2 — Динамика изменения относительной плотности сгустка (D), усл.ед. у пациенток основной группы

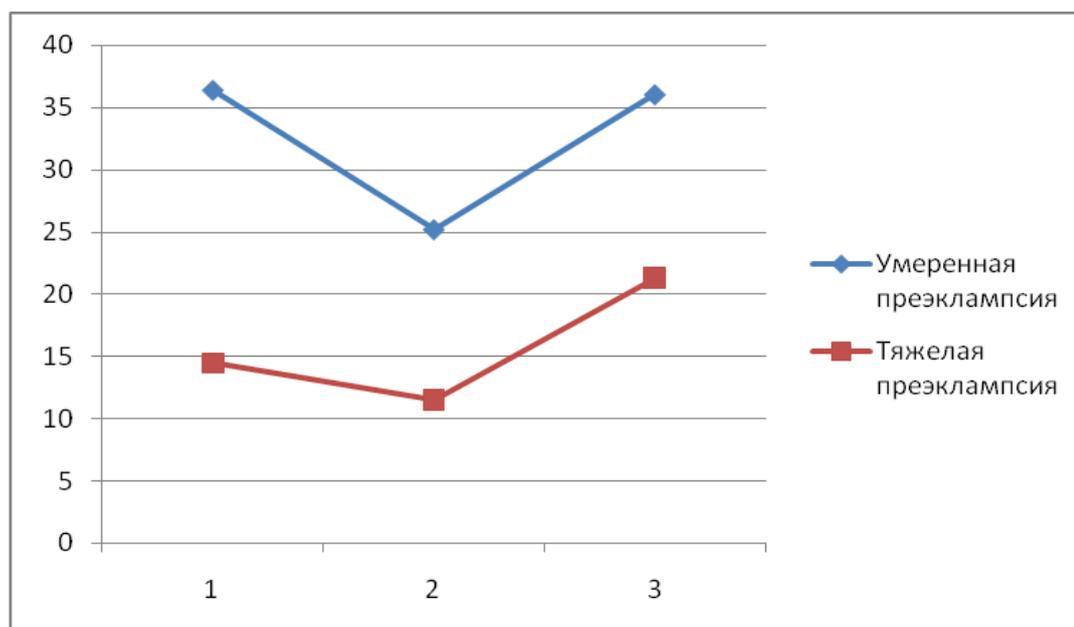


Рисунок 3 — Динамика изменения времени образования спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ ), мин у пациенток основной группы

Полученные данные свидетельствуют о том, что у беременных с тяжелой преэклампсией наблюдаются явления наиболее выраженной гиперкоагуляции, с увеличением скорости роста сгустка ( $V$ ), увеличением относительной плотности сгустка ( $D$ ), появлением спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ ). Данные изменения сохраняются к 5 дню послеоперационного периода, с незначительной тенденцией к нормализации, что на наш взгляд, является показанием к увеличению длительности профилактической терапии НМГ.

У рожениц с умеренной преэклампсией показатели тромбодинамики практически не отличаются от показателей рожениц группы сравнения, за исключением показателя времени образования спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ ), который также имеет тенденцию к нормализации.

Нами рассчитана диагностическая значимость основных параметров тромбодинамики для выявления гиперкоагуляционного синдрома при преэклампсии: скорость роста сгустка ( $V$ )(чувствительность - 82%, специфичность - 86%, ППЗ- 85%, ОПЗ- 87%), относительная плотность сгустка ( $D$ )(чувствительность - 51%, специфичность- 89%, ППЗ- 82%, ОПЗ- 65%) и время образования спонтанных сгустков ( $T_{sp}$ )(чувствительность 99%, специфичность 99%).

На основании проведенного сравнения показателей тромбодинамики у беременных и родильниц с умеренной и тяжелой преэклампсией, мы рекомендуем использовать показатели теста тромбодинамики в качестве дополнительного критерия показаний к родоразрешению при преэклампсии, если у пациентки наблюдается повышение скорости роста сгустка (V) больше 35,9 мкм/мин, увеличение относительной плотности сгустка (D) более 32742,8 усл.ед, появление спонтанных сгустков на 14,4 мин и ранее — явления выраженной гиперкоагуляции с активацией собственного прокоагулянтного потенциала крови (Схема 1).



Схема 1 — Использование основных параметров тромбодинамики в качестве дополнительного критерия показаний к родоразрешению у беременных с преэклампсией

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Итоги выполненного исследования (выводы):

1. Ретроспективное исследование свидетельствует об увеличении случаев преэклампсии за период с 2012-2014 гг в 1,2 раза, оперативное родоразрешение в связи с нарастанием тяжести состояния матери и плода неуклонно растет в 1,3 раза. Большая часть новорожденных (55%) переводится на второй этап лечения в связи с сопутствующей патологией, связанной с преэклампсией у матери.

2. У беременных с преэклампсией по данным тромбодинамики обнаружены явления выраженной гиперкоагуляции — с увеличением кинетики реакции образования сгустка и его физических характеристик, а также увеличение собственного прокоагулянтного потенциала крови, сохраняющиеся более 5 дней после операции. У беременных и родильниц без преэклампсии, родоразрешённых путём кесарева сечения, также развиваются явления гиперкоагуляции, но без увеличения собственного прокоагулянтного потенциала крови. Показатели тромбодинамики в данной группе к 5-м суткам практически не отличаются от нормы.

3. Показатели тромбодинамики, такие как скорость роста сгустка (V), относительная плотность сгустка (D), время появления спонтанных сгустков (Tsp) могут быть использованы как дополнительный критерий показаний к родоразрешению: повышение скорости роста сгустка (V) больше 35,9 мкм/мин, увеличение относительной плотности сгустка (D) более 32742,8 усл.ед, появление спонтанных сгустков на 14,4 мин и ранее.

Диагностическая значимость вышеперечисленных параметров для выявления гиперкоагуляции при преэклампсии — время появления спонтанных сгустков (Tsp)(чувствительность 99%, специфичность 99%), скорость роста сгустка (V)(чувствительность 82%, специфичность-86%, положительная прогностическая значимость- 85%, отрицательная прогностическая значимость- 87 %), относительная плотность сгустка (D)(чувствительность- 51%, специфичность- 89%, положительная прогностическая значимость-82%, отрицательная прогностическая значимость-65%).

4. У беременных и родильниц с тяжёлой преэклампсией возникают явления более выраженной гиперкоагуляции, чем у пациенток с умеренной преэклампсией, с увеличением скорости роста сгустка (V) ( $p<0,05$ ), относительной плотности сгустка (D) ( $p<0,05$ ) и образованием спонтанных сгустков (Tsp) ( $p<0,05$ ). Данные изменения сохраняются к 5-м суткам после оперативного родоразрешения. У родильниц с умеренной преэклампсией показатели тромбодинамики за исключением показателя времени образования спонтанных (Tsp) сгустков, незначительно отличаются от показателей родильниц без преэклампсии.

5. Показатели тромбодинамики у пациенток с тяжелой преэклампсией в динамике до и после операции кесарева сечения позволяют обосновать целесообразность применения НМГ после операции до нормализации показателей скорости роста сгустка (V), относительной плотности сгустка (D), времени появления спонтанных сгустков (Tsp).

### Практические рекомендации

1. Тромбодинамику необходимо широко применять у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией, а также групп риска тромботических осложнений с целью наблюдения за состоянием коагуляционного звена системы гемостаза в повседневной работе врача.
2. Повышение скорости роста сгустка (V) больше 35,9 мкм/мин, увеличении относительной плотности сгустка (D) более 32742,8 усл. ед, появление спонтанных сгустков на 14,4 мин и ранее у беременных с преэклампсией можно расценивать как дополнительный критерий показаний к родоразрешению.
3. Проведение профилактического курса НМГ в послеоперационном периоде у родильниц с преэклампсией полностью обосновано. У родильниц с тяжелыми формами преэклампсии целесообразно увеличить длительность данного курса под контролем тромбодинамики

### Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы профилактики тромботических осложнений у беременных с преэклампсией, родоразрешенных кесаревым сечением, и групп высокого риска тромботических осложнений. В качестве перспектив дальнейшей разработки темы мы считаем необходимым сделать акцент на выявление патогенетических механизмов изменений коагуляционного звена у беременных вышеуказанных групп, а также влияния плазмозаменяющих растворов на состояние системы свертывания крови. Кроме того, возможна корректировка длительности послеоперационного профилактического курса низкомолекулярных гепаринов у родильниц, имеющих высокий тромботический риск.

### Список работ по теме диссертации

1. Сабирова Д. Р. Анализ тромбодинамики для оценки степени риска развития тромбгеморрагических осложнений у пациенток с преэклампсией / Д. Р. Сабирова, Р. М. Набиуллина, **Т. Е. Курманбаев** // Материалы 89 Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Казань, 2015. – С. 79-80.
2. Сабирова Д. Р. Исследование параметров пространственного роста фибринового сгустка для стратификации риска развития тромбгеморрагических осложнений у пациентов с преэклампсией / Д. Р. Сабирова, Р. М. Набиуллина, **Т. Е. Курманбаев** // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская весна 2015». – М., 2015. – С. 162-163.

3. Курманбаев Т. Е. Диагностика состояния коагуляционного звена системы гемостаза методом тромбодинамики у беременных и родильниц с преэклампсией, родоразрешенных оперативным путем / Т. Е. Курманбаев, Н. В. Яковлев, Р. М. Набиуллина // Материалы XI научно-практической конференции «Перспективы развития образования и науки». – М., 2016. – С. 193-196.
4. Курманбаев Т. Е. Особенности функционирования системы гемостаза у беременных с преэклампсией / Т. Е. Курманбаев, Н. В. Яковлев, Р. М. Набиуллина // Материалы IX международной научно-практической конференции «Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития». – Краснодар, 2016. – С. 1-7.
5. Курманбаев Т. Е. Состояние коагуляционного звена системы гемостаза у беременных и родильниц с преэклампсией, родоразрешенных путем кесарева сечения / Т. Е. Курманбаев, Н. В. Яковлев, А. А. Хасанов и др. // Казанский мед.ж. – 2016. – Т.97. – №6. – С.873-881.
6. Курманбаев Т. Е. Динамика состояния коагуляционного звена системы гемостаза у родильниц, родоразрешенных оперативным путем / Т. Е. Курманбаев, Н. В. Яковлев, А. А. Хасанов и др. // Практическая медицина. – 2016. – №9 (101). – С.90 -93.
7. Курманбаев Т. Е. Современные методы оценки состояния системы гемостаза в акушерстве / Т. Е. Курманбаев, Н. В. Яковлев, А. А. Хасанов и др. // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – №5—6. – С.68 -73.
8. Курманбаев Т. Е. Ретроспективное исследование исходов беременности и родов у женщин, перенесших преэклампсию / Т. Е. Курманбаев // Практическая медицина. — 2017. — №1(102) — С.143—144.

#### **Программа для ЭВМ:**

Компьютерная программа «Программа для расчета показателя времени образования спонтанных сгустков (Tsp) тромбодинамики при преэклампсии» [Текст]: свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ № 2017613023 / Т.Е. Курманбаев. – Заявл. 11.01.2017; зарег. 07.03.2017. - № 2017613023.–1л.

#### **Список сокращений**

АЧТВ активированное частичное тромбопластиновое время

ГЭРБ гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь

КТГ кардиотокография

МНО международное нормализованное отношение

НМГ низкомолекулярные гепарины

ОПЗ отрицательная прогностическая значимость

ПМК пролапс митрального клапана

ПОНРП преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ППЗ положительная прогностическая значимость

ПТИ протромбиновый индекс

ПЭ преэклампсия

СЗРП синдром задержки роста плода

УЗИ ультразвуковое исследование

ХФПН хроническая фетоплацентарная недостаточность