

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Курманбаев Тимур Ерланович
**«Клиническая значимость оценки тромбодинамики у
беременных и рожениц с преэклампсией»**

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат мед.наук, доцент

Яковлев Никита Владимирович

Казань - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
 Глава I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Система гемостаза; особенности функционирования у женщин во время беременности, родов и послеродового периода. Влияние методов родоразрешения на состояние системы гемостаза.....	12
1.2. Современные методы диагностики состояния системы гемостаза.....	23
1.3. Особенности функционирования системы гемостаза у беременных и рожениц с преэклампсией. Лабораторно-диагностическое обеспечение ведения данных пациенток...	36
 Глава II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая клиническая характеристика пациенток.....	48
2.2. Методы исследования.....	50
 Глава III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	
3.1 Клиническая характеристика течения и исходов беременности у пациенток, родоразрешенных кесаревым сечением	55
3.2 Динамика показателей тромбодинамики и стандартной коагулограммы у беременных и родильниц группы сравнения.....	63
3.3 Сравнительная оценка показателей тромбодинамики и коагулограммы у беременных и родильниц с преэклампсией и группы сравнения, родоразрешенных оперативным путем.....	66

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ	
РЕЗУЛЬТАТОВ.....	94
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	109
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ	
РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	111
СПИСОК ОСНОВНОЙ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ	
ЛИТЕРАТУРЫ.....	112
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО	
МАТЕРИАЛА	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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., Цывкина 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) 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 (T_{sp}), 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 (T_{sp})).

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 работы 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Система гемостаза; особенности функционирования у женщин во время беременности, родов и послеродового периода. Влияние методов родоразрешения на состояние системы гемостаза

Гемостаз является физиологической равновесной системой, работа которой, с одной стороны, направлена на остановку кровотечения в месте травмы, с другой - поддержание жидкого состояния крови в кровеносном русле (Гаврилов О. К., 1982; Баркаган, З.С. 2005; Баркаган З. С. , Момот А. П., 2008; Шиффман Ф. Дж., 2009; Зубаиров Д. М. 2010).

Эндотелий кровеносных сосудов постоянно обеспечивает антикоагулянтную поверхность, которая служит для поддержания крови в жидком состоянии, но, если эндотелий поврежден, компоненты субэндотелиальной матрицы соприкасаются с кровью. Некоторые из этих компонентов активизируют процесс образования сгустка, который состоит в основном из тромбоцитов и фибрина. Этот процесс жестко регулируется так, что активация его происходит в течение нескольких секунд после травмы, и при этом, он остается локализованным (Долгов В.В. Свирин П.В., 2005; Нешина Е. И., Скворцова Р.Г., Кузьменко В.В., 2011; Kathleen E., Brummel-Ziedins K., Wolberg S. Alisa 2014).

Существуют два основных компонента гемостаза. Первичный гемостаз включает в себя процесс агрегации тромбоцитов и формирование тромба (Петрищева Н. Н., Папаян Л. П., 1999; Заболотских И. Б. , Синьков С. В., Шапошников С. А., 2007; Нешина Е. И. , Скворцова Р.Г., Кузьменко В.В., 2011; Пантелеев, М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И., и др., 2011). Тромбоциты активируются в многогранном процессе и в результате они склеиваются в месте повреждения друг к другу (Шевлюкова Т. П., 1999; Долгов, В.В. , Свирин П.В., 2005; Баркаган З. С.; Момот А. П., 2008;

Пантелеев, М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И., и др., 2011; Yun S.H., Sim E.H., Goh R.Y., at all, 2016).

Задачами вторичного гемостаза является образование нерастворимого фибрина, который генерируется протеолитическими реакциями каскада свертывания. Нерастворимый фибрин образует сетку, в которую включены и тромбоциты (Папаян Л. П., 1999; Папаян Л. П., 2004; Петрищева Н. Н., Баркаган З.С., 2005; Долгов В.В., Свирин П.В., 2005; Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др., 2011.; Нешина Е. И., Скворцова Р.Г., Кузьменко В.В., 2011; Пантелеев М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И., и др. 2011).

Тромбоциты представляют собой небольшие фрагменты клеток, которые отшнуровываются от мегакариоцитов, специализированных больших полиплоидных кровяных клеток в костном мозге. Средняя концентрация тромбоцитов составляет $150 \cdot 10^9$ до $400 \cdot 10^9$ в 1 миллилитре крови, циркулируют в течение приблизительно десяти дней. В здоровом кровеносном сосуде и при нормальных условиях кровотока тромбоциты не адгезируют на поверхности сосуда и между собой. Тем не менее, в случае травмы тромбоциты подвергаются адгезии на субэндотелиальном матриксе, в результате чего происходит активация тромбоцитов. В этих адгезивных взаимодействиях участвуют определенные группы рецепторов для адгезивных белков. Рецептор GPIIb-IX-V связывается с иммобилизованным фактором Виллебранда (ФВ), специально через взаимодействие между GPIIb α и домен A1 ФВ. ФВ - большой полимерный белок, синтезируемый в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах, и находится в организме человека в 2 состояниях: растворенный в плазме и иммобилизованный в субэндотелиальной матрице; растворимый ФВ не обладает высоким сродством к GPIIb α . Лигандом рецептора GPVI является коллаген, который присутствует в субэндотелиальном матриксе, и, следовательно, его активация происходит только в случае травмы. GPVI и GPIIb-IX-V являются

основными рецепторами адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу в месте повреждения и их последующей активации (Шевлюкова Т. П., 1999; Шитикова А. С., 2000; Долгов В.В., Свирин П.В., 2005.; Yun S.H., Sim E.H., Goh R.Y., at all, 2016).

Активация тромбоцитов является основой для агрегации. В частности, интегрины, $\alpha\text{IIb}\beta_3$, $\alpha_2\beta_1$ и ν_3 , как правило, присутствуют на поверхности тромбоцитов в неактивной форме, но в случае активации тромбоцитов, происходит конформационный переход этих рецепторов из неактивного состояния в активное. $\alpha\text{IIb}\beta_3$, возможно, самый важный из них, $\alpha\text{IIb}\beta_3$ способен связывается с несколькими лигандами, которые способствуют агрегации тромбоцитов. К ним относятся фибриноген, ФВ, коллаген, фибронектин и витронектин. $\alpha_2\beta_1$, ν_3 , $\alpha_5\beta_1$ и $\alpha_6\beta_1$ играют небольшую роль в процессе активации, взаимодействующие в первую очередь с коллагеном, витронектином, фибронектином или ламинином соответственно. Все интегрины поддерживаются в неактивном состоянии на поверхности тромбоцитов. АДФ освобождается из тромбоцитов плотных гранул и связывается с рецепторами $\text{P}_{2\text{Y}}$ тромбоцитов. Серотонин также участвует в процессе активации тромбоцитов и выделяется из плотных гранул.

Другим важным механизмом активации тромбоцитов, который является связующим звеном между первичным и вторичным гемостазом, является активация тромбоцитов под воздействием тромбина. Все эти процессы приводят к секреции гранул тромбоцитами, активации интегринов и самих тромбоцитов, с перестройкой из цитоскелета (Шитикова А. С., 2000; Баркаган З.С. 2005; Долгов В.В., Свирин П.В., 2005; Линева О.И., Романова Е.Ю, Михальченко С.В., Казакова А.В., 2016; Jurk K. 2016; Yun S.H., Sim E.H., Goh R.Y., at all, 2016).

Вторичный гемостаз состоит из каскада свертывания сериновых протеаз, который завершается образованием нерастворимого фибрина из фибриногена под воздействием тромбина. Генерация фибрина происходит

одновременно с процессом агрегации тромбоцитов. В неповрежденных и здоровых кровеносных сосудах эти реакции не активны. Также существуют несколько антикоагулянтных механизмов, они включают в себя наличие тромбомодулина и гепаринсульфата на эндотелии сосудов (Балуда В. П., Балуда М. В., Гольдберг А. П. и др., 1999; Баркаган З.С. 2005; Нешина Е. И., Скворцова Р.Г., Кузьменко В.В., 2011; Пантелеев М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И., и др. 2011; Галстян Г. М., 2012; Kathleen E., Brummel-Ziedins K., Wolberg S. Alisa, 2014).

Тромбомодулин является кофактором для тромбина, который преобразует его из прокоагулянта в антикоагулянт, стимулируя активацию антикоагулянтной протеазы- протеина С . Гепаринсульфат стимулирует активацию ингибитора антитромбина III, который инактивирует тромбин и фактор Ха. Когда происходит травма сосуда, кровь соприкасается с экстравазкулярными тканями, которые богаты тканевым фактором (ТФ), мощным кофактором для фактора VIIa. Комплекс ТФ и фактора VIIa активирует фактор X и фактор IX. Эта активация исторически носит название внешний путь свертывания. Фактор IXa также активирует фактор X в присутствии фактора VIIa. Фактор Ха в присутствии фактора Va активирует превращение протромбин в тромбин. Тромбин является центральной сериновой протеазой в системе свертывания крови, он участвует в нескольких основных реакциях. Тромбин расщепляет фибриноген с образованием нерастворимого фибрина, он активирует тромбоциты с помощью расщепления PAR1 и PAR4. Тромбин также отвечает за активацию положительной обратной связи в системе коагуляции, которая играет решающее значение для роста сгустка. Тромбин активирует фактор XI, который затем активирует фактор IX и активирует факторы VIII и V. Этот процесс исторически называется внутренний путь свертывания, и расценивается как положительная обратная связь (Баркаган З.С., 2005; Нешина Е. И. Скворцова Р.Г., Кузьменко В.В., 2011; Пантелеев М. А.,

В конечном счёте тромбин также играет важную роль в регуляции распространения процесса свертывания в пространстве через связь с тромбомодулином на эндотелиальных клетках и активации протеина С (APC). APC расщепляет и инактивирует факторы VIIa. Эта реакция требует кофактора, белка S. Кроме того, фактор V способен выполнять функцию антикоагулянтного кофактора комплекса APC / белка S в процессе инактивации фактора VIIa и фактора Va. Данные процессы происходят на отрицательно заряженных мембранных поверхностях активированных тромбоцитов. Описанный выше процесс является ключевым в ограничении распространения процесса свертывания (рисунок 1) (Баркаган З.С., 2005; Пантелеев М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И., и др. 2011; Галстян Г. М., 2012; Kathleen, E. , Brummel-Ziedins K., Wolberg S. Alisa 2014).

Каскад свертывания также подавляется с помощью инактивации всех сериновых протеаз ингибиторами. Антитромбин, возможно, самый важный из них. Антитромбин ингибирует тромбин и фактор Ха, а также фактор IXa и фXIa в присутствии гепарина или гепаринсульфата. Два несериновых ингибитора: ингибитор пути тканевого фактора и альфа-2-макроглобулин, также играют важную роль, ингибируя фактор Ха и тромбин (Баркаган З.С. 2005; Долгов, В.В., Свирин П.В., 2005; Зубаиров Д. М., 2007; Пантелеев М. А., С. А. Васильев, Синауридзе Е. И., и др., 2011; Kathleen, E. , Brummel-Ziedins K., Wolberg S. Alisa 2014).

Процесс фибринолиза. Фибринолитическая система состоит в основном из трех сериновых протеаз, которые присутствуют в зимогенах (т.е. проферменты) в крови. Плазмин расщепляет фибрина. Плазмин генерируется из зимогена плазминогена в присутствие протеазы тканевого активатора плазминогена (ТАП) и урокиназного активатора плазминогена (УАП). ТАП и плазминоген взаимодействуют на поверхности фибринового сгустка. ТАП активирует плазминоген в плазмин, который расщепляет фибрин. УАП активизирует плазминоген только в присутствии рецепторов к

УАП, которые находятся на различных типах клеток. Активность системы фибринолиза регулируется α_2 -антиплазмином, который ингибирует плазмин и ингибиторами активатора плазминогена 1 и 2 (РАI-1, РАI-2) (Баркаган З.С. 2005; Долгов, В.В., Свирин П.В., 2005; Зубаиров Д. М., 2007; Пантелеев М. А., С. А. Васильев, Синауридзе Е. И., и др., 2011; Kathleen, E. , Brummel-Ziedins K., Wolberg S. Alisa 2014).

Гемостаз во время физиологически протекающей беременности.

Беременность является физиологическим состоянием гиперкоагуляции, характеризующимся постепенным увеличением прокоагулянтной активности пропорционально сроку беременности (Теплова С. Н., Радзинский В. Е., Севостьянова О. Ю., 2005; Айламазян Э. К., Зайнуллина М. С., Петрищев Н. Н., 2007; Бышевский А. Ш., Полякова В. А., Рудзевич А. Ю., 2010; Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др., 2011; Вереина Н.К., Сеницын С.П., Чулков В.С., 2012; Koh S.C. L., Anandakumar C., Biswas A., 1999; Brenner В. 2004; Hellgren M. ,2003; O’Riordan M. N. 2003; Uchikova E. H., Ledjev I. I., 2005; Szecsi P. V., Jørgensen M., Klajnbard A. et al 2010).

Для сосудисто-тромбоцитарного гемостаза во время беременности характерны следующие изменения: количество тромбоцитов обычно постоянно и находится в пределах физиологической нормы, за исключением III триместра, когда может наблюдаться физиологическая тромбоцитопения-снижение количества тромбоцитов до $80 \cdot 10^9/\text{л}$. Активность же тромбоцитарных факторов остается неизменной на протяжении всей беременности (Н.Г. Белова, Л.А. Агаркова, В.В. Удут, В.А. Желев. 2010; Бышевский А. Ш., Полякова В. А., Рудзевич А. Ю., 2010; Ящук А.Г., Масленников А. В., Тимершина И. Р, 2010; Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др., 2011; Вереина Н.К. Сеницын С.П., Чулков В.С., 2012; Погорелов В. М., Козинец Г. И., Макаров И. О. и др., 2012; Момот А. П., Молчанова И. В., Батрак Т. А. и др. 2015; O’Riordan M. N. 2003; Brenner В.

2004; Franchini M.,2005; Szecsi P. B., Jørgensen M., Klajnbard A.et al 2010; Ibeh N., Okocha C.E., Aneke C.J. et al.,2015;).

Агрегационная способность тромбоцитов увеличивается с 12-13 недель, достигая максимума к 22-24 недели. Для нее характерен феномен повышенного ответа на минимальные дозы аденозитрифосфата. Ответ на высокие дозы индукторов агрегации (арахидоновая кислота, АДФ, адреналин, коллаген) оказался неинформативным, с позиции оценки активации тромбоцитов (Вереина Н.К., Сеницын С.П., Чулков В.С., 2012; Погорелов В. М., Козинец Г. И., Макаров И. О. и др., 2012; Момот А. П., Тараненко И. А., Белозёров Д. Е. и др. 2014; Момот А. П., Кирющенко П. А., Трухина Д. А. и др. 2014; Szecsi P. B., Jørgensen M., Klajnbard A.et al 2010).

Количество и активность фактора Виллебранда значительно увеличивается на протяжении всей беременности прямо пропорционально с повышенным ответом тромбоцитов на минимальные дозы АДФ. Данный факт традиционно расценивался как маркер эндотелиальной дисфункции, однако увеличение количества эндотелина-1 и свободного тромбомодулина обнаружено не было, что ставит под сомнение наличие эндотелиальной дисфункции во время беременности. Все вышперечисленные изменения направлены на уменьшение кровопотери в родах (Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др., 2011; Вереина Н.К., Сеницын С.П., Чулков В.С., 2012; Момот А. П., Тараненко И. А., Белозёров Д. Е. и др. 2014; Момот А. П., Кирющенко П. А., Трухина Д. А. и др. 2014; Szecsi P. B., Jørgensen M., Klajnbard A.et al 2010; Ibeh N., Okocha C.E., Aneke C.J. et al.,2015).

Для коагуляционного звена гемостаза у беременных характерны следующие изменения:

1. увеличение количества эндогенного тромбина, приобретенная резистентность к активированному протеину С (Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др., 2011; Момот А. П., Молчанова И. В.,

Семенова Н. А. и др. 2015; Szecsi P. B., Jørgensen M., Klajnbard A. et al 2010);

2. постепенное увеличение уровня содержания плазменных факторов свертывания, за исключением единственного FXI, уровень которого снижается. Увеличение активности фактора VIII практически вдвое по сравнению с уровнем до беременности, увеличение концентрации фактора VII на 80%, увеличение концентрации фибриногена на 70% . Гиперфибриногенемия служит важным условием для обеспечения гемостаза после отделения плаценты (Макацария А. Д. , Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011).
3. Со стороны ингибиторов свертывания наблюдается снижение уровня протеина S и увеличение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) (Макацария А. Д. , Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011; Hellgren M. ,2003).
4. По мере прогрессирования беременности происходит существенное снижение концентрации АТ III. Этот факт связан с двумя обстоятельствами: а) снижение синтеза АТ III, б) за счет потребления на инактивацию минимальных количеств тромбина. При этом, активность данного антикоагулянта возрастает (Макацария А. Д. , Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011).
5. Во втором периоде физиологических родов наблюдается хронометрическая и структурная гиперкоагуляция. Не выявлено существенного влияния периодов родов на показатели прокоагулянтного звена гемостаза. В родах также наблюдается незначительная интенсификация процессов внутрисосудистого свертывания (Макацария А. Д. , Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011; Hellgren M. ,2003).
6. Гиперфибриногенемия сохраняется в родах и в течение 1-ых суток послеродового периода. Затем происходит постепенное снижение его

уровня (Чернуха Е. А., Кочиева С. К., Бибичева Т. В., 2007; Макацария А. Д. , Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011; Hellgren M. ,2003).

7. В раннем послеродовом периоде наблюдается дальнейшая активация системы гемостаза. Для этого периода характерно снижение уровня фибриногена (Чернуха Е. А., Кочиева С. К., Бибичева Т. В., 2007; Макацария А. Д. , Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011; Hellgren M.,2003).
8. Активация внутрисосудистого свертывания становится более выраженной в родах и в течение первых суток послеродового периода. Снижение активности данного процесса происходит к исходу 3х суток послеродового периода (Чернуха Е. А., Кочиева С. К., Бибичева Т. В., 2007; Макацария А. Д. , Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011).

Фибринолитическая активность уменьшается за счет значительного увеличения ингибитора активатора плазминогена – 1 из эндотелиальных клеток и ингибитора активатора плазминогена – 2 из плаценты. Также для системы фибринолиза характерна гиперплазминогемия, увеличивающаяся пропорционально сроку беременности. В это же время отмечено и преобладание уровня PAI-1 над уровнем тканевого активатора плазминогена, что может говорить о торможении активности пристеночных фибринолитических реакций. Фибринолитическая активность крови быстро восстанавливается после родов, что приводит к увеличению уровня Д-димера (Момот А. П. , Тараненко И. А., Цывкина Л. П. и др. , 2014; Hellgren M. ,2003; Brenner B. 2004; Saleh Y., Pawelec M., Siewiński M. et al,2004; Franchini M.,2005; Szecsi P. B. , Jørgensen M., Klajnbard A. et al, 2010).

Изменения системы гемостаза, наблюдаемые во время беременности нормализуются к 4-6 неделе, количество тромбоцитов и протеина S, может быть сниженным довольно долго (Макацария А. Д. , Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011; Момот А. П. , Тараненко И. А., Цывкина Л. П. и др., 2014; Cerneca F., Ricci G., Simeone R. et al., 1997; Brenner B. , 2004; Hellgren M.

,2003; Abbassi-Ghanavati M., Greer L. G., Cunningham F. G.,2009; Franchini M.,2005).

Существует прямая зависимость скорости восстановления системы гемостаза от метода родоразрешения. Так, по данным Оганесяна Н.А. с соавторами (2011 г.), максимальное увеличение содержания фибриногена в послеродовом периоде наблюдалось в первые сутки, со снижением показателя к 3 суткам. При вагинальном родоразрешении концентрация фибриногена к 3 дню остается значимо ниже 1 го дня послеродового периода, и дородового периода. После кесарева сечения концентрация фибриногена к 3 суткам - ниже уровня 1 суток послеродового периода, и не отличается от значений дородового периода. Такая же зависимость обнаружена с Д-димером. Данная картина в большей степени связана с тем, что при оперативных родах происходит дополнительное воздействие оперативной травмы, где источником синтеза Д-Димера служит не только раневая поверхность матки, но и послеоперационная рана. Фибриноген, как белок острой фазы, увеличивается в ответ на стресс, причем значительно после оперативных родов (Оганесян Н. А., Бут-Гусаим Л. С., Юркевич С. В., 2011; Epiney M., Boehlen F., Boulvain M.et al., 2005; Kline J. A., Williams G. W., Hernandez-Nino J.,2005).

По данным Morikawa M., Eichinger S., Kline J.A, Epiney M. (2011 г.), Chan W. S., Lee A., Spencer F. et al, (2010), увеличение Д-димера после оперативного родоразрешения в 1 сутки происходит в 2,4 раза, со снижением к 3 суткам, и второй волной увеличения в 2,4 раза к 7 суткам., что объясняет повышенный риск возникновения тромботических осложнений после кесарева сечения на 3, 7 сутки (Eichinger S. 2004; Chan W. S., Lee A., Spencer F. et al., 2010; Morikawa M., Yamada T., Akaishi R.et al. 2011).

Таким образом, система гемостаза представляет из себя равновесную систему, состоящую из нескольких звеньев и направленную, с одной стороны, на поддержание жидкого состояния крови, с другой– на

быструю остановку кровотечения. Во время беременности происходит увеличение коагуляционного потенциала крови, направленного на уменьшение кровопотери в родах. После родов показатели системы гемостаза приходят в норму в течение 4-6 недель; скорость данного процесса напрямую зависит от метода родоразрешения (Айламазян Э. К., Зайнуллина М. С., Петрищев Н. Н., 2007; Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011; Момот А. П., Тараненко И. А., Цывкина Л. П. и др., 2014; Зефирова Т.П., Сабирова И.Х., Замалеева Р. С., Железова М. Е., 2016; Линева О.И. и др. 2016; Cerneca F., Ricci G., Simeone R. et al., 1997; Koh S.C. L., Anandakumar C., Biswas A., 1999; Hellgren M., 2003 Brenner B., 2004).

1.2. Современные методы диагностики состояния системы гемостаза

В настоящее время при лабораторном исследовании системы гемостаза выделен ряд принципов. Первоочередным в исследовании применяются скрининговые методы диагностики: время кровотечения, количество тромбоцитов, АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрация фибриногена, РФМК, Д-димер. На втором этапе обследования проводятся уточняющие тесты для более детального обследования: агрегация тромбоцитов с различными индукторами (АДФ, коллаген, ристомидин), исследование активности фактора Виллебранда, активность факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, обнаружение волчаночного антикоагулянта и многие другие тесты (Баркаган З. С., Момот А. П., 2008; Бокарев И.Н., Доронина А.М., Козлова Т.В. и др., 2011; Долгов В.В., Меньшиков В. В., 2012; Берковский А. Л., Бабенко С. В., Суворов А. В. 2015).

Так же с целью более глубокого обследования используются так называемые «глобальные» тесты: тромбозластография, тест генерации тромбина, низкочастотная пьезоэлектрометрия в сочетании с тромбозластографией и тромбодинамика (Баркаган З. С., Момот А. П., 2008; Бокарев И.Н., Доронина А.М., Козлова Т.В. и др., 2011; Долгов В.В. , Меньшиков В. В., 2012; Галстян Г. М, 2012; Кирющенков М. А., Шмаков П. А., Андамова Р. Г., Тамбовцева Е. В., 2013 ; Козлов А. А., Берковский А.Л., Мелкумян А.Л. и др., 2013; Берковский А. Л., Бабенко С. В., Суворов А. В. 2015).

Скрининговые тесты исследования системы гемостаза. Время кровотечения – это время от момента нанесения стандартной раны кожи до момента прекращения вытекания крови. Оно характеризует функциональную активность тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой. Время кровотечения не выявляет всех тромбоцитарных нарушений (такого метода вообще не существует), этот скрининговый тест позволяет заподозрить тромбоцитопатии различного генеза: болезнь Виллебранда и нарушения проагрегантных свойств сосудистой стенки. У метода есть серьезные недостатки: плохая стандартизация, результаты теста позволяют лишь предположить наличие тех или иных нарушений, низкая чувствительность, низкая специфичность (Долгов В.В., Свирин П.В.; 2005; Баркаган З. С., Момот А. П., 2008; Берковский А. Л., Бабенко С. В.,; Долгов В.В. , Меньшиков В. В., 2012; Козлов А. А., Берковский А.Л., Мелкумян А.Л. и др., 2013; Суворов А. В. 2015).

Количество тромбоцитов. Существует три метода подсчета тромбоцитов: подсчет количества тромбоцитов в счетной камере Горяева при фазовом контрасте (коэффициент вариации 25-30%), подсчет тромбоцитов в мазке крови по Фонио (коэффициент вариации 10-15%), автоматический подсчет количества тромбоцитов на гематологическом анализаторе (коэффициент вариации 4% – 10%) (Долгов В.В., Свирин П.В.; 2005;

Заболотских И. Б., Синьков С. В., Шапошников С. А., 2007; Баркаган З. С., Момот А. П., 2008; Долгов В.В., Меньшиков В. В., 2012; Козлов А. А., Берковский А.Л., Мелкумян А.Л. и др., 2013; Берковский А. Л., Бабенко С. В., Суворов А. В. 2015).

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – «частичное» означает то, что при выполнении данного теста используются реактивы, содержащие фосфолипиды, а не тканевые факторы. АЧТВ применяется как скрининговый метод для оценки состояния «внутреннего» пути коагуляции, скрининговой диагностики наличия циркуляции волчаночного антикоагулянта, контроля эффективности проведения гепаринотерапии (Долгов В.В., Свирин П.В.; 2005; Долгов В.В., Меньшиков В. В., 2012; Козлов А. А., Берковский А.Л., Мелкумян А.Л. и др., 2013)

Метод имеет ряд недостатков, самыми значимыми из которых являются: отсутствие межлабораторной стандартизации метода, отсутствие приборной и реагентной стандартизации, постоянная необходимость корректировки нормы для каждой серии реактивов (Долгов В.В., Свирин П.В.; 2005; Баркаган З. С., Момот А. П., 2008; Долгов В.В., Меньшиков В. В., 2012).

Протромбиновое время (ПВ) – часто и широко применяемый скрининговый тест для оценки «внешнего» пути коагуляции, определение активности ф.VII, контроля за применением непрямых антикоагулянтов, крайне редко – для количественного определения фибриногена. Существуют различные способы выражения ПВ: *в секундах* – существенным недостатком данного выражения является низкая воспроизводимость, за счет отсутствия использования нестандартизованного тромбопластина; *в виде протромбинового индекса (ПИ)*, который выражается в процентах и определяется как отношение времени свертывания нормальной плазмы к времени свертывания плазмы больного, умноженного на 100%; *в виде протромбинового отношения (ПО)*, которое определяется как отношение времени свертывания плазмы больного ко времени свертывания нормальной

плазмы; *протромбиновый тест по Квику* – процент от нормы, которая вычисляется по калибровочному графику вручную; *международное нормализованное отношение (МНО)* – ПО, возведенное в степень Международного Индекса Чувствительности (МИЧ) тромбопластина. Международное нормализованное отношение имеет следующие ограничения в применении: а) используется только как показатель контроля при приеме непрямых антикоагулянтов; б) не может быть использован на начальном этапе лечения непрямыми антикоагулянтами, так как имеется значительная разница между тромбопластинами различных фирм, что способствует очень большой разнице между показателями; в) не может быть использован как показатель оценки состояния «внешнего» пути коагуляционного звена гемостаза у пациентов, не применяющих непрямые антикоагулянты (Долгов В.В., Свиринов П.В.; 2005; Баркаган З. С., Момот А. П., 2008; Долгов В.В., Меньшиков В. В., 2012).

Первые три показателя, хотя и имеют цифровое выражение, однако по сути своей являются полуколичественными показателями за счет отсутствия калибровки. Выражение ПИ в процентах по сути своей не несет никакой смысловой нагрузки, так как нет прямой зависимости между количеством факторов свертывания и измерением ПВ в секундах. Два последних выражения ПВ являются дополняющими друг друга (Долгов В.В., Свиринов П.В. 2005; Долгов В.В., Меньшиков В. В., 2012)

Тромбиновое время (ТВ) – данный тест отражает полимеризацию фибриногена/фибрина и напрямую зависит от количества и качества фибриногена и наличия в плазме антикоагулянтов. Этот показатель определяется по времени свертывания плазмы при добавлении к ней низкой или средней концентрации тромбина (бычьего или человеческого). Данный тест имеет наибольшую чувствительность на присутствие гепарина, среди имеющихся скрининговых тестов. Однако чувствительность к гепарину у ТВ зависит от таких факторов как рН и ионная сила реагентов, происхождение и

степень очистки тромбина (Долгов В.В., Свирин П.В. 2005; Баркаган З. С., Момот А. П., 2008; Бокарев И.Н., Доронина А.М., Козлова Т.В. и др., 2011; Долгов В.В. , Меньшиков В. В., 2012).

Растворимые фибрин – мономерные комплексы (РФМК) – продукты синтеза фибрина из фибриногена, такие как фибрин-мономеры и олигомеры и их комплексы с продуктами деградации фибрина (ПДФ). В норме в крови из общего пула фибриногена присутствует только сам фибриноген, остальные продукты находятся в минимальных количествах, не определяемых стандартными лабораторными тестами. В случае патологии (например при ДВС – синдроме), происходит увеличение пула фибриногена, усиленного синтеза фибрина, с образованием фибринопептидов А и В, накоплением мономеров фибрина. При этом, в случае активации процесса фибринолиза происходит активное образование ПДФ. При соединении ПДФ с фибрин – мономерами увеличивается образование РФМК (Долгов В.В., Свирин П.В.; 2005; Баркаган З. С., Момот А. П., 2008; Бокарев И.Н., Доронина А.М., Козлова Т.В. и др., 2011; Долгов В.В. , Меньшиков В. В., 2012).

Определение фибриногена. На сегодняшний день, чаще всего в лабораториях используется определение фибриногена по Клауссу, которое выполняется на коагулометрах. В основе метода лежит определение времени образования сгустка при добавлении к разбавленной в 10 – 20 раз плазме очень высокой концентрации тромбина. Однако следует учитывать тот факт, что наличие в плазме ПДФ, гипо-, гипер –и дисфибриногенемии может быть причиной ложно низких результатов (Долгов В.В., Свирин П.В.; 2005; Баркаган З. С., Момот А. П., 2008; Бокарев И.Н., Доронина А.М., Козлова Т.В. и др., 2011; Галстян Г.М. 2012; Долгов В.В. , Меньшиков В. В., 2012; Берковский А. Л., Бабенко С. В., Суворов А. В. 2015).

Определение Д-димеров. Д-димеры – вещества, образующиеся в процессе лизиса сгустка, под влиянием естественных фибринолитиков

(плазмин). Их концентрация в сыворотке напрямую отражает активность фибринолиза и количество лизируемого фибрина. Специфичность данного теста колеблется в пределах 78% – 100%. Значительно выше она у методов ИФА, для которых характерна высокая стоимость данного анализа (Долгов В.В., Свирин П.В.; 2005; Гильманов А. Ж., 2009; Кирющенко М. А., Тамбовцева М. А., Андамова Е. В., 2011; Долгов В.В. , Меньшиков В. В., 2012; Brill E., Lee A., 1999). Кроме того, существует целый ряд факторов, таких как курение, пожилой возраст, состояние после операции, проведение инвазивных процедур, таких как установка периферического венозного катетра, различные травмы, инфекционные заболевания, коронарный синдром, фибрилляция предсердий при которых имеется повышение уровня Д-димера; данный факт следует учитывать при интерпретации полученных результатов теста (Галстян Г. М.. 2012; Фурман Н.В., 2006).

Используемые скрининговые тесты диагностики состояния системы в реалии дают крайне ограниченную информацию о функционировании системы гемостаза по целому ряду причин. Тесты отражают только начальный этап образования тромбина (около 5% от его общего потенциала), измерение в кювете заканчивается при образовании первых нитей фибрина. Эти исследования не позволяют в полной мере оценить динамику процесса коагуляции для каждого конкретного пациента в режиме реального времени. Тесты не чувствительны к явлениям гиперкоагуляции, а также к умеренной гипокоагуляции. Отсутствие стандартизации результатов тестов делает порой невозможным интерпретацию результатов одноименных тестов при выполнении их с реактивами различных фирм. Кроме того, в качестве активатора используются вещества, концентрации которых превышают таковые в организме человека в десятки раз (Долгов В.В., Свирин П.В., 2005.; Момот А. П., Цывкина Л. П., Тараненко И. А и др, 2011; Момот А. П., Молчанова И. В., Семенова Н. А. и др. 2015)

Существует определенный парадокс – исследование системы гемостаза во время беременности является обязательным, но границы нормальных значений лабораторных показателей на различных сроках беременности имеются не для всех показателей (Долгов В.В., Свирин П.В., 2005; Момот А.П., 2010; Момот А. П., Молчанова И. В., Батрак Т. А. и др. 2015).

В последнее время значительно возрос интерес к так называемым «глобальным» методам изучения состояния системы гемостаза по причине того, что возник дисбаланс между пониманием физиологии процесса свертывания и данными стандартных коагулологических исследований (Тютрин И. И., Удут В. В., Клименкова В. Ф., 2014; Kathleen E., Brummel-Ziedins K., Wolberg S. Alisa, 2014.; Panteleev M. A., Hemker H.C., 2015).

Наиболее значимыми из них являются тест генерации тромбина (ТГТ), тромбоэластография (ТЭГ), низкочастотная пьезоэлектрометрия с ТЭГ и тромбодинамика (ТД).

Тест генерации тромбина. Тромбин является ключевым ферментом участвует во многих процессах гемостаза. Нарушения в образовании тромбина играют ключевую роль в генезе тромбозов и кровотечений. Оценивается скорость образования тромбина в рекальцифицированной богатой или обедненной тромбоцитами плазме. По мере синтеза, тромбин гидролизует специфический хромогенный субстрат, в результате чего возникает флуоресцентный сигнал, который обеспечивает объективную оценку всего процесса выработки тромбина по отношению к инициации, фазе распространения и прекращения фазы реакции (Наместников Ю. А., 2010; Момот А. П., Молчанова И. В., Семенова Н. А. , 2015; Macfarlane R. G., Biggs R., 1973; Hemker H.C., Giesen P. L., Ramjee M. et al. 2000; Besser M., Baglin C., Luddington R. et al., 2008; Dargaud Y. , Lienhart A., Negrier C., 2010; Danforth C. M. , Orfeo T., Everse S. J. et al. 2012; Brummel-Ziedins K. 2013; Foley J. H., Orfeo T., Undas A. et al., 2013; V. Lattová, M. Procházka, J.

Procházková et al., 2013; Dargaud Y., Gray E., Negrier C. et al., 2015; Zhu S., Lu Y., Sinno T. R., Diamond S. L., 2016).

Впервые данная методика была предложена в 1953 г. R. Macfarlane и R. Biggs для оценки состояния системы гемостаза у больных с гемофилией, и проводилась с цельной кровью. Тест имел ряд весомых недостатков, важным из которых была огромная вариабельность результатов. Позже, группа ученых под руководством H. Hemker в 1990г переработала методику проведения теста, автоматизировала учет образования тромбина в нескольких образцах плазмы (Hemker H.C. , Wielders S., Kessels H., Beguin S., 1993; A. Tripodi, Legnani C., Chantarangkul V. et al, 2008; Brummel-Ziedins K. 2013; Kathleen, E., Brummel-Ziedins K., Alisa Wolberg S., 2014).

Все это в большей степени было направлено на стандартизацию и упрощение оценки результатов. Данный тест имеет ряд недостатков, связанных со стандартизацией анализа. В частности, данный тест весьма чувствительный к предварительно-аналитическому этапу подготовки образца, в том числе методом сбора, характером материала пробирки и использованного антикоагулянта и аналитических показателей (уровень тканевого фактора, концентрации липидов, наличия хилеза). Результаты теста могут различаться даже в условиях одной и той же лаборатории (Kathleen, E. , Brummel-Ziedins K., Alisa Wolberg S., 2014).

Тромбоэластография. При проведении данного метода используется цельная кровь, что дает более полную оценку картины свертывания *in vivo*. Тромбоэластография использует технологию, которая существовала в течение более чем 40 лет (Dargaud Y. , Trzeciak M.C., Bordet J.C., et al., 2006). Современные компьютеризированные тромбоэластографы – удобные устройства, позволяющие оценить на месте состояние системы гемостаза. В основе метода лежит измерение увеличения вязкости крови по мере процесса образования сгустка, с одновременной регистрацией данного процесса

(Серебрянский И.И. 2012; Рыжков С.В. , Полонская Е. И., Заболотная Е. В. и др. 2014; Kathleen, E. , Brummel-Ziedins K., Alisa Wolberg S., 2014).

На основе полученных данных производится расчет параметров, которые оценивают качество, время образования и лизиса сгустка. Данный метод в последнее время очень активно используется в практической медицине при операции на сердце, трансплантации печени, сепсисе, различных травмах, в акушерстве, также для оценки эффективности применения антикоагулянтов и фибринолитиков (Тамбовцева М.А., 2010; Буланов А. Ю., Шулутко Е. М., Щербакова О. В. и др., 2011; Серебрянский И.И. 2012; Сухарева Е.Г., Левин Г.Я., Крылов В.Н., 2013; Рыжков С.В. , Полонская Е. И., Заболотная Е. В. и др. 2014; Баринов С.В., Медяникова И.В., Рогова Е.В., 2014; Dargaud Y., Trzeciak M.C., Bordet J.C., et al., 2006; Kathleen, E., Brummel-Ziedins K., Alisa Wolberg S., 2014).

Проблемы стандартизации данного метода также активно обсуждаются в литературе (Шписман М. Н. , Тютрин И. И., Удут В. В. и др., 2009). Недавно проведенные исследования продемонстрировали возможность взаимозаменения между реактивами одной и той же фирмы. Тем не менее, остается открытым вопрос об оценке надежности результатов. Чтобы увеличить надежность результатов требуются несколько ежедневных калибровок и обученный персонал (Kathleen, E. , Brummel-Ziedins K., Alisa Wolberg S., 2014).

Кроме того, отечественными исследователями выделен целый ряд недостатков данного метода: отсутствие изготовления приборов на территории нашей страны и высокая стоимость зарубежных приборов; недостаточная стандартизация исследований; отличный друг от друга спектр данных ТЭГ, используемых различными исследователями (от 4 до 20 показателей); недостаточная чувствительность метода при оценке основных звеньев системы гемостаза, особенно в случае функциональной гипоксии

(Шписман М. Н. , Тютрин И. И., Удут В. В. и др. , 2009; Kathleen, E. , Brummel-Ziedins K., Alisa Wolberg S., 2014).

Низкочастотная пьезоэлектрометрия в сочетании с ТЭГ. Принцип метода основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы-резонатора, закрепленной на пьезоэлектрическом элементе и опущенный в кювету с кровью пациента (Шписман М. Н. , Тютрин И. И., Удут В. В. и др. 2009; Клименкова В. Ф., Бочков Ю. А., Шписман М. Н. и др. ,2012; Латышенко К. П., 2012; Тютрин И. И., Удут В. В., Шписман М. Н., 2013).

Частота колебаний иглы в воздухе и в жидкости поддерживается равными автоматически. Объем исследуемой крови – 0,6 мл подобран эмпирически и содержит минимальную, но достаточную, как для качественной, так и для количественной оценки концентрации всех факторов, участвующих в изучаемом процессе гемокоагуляции и фибринолиза. По результатам полученной амплитуды НВПГ строится график агрегантного состояния крови, по которому и производится оценка состояния системы гемостаза (Белова Н.Г., Агаркова Л.А., Удут В.В., Желев В.А., 2010; Тютрин И. И., Клименкова В. Ф., Удут В. В., 2014; Тютрин И. И., Удут В. В., Клименкова В. Ф. 2014; Tyutrin I.I. , Ududt V.V., Klimenkova V.F., 2014)

Тромбодинамика. Метод предложен в 1994 г. группой исследователей под руководством Ф. И. Атауллаханова (Атауллаханов Ф. И. , Гурия Г. Т., Сафрошкина А. Ю.,1994). Центральной идеей метода является мониторинг пространственного формирования фибрина по инициативе тканевого фактора в плазме с помощью видео – микроскопии, так что сгусток изначально формируется на активаторе, а затем распространяется в плазме (Серебрянский И.И. 2012). В соответствии со свертыванием в естественных условиях, тканевой фактор расположен на поверхности вставки-активатора и сгусток распространяется из-за активации факторов свертывания и диффузии. Важно отметить, что разделение фаз активации и

распространения делает анализ особенно чувствительным к присутствию активаторов коагуляции в плазме, таких как циркулирующий тканевой фактор или фактор XIa. Скорость пространственного роста сгустка указывает на общий прокоагулянтный потенциал плазмы, в то время как образование активатор – независимых спонтанных центров может указывать на наличие микрочастиц и долгоживущие факторы свертывания (Атауллаханов Ф. И. , Гурия Г. Т., Сафрошкина А. Ю.,1994; Вуймо Т. А. , 2013; Panteleev M. A., Hemker H. C., 2015).

Гиперкоагуляция, обнаруженная методом тромбодинамики у пациентов с сепсисом, была подтверждена последующим увеличением Д-димеров и иногда явлениями тромбоза. Спонтанное свертывание и увеличение скорости пространственного роста сгустка наблюдались у пациентов, имеющих высокий тромботический риск при следующих состояниях: лимфома, лимфогранулематоз, тромбофилии, гемолитическая анемия, острый лейкоз, инфаркт миокарда; то же самое наблюдалось в детальном изучении множественной миеломы. Данный метод продемонстрировал эффективность выявления гиперкоагуляции у пациентов с бета-талассемией (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).

Следует заметить, что информативность гемостазиологических тестов во многом зависит от преаналитического этапа. Так, при быстром заборе крови, особенно с использованием шприца за счет турбулентного движения крови и смешивания ее с воздухом (вспенивание), происходит активация тромбоцитов, факторов свертывания. При медленном же заборе может начаться необратимое свертывание, связанное также с активацией

факторов гемостаза. Компрессия жгутом более трех минут способствует увеличению фибринолитической активности, укорочению АЧТВ, ПВ, ТВ, повышению уровня фибриногена (Долгов В. В., Меньшиков В. В., 2012; Долгов В.В., Свиринов П.В.; 2005; Берковский А. Л., Бабенко С. В., Суворов А. В., 2015).

При прокалывании иглой сосуда ТФ попадает с током крови в пробирку, поэтому первые капли крови не годятся для проведения коагулологических тестов. Так, например, АЧТВ, определяемое в первой пробирке, может быть на 20% короче, чем во второй. Поэтому кровь для гемостазиологического и коагулографического исследований следует забирать во вторую очередь (Долгов В. В., Меньшиков В. В., 2012; Долгов В.В., Свиринов П.В.; 2005; Берковский А. Л., Бабенко С. В., Суворов А. В., 2015).

Положение тела влияет на состав крови, число клеток, состав белков и белковосвязывающих макромолекул, особенно выраженные изменения наблюдаются у пациентов с отеками. Уровень этих показателей всегда выше в положении стоя, так как при этом часть жидкости из сосудистого ложа переходит в окружающие ткани. При переходе из положения стоя в положение сидя, а особенно в положение лежа, происходит перераспределение крови и возврат крови из тканей в сосудистое русло. Данный эффект особенно выражен у пациентов с отеками. Кроме того, у здоровых людей после нахождения в положении лежа в течение 8 часов концентрация фибриногена и активность антитромбина в крови примерно на 20% ниже, чем после нахождения в положении стоя в течение 1 ч. У пациентов с отечным синдромом данная разница будет еще выше (Долгов В. В., Меньшиков В. В., 2012; Долгов В.В., Свиринов П.В.; 2005; Берковский А. Л., Бабенко С. В., Суворов А. В., 2015).

Подводя итог всему вышесказанному следует отметить, что для оценки состояния системы гемостаза на первом этапе применяются

скрининговые методы диагностики, которые просты в выполнении и являются ориентировочными; на втором этапе обследования применяются уточняющие тесты, применяемые для более детального обследования (Баркаган З. С., Момот А. П., 2008; Бокарев И.Н., Доронина А.М., Козлова Т.В. и др., 2011; Долгов В.В., Меньшиков В. В., 2012; Галстян Г. М, 2012; Козлов А. А., Берковский А.Л., Мелкумян А.Л. и др., 2013; Берковский А. Л., Бабенко С. В., Суворов А. В. 2015).

Данные тесты имеют целый ряд важных недостатков (они не позволяют в полной мере оценить динамику процесса коагуляции для каждого конкретного пациента в режиме реального времени. Тесты не чувствительны к явлениям гиперкоагуляции, а также к умеренной гипокоагуляции; отсутствие стандартизации результатов тестов делает порой невозможным интерпретацию результатов одноименных тестов при выполнении их с реактивами различных фирм; кроме того, в качестве активатора используются вещества, концентрации которых превышают таковые в организме человека в десятки раз (Галстян, Г. М., 2012) и, поэтому, в последнее время возрос интерес к «глобальным» методам исследования, таким как тромбоэластография, тест генерации тромбина, низкочастотная пьезоэлектрометрия в сочетании с тромбоэластографией и тромбодинамика, которые позволяют провести оценку состояния системы гемостаза в режиме реального времени (Шписман М. Н., Тютрин И. И., Удут В. В. и др., 2009; Kathleen, E., Brummel-Ziedins K., Alisa Wolberg S., 2014).

1.3. Особенности функционирования системы гемостаза у беременных и рожениц с преэклампсией. Лабораторно-диагностическое обеспечение ведения данных пациенток

Преэклампсия (ПЭ) – это идиопатическое мультисистемное расстройство, характерное для беременности и послеродового периода. Важную роль в генезе данного состояния имеет наличие плаценты, а не плода (Савельева Г.М., Шалина Р. И., 2006; Венцковский Б. М., Богомольца А. А., Ходак А. А., 2007; Гребенник Т. К., Павлович С. В. , 2011; Зубаиров Д. М. , Зубаирова Л.Д., 2011; Сидорова И. С. , Курцер М. А., Никитина Н. А., Рзаева А. А. , 2012; Tallarek A. С., Huppertz В., Stepan Н. et al., 2012; Al-Jameila N., Khan F. А., Khan M. F., Tabassuma Н., 2014).

Хотя патофизиология гестоза не до конца выяснена, ясно одно – план его развития закладывается на ранних сроках беременности (Al-Jameila N., Khan F. А., Khan M. F., Tabassuma Н., 2014). Есть предположение, что яркий патологический признак – это полное или частичное нарушение второй волны инвазии трофобласта от 16 до 20 недель беременности, во время которой при физиологической беременности происходит уничтожение трофобластом мышечного слоя спиральных артериол. С прогрессированием беременности происходит увеличение метаболических потребностей фетоплацентарного комплекса (Венцковский Б. М., Богомольца А. А., Ходак А. А., 2007; Сидорова И. С., Никитина Н. А., 2013; Tallarek A. С., Huppertz В., Stepan Н. et al., 2012).

Однако, из-за аномально малой инвазии плаценты, спиральные артериолы не в состоянии расшириться, чтобы вместить необходимое увеличенное количество крови, что является проявлением плацентарной дисфункции, а клинически проявляется симптомами преэклампсии (Волкова Е.В., Копылова Ю.В., 2013; Сидорова И. С. , Никитина Н. А., 2013; Ходжаева

З. С. , Шмаков Р. Г., Коган Е. А и др.,2015; Tallarek A. C., Huppertz B., Stepan H.et al.,2012; Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014).

Преэклампсия является наиболее часто встречающимся осложнением беременности и характеризуется гипертензией, протеинурией и отеками, как правило, в последнем триместре беременности (Радзинский В. Е., Галина Т.В., 2007 ; Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014; Umesawa M., Kobash G., 2016; Fauvel J. P.,2016).

Гипертензионные осложнения беременности являются ведущей причиной материнской смертности не только в России, но и во всем мире (Сидорова И. С., Зайратьянц О. В., Н. А. Никитина,2008; Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е.,2012; Сухих Г. Т., Ходжаева З. С., Филиппов О. С. и др. , 2013; Курочка М.П., 2015;Cantwell R., Clutton-Brock T., Cooper G. et al.,2011).

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 2014г— в 15,7% случаев (Росстат, 2015; World Health Organization, 2016). В Республике Татарстан каждая пятая материнская смертность в 2014-2015 гг ассоциирована с преэклампсией.

К факторам риска развития ПЭ следует отнести ранее существующую артериальную гипертензию, сахарный диабет, протеинурию, ожирение, наличие семейного анамнеза, многоплодная беременность, возрастные первобеременные, генетические и приобретенные тромбофилии (Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Озолия Л.А., 2006; Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е., 2010; Радзинский В.Е., Соловьева А. В.,2011; Пшеничникова Т. Б., Передеряева Е. Б., Данина Е. В., Гадаева З. К.,2013; Курочка М.П., 2015; Момот А.П., 2015; Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014; Lavee O., Kidson-Gerber G., 2016). По данным Baha M. Sibai частота возникновения

тяжелой преэклампсии на фоне врожденной и приобретенной тромбофилии составляет 50,7% (Baha M. Sibai, 2005).

Известно, что ПЭ возникает из-за нарушений сосудистого строения плаценты, которые в дальнейшем обуславливают циркуляцию антиангиогенных факторов в материнском кровотоке и являются причиной системной дисфункции эндотелиальных клеток и микроангиопатии (Салов И. А., Глухова Т. Н., Чеснокова Н. П., 2006; Кахрамова В.А. , Торчинов А.М., Маев И.В., 2008; Князева И.П. , Галина Т. В., Радзинский В. Е., Самоходская Л. М., 2012; Сидорова И. С., Унанян А. Л., Никитина Н. А., Рзаева А. А., 2012; Джобаева Э. М., Некрасова К. Р., Артизанова Д. П. и др., 2013; Ержан З.Е., Раева Р. М., Мошкалова Г. Н. и др. 2013; Хадарцев А. А., Морозов В. Н., Карасева Ю. В. и др., 2013).

В результате воздействия эндотелиальных повреждений на почки развивается клубочковый эндотелиоз и протеинурия, при этом, эндотелиальные клетки набухают и уменьшается количество фенестр в эндотелии клубочков (Князева И.П. , Галина Т. В., Радзинский В. Е., Самоходская Л. М., 2012; Сидорова И. С., Унанян А. Л., Никитина Н. А., Рзаева А. А., 2012; Борис Д. А., Кан Н. Е., Тютюнник В.Л., Ховхаева П. А., 2015; Shamshirsaz A. A., Paidas M., Krikun G., 2012).

Аномалия плаценты, как известно, является основной причиной для возникновения ПЭ, и ее удаление способствует излечению. Из-за аномальной имплантации и плацентации в обедненную сосудами матку, происходит снижение плацентарной перфузии, что приводит к развитию окислительного стресса, состояния гипоксии и освобождения некоторых антиангиогенных факторов (Соколян А. В., Сухих Г. Т. , Зиганшина М.М. и др., 2011; Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. и др., 2011; Борис Д. А., Кан Н. Е., Тютюнник В.Л., Ховхаева П. А., 2015; Долгушина В. Ф. , Сюдюкова Е. Г. , 2015; Красный А. М., Кан Н. Е., Тютюнник В. Л., и др., 2016; Lindoff С.,

Astedt B.,2009; Shamshirsaz A. A., Paidas M., Krikun G., 2012; Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014).

Эти факторы приводят к генерализованной эндотелиальной дисфункции, которая ответственна за возникновение гипертензионного синдрома и микроангиопатии (Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Есарття М.А., Салов В.В., 2010; Сидорова И. С., Унанян А. Л., Никитина Н. А., Рзаева А. А., 2012; Ержан З.Е., Раева Р. М., Мошкалова Г. Н. и др.2013; Ходжаева З. С., Шмаков Р. Г., Коган Е. А и др.,2013; Борис Д. А., Кан Н. Е., Тютюнник В.Л., Ховхаева П. А., 2015; Долгушина В. Ф. , Сюдюкова Е. Г. , 2015; Shamshirsaz A. A., Paidas M., Krikun G., 2012; Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014).

Гистологическое исследование плаценты от женщин с тяжелой ПЭ выявляет такие нарушения, как инфаркты, тромбозы, атероз и хроническое воспаление. Антиангиогенные белки, продуцируемые аномальной плацентой – эндоглин (sEng), а растворимый фактор роста эндотелия сосудов рецептора – 1 (sFlt-1), которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию путем ингибирования проангиогенных факторов, таких как плацентарный фактор роста (PIGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Уровень повышения sFlt-1 в материнской крови напрямую зависит от степени тяжести ПЭ, в противоположность количеству VEGF и PIGF, которые снижены у пациенток с тяжелым течением по сравнению с нормальной беременностью. Наиболее выраженные изменения уровня sFlt-1 и PIGF в крови характерны для раннего начала ПЭ, по сравнению с ее поздним началом (Соколян А. В., Сухих Г. Т. , Зиганшина М.М. и др.,2011; Сухих Г. Т. , Вавина Т. Ю., Алексеева М. Л. и др., 2013; Ходжаева З. С., Шмаков Р. Г., Коган Е. А и др.,2013; Макаров О. В., Волкова Е. В., Лысюк Е. Ю.и др.,2014; Lindoff С., Astedt B.,2009; Shamshirsaz A. A., Paidas M., Krikun G., 2012 Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014).

Недостаточная и/или неадекватная инвазия трофобласта в спиральные артерии матери приводит к снижению маточно – плацентарного кровотока, вызывая очаги плацентарной гипоксии (Тезиков Ю.В., Мельников В.А., Липатов И.С., 2010; Волкова Е. В., Копылова Ю.В. , 2013; Макаров О. В., Волкова Е. В., Лысюк Е. Ю., Копылова Ю. В., 2013; Ходжаева З. С., Шмаков Р. Г., Коган Е. А и др.,2013; Макаров О. В., Волкова Е. В., Лысюк Е. Ю.и др., 2014; Тетелютина Ф.К., Сахабутдинова Е.П., 2015; Shamshirsaz A. A., Paidas M., Krikun G., 2012; Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014).

Это, в свою очередь, приводит к активации клеток эндотелия плацентарных сосудов и aberrантной экспрессии тканевого фактора (ТФ). В дополнение, при патологических состояниях экспрессировать ТФ способны макрофаги. ТФ генерирует тромбин, что в дальнейшем индуцирует местный, а затем системные воспалительные процессы (Goswamia D., Tannetta D. S., Magee L. A. et al.,2006; Krikun G., Huang S. T. J., Schatz F.et al.,2007; ; Lockwood C. J., Murk W., Kayisli U. A. et al.,2009; Shamshirsaz A. A., Paidas M., Krikun G., 2012; Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014 ; Kohli S., Ranjan S., Hoffmann J.et al.,2016).

В физиологических условиях ТФ не экспрессируется на эндотелиальных клетках. Экспрессия же ТФ наблюдается в следующих случаях: сепсис, атеросклероз, бластомы с быстрым и выраженным ростом и реакции отторжения аллотрансплантата (Тезиков Ю. В. и др. 2009; Вереина Н.К, Чулков В.С., 2011; Goswamia D., Tannetta D. S., Magee L. A. et al.,2006; Lindoff C., Astedt B.,2009; Shamshirsaz A. A., Paidas M., Krikun G., 2012; Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014 ; Kohli S., Ranjan S., Hoffmann J.et al.,2016).

Экспрессия ТФ на эндотелии является патологическим следствием перекрестной активации системы коагуляции и цитокинов. Экспрессия ТФ приводит к трансформации антикоагулянтной поверхности эндотелия в

прокоагулянтную и способствует возникновению внутрисосудистого тромбоза. Особый интерес представляет тот факт, что изменение в эндотелии маточно – плацентарного русла при преэклампсии и СЗРП плода аналогичны изменениям, наблюдаемым при реакции отторжения трансплантата (Юрченко Л. Н., Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. и др., 2004; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., 2011; Зиганшина М.М., Шилова Н.В., Хасбиуллина Н.Р., и др., 2016; Щербаковская Э. А., 2006; Goswamia D., Tannetta D. S., Magee L. A. et al., 2006).

Тканевой фактор, как наиболее мощный активатор свертывания экспрессируется в больших количествах на клетках децидуальной ткани, содержится в больших количествах в плаценте и амниотической жидкости (Стрижаков А.Н. , Тезиков Ю.В., Липатов И.С., и др., 2014; Goswamia D., Tannetta D. S., Magee L. A. et al., 2006; Krikun G. , Lockwood C. J., Paidas M. J., 2009; Shamshirsaz A. A., Paidas M., Krikun G., 2012; Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014). Имеются данные о том, что у пациенток с постоянно циркулирующими количествами ТФ очень высокий риск возникновения венозных тромбозов (Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К., Синицын С.П., 2013; Greer I.A., 1999; Pabinger I., Grafenhofer H., Kaider A. et al., 2001; Norwitz Errol R., Hsu Chaur-Dong, Repke John T., 2002; Goswamia D., Tannetta D. S., Magee L. A. et al., 2006; Shamshirsaz A. A., Paidas M., Krikun G., 2012; Qaseem A., Snow V., Barry P. et al., 2007; Bates S. M., Greer I. A., Pabinger I. et al., 2008; Al-Jameila N., Khan F. A., Khan M. F., Tabassuma H., 2014).

В целом для системы коагуляции у беременных с ПЭ характерна гемодилюционная коагулопатия, обусловленная гиперволемией беременных, усиливающейся при развитии преэклампсии. В дородовом периоде она выявлена почти у 70% пациенток (Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. и др. 2008; Вереина Н.К., Чулков В.С., 2011; Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др., 2011)

При беременности, осложненной ПЭ, наблюдается увеличение активности тромбомодулина, ТФ, прокоагулянтных фосфолипидов, по сравнению с нормально протекающей беременностью (Вереина Н.К, Чулков В.С., 2011; Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011; O’Riordan M. N., 2003).

Кроме того, циркулирующий ТФ был определен на микровезикулах. Микровезикулы – мембранные структуры различного размера (100–1000 нм), отделяющиеся от цитоплазматической мембраны (ЦПМ) клеток. МВ содержат внутри себя цитозольные компоненты, такие как ферменты, факторы транскрипции, молекулы мРНК (Яковлев Н.В. , Хасанов А. А., Зубаирова Л. Д., Абдулхаев Ф. А., 2006; Зубаиров Д.М., Зубаирова Л. Д., 2009; Зубаиров Д. М. , Зубаирова Л. Д. 2011; Гомзикова М.О. , Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г. и др. , 2013;).

Функция МВ определяется их составом, который зависит от типа клетки, их продуцировавшей, и стимула, вызвавшего их образование. Например, тромбоцитарные МВ (ТМВ) участвуют в свертывании крови, а эндотелиальные (ЭМВ) – в ангиогенезе. При этом все типы МВ способны к переносу заключенных внутри них молекул в другие клетки, то есть МВ опосредуют взаимодействие между клетками на расстоянии. В то же время это способствует распространению вирусов, прионов, а также онкологических заболеваний (Зубаиров Д.М., Зубаирова Л. Д., 2009; Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г., и др., 2013).

Механизм образования микровезикул следующий: клеткам присуща асимметрия фосфолипидного состава мембран, обеспечиваемая работой специального энергозависимого ферментного комплекса. При поступлении в цитоплазму ионов кальция, контролируемом через сигнальные механизмы клетки или неконтролируемом при апоптозе и механическом повреждении её, работа упомянутого ферментного комплекса подавляется. Происходит локальное ослабление связи мембраны с цитоскелетом, быстрый переход

фосфатидилсеринов из внутреннего во внешний листок её и приобретение данным участком мембраны более устойчивого состояния в виде отдельного пузырька – микровезикулы. При этом в состав микровезикул включаются также и многие цитоплазматические и мембранные белки исходных клеток, в частности, тканевой фактор. Экспонирование фосфатидилсеринов делает возможным связывание с поверхностью микровезикул плазменных факторов свертывания, их активацию и последующее свертывание крови (Зубаиров Д.М., Зубаирова Л. Д., 2009; Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г., и др., 2013).

Причина коагуляционной активности МВ заключается в наличии фосфатидилсерина (ФС) во внешнем монослое мембраны, так как в процессе свертывания крови взаимодействие и последовательная активация ряда факторов свертывания происходит на отрицательно заряженной фосфолипидной мембране (ФС несет отрицательный заряд), которую, помимо активированных тромбоцитов, предоставляют разные типы МВ. Вместе с тем, в мембранах многих клеток организма, в частности, в мембранах лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток, а также в мембранах соответствующих типов МВ присутствует интегральный гликопротеин – рецептор фактора свертывания VIIa, называемый тканевым фактором (ТФ), который участвует во внешнем пути инициации свертывания, приводящим к образованию тромбина – центрального фермента системы свертывания (Зубаиров Д.М. , Зубаирова Л. Д., 2009; Зубаиров Д. М., Зубаирова Л. Д., 2011; Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г. и др., 2013).

Однако имеются данные, что МВ способны проявлять свойства антикоагулянта. Так, МВ, образованные эндотелиальными клетками или моноцитами в результате индукции активированным протеином С (APC) – известным физиологическим антикоагулянтом – проявляют отрицательное влияние на процесс свертывания крови. При обработке APC происходит его

связывание со специфическим рецептором на поверхности клеток, этот комплекс сохраняется и в составе МВ в результате «отпочковывания» от мембраны продуцирующей клетки. Именно APC в составе МВ и проявляет отрицательное влияние на процесс коагуляции, ингибируя факторы свертывания Va и VIIIa (Зубаиров Д.М. , Зубаирова Л. Д., 2009; Зубаиров Д. М., Зубаирова Л. Д., 2011 ; Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г. и др., 2013).

Уровень МВ, особенно ЭМВ, повышен также у людей с нарушением сосудистой функции и гипертензией. Признаками нарушения являются ухудшение поток – опосредованного расширения и артериальной эластичности, увеличение скорости распространения пульсовой волны и высокий уровень C –реактивного белка. Установлено, что уровень ЭМВ положительно коррелирует с индексом аугментации (показатель артериальной жесткости) на сонной артерии. В результате, ухудшение артериальной эластичности, ассоциированное с увеличением скорости распространения пульсовой волны, ведет к повреждению эндотелия, что в свою очередь вызывает продукцию ЭМВ, как ответ на стресс. Действительно, у пациентов с декомпенсированной патологией почек, повышенное количество ЭМВ коррелировало с понижением эластичности сосудов и увеличением скорости распространения пульсовой волны (Зубаиров Д.М. , Зубаирова Л. Д., 2009; Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г. и др., 2013).

Увеличение количества ЭМВ при гипертензии в основе своей имеет те же причины, что и при эндотелиальном повреждении. Процесс высвобождения МВ эндотелиальными клетками, видимо, крайне чувствителен к изменениям в гемодинамике, так как даже при «мягкой» гипертензии количество ЭМВ увеличено и растет пропорционально увеличению давления крови (Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г. и др., 2013). Кроме того, известно, что в условиях патологии,

сопровождается увеличением микровезикуляции клеток крови и сосудистой стенки, МВ могут обладать тромбогенной активностью и быть патогенетическим фактором резистентности сгустков и тромбов к действию тромболитиков (Набиуллина Р.М., Мустафин И. Г., Атауллаханов Ф. И. и др., 2015).

Донатором микровезикул, богатых ТФ может выступать синцитиотрофобласт. У беременных с ПЭ обнаружен избыточный синтез микровезикул из синцитиотрофобласта с высоким уровнем экспрессии ТФ (Shamshirsaz A. A., Paidas M., Krikun G., 2012).

В ряде исследований зарубежных коллег отмечено, что показатели АЧТВ и ПВ не претерпевают значительных изменений при ПЭ, по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Однако, в сравнении с первым триместром, показатели АЧТВ увеличиваются значительно. Это говорит о значительных изменениях во «внутреннем» пути свертывания (Ramsay M., 2010; Siti Khadijah I., Higgins John R., 2011; Karlsson O., Sporrang T., Hillarp A., et al., 2012).

Тромбиновое время и уровень фибриногена, как правило, имеют противоположную тенденцию изменения в течение всей беременности. Было обнаружено, что уровень фибриногена при ПЭ был ниже, чем у пациентов без ПЭ, ТВ же наоборот было выше в группе ПЭ, по сравнению со здоровыми беременными. До настоящего времени ПЭ трактуется как состояние крайне выраженной гиперкоагуляции. Учитывая полученные данные об уровне АЧТВ, ПВ, фибриногена и ТВ можно четко сказать о том, что у беременных с ПЭ происходят сложные изменения фибринолитических и прокоагулянтных систем, а не только увеличение уровня прокоагулянтов (Ramsay M., 2010; Siti Khadijah I., Higgins John R., 2011; Karlsson O., Sporrang T., Hillarp A., et al., 2012). Система гемостаза претерпевает сложные изменения. Снижение уровня фибриногена связано с его активным потреблением и снижением его синтеза в печени. Уровень Д-димера

постоянно увеличивается, по мере прогрессирования беременности. У пациенток с ПЭ обнаружен более высокий уровень Д-димера, особенно при наличии выраженной гипертензии (Сюндюкова Е. Г., Медведев Б. И., Сашенков С. Л. и др., 2014; Karlsson O. , Sporrong T., Hillarp A., et al.,2012; Siti Khadijah I., Higgins John R., 2011).

При беременности, осложненной преэклампсией, выявлены значительные сдвиги в системе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, которые зависят от сроков начала патологического процесса и характеризуются разнонаправленными типами реакций. Повышение активности тромбоцитов, их агрегационной способности при беременности, осложненной преэклампсией, свидетельствует о формировании внутрисосудистых агрегатов, которые блокируют микроциркуляторное русло, в том числе в системе мать-плацента-плод (Белова Н.Г.,. Агаркова Л.А, Удут В.В.,. Желев В.А, 2010).

В клиническом анализе крови при этом наблюдается увеличение тромбоцитарных индексов, таких как средний объем тромбоцита (MPV), который находится в обратной зависимости с количеством тромбоцитов. Данный факт свидетельствует о массовом потреблении тромбоцитов в периферической крови и непрерывной активации синтеза в костном мозге (Погорелов В. М., Козинец Г. И., Макаров И. О. и др., 2012; Ramsay M.,2010; Karlsson O. , Sporrong T., Hillarp A., et al.,2012).

Кроме того обнаружено повышение фактора Виллебранда, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции. Аналогичные изменения были обнаружены и у новорожденных детей, от матерей, чьи беременности протекали с ПЭ. Также наблюдается увеличение стимулированной (АДФ, адреналином, коллагеном) агрегации тромбоцитов у беременных с ПЭ и их новорожденных детей (Шабалов Н.П., 2003; Белова Н. Г., Агаркова Л. А., Удут В. В., Желев В.А., 2011; Hanmod S. S. , Jesudas R., Kulkarni R., Chitlur M., 2016).

Изменения в функционировании системы гемостаза при преэклампсии характеризуются не только увеличением коагуляционного потенциала крови, но и истощением противосвертывающей и дисфункцией системы фибринолиза, что является, с одной стороны, фактором усугубления течения данного состояния, с другой – ухудшения состояния плода и новорожденного (Шабалов Н.П., 2003; Стрижаков А. Н., Макацария А. Д., Игнатко И. В., 2007; Грицан А. И., Колесниченко А. П., Грицан Г. В., 2008; Белова Н. Г., Агаркова Л. А., Удут В. В., Желев В.А., 2011; Ramsay M., 2010; Siti Khadijah I., Higgins John R., 2011; Karlsson O. , Sporrang T., Hillarp A., et al., 2012; Hanmod S. S., Jesudas R., Kulkarni R., Chitlur M., 2016).

Таким образом, 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.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика пациенток

Исследование выполнено в течение 2014-2016 г.г. на базе ГАУЗ Перинатальный центр РКБ МЗ РТ, родильного отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница №16».

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.

Всего за 2012-2014гг от матерей с преэклампсией, родоразрешенных оперативным путем, родилось 152 ребенка. Преждевременных родов было 72, срочных- 80. Масса плодов составила от 800 до 3000гр, 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‰.

Осложнения в послеоперационном периоде встретились в 2012г - в 3 случаях(0,21%), в 2013г-4(0,3%), в 2014г-3(0,23%). Родильницы выписаны на

8,0± 1,2 сут: 67 домой, 85 – вместе с детьми на второй этап лечения. Случаев тромбоэмболических осложнений и материнской смертности не было. Всем беременным и роженицам проводилось стандартное обследование, включая общеклинические анализы крови и мочи, коагулограмму, биохимический анализ крови, УЗИ и доплерографию, КТГ со сроков 32 недели. Все пациентки получали стандартную патогенетическую терапию. Терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в послеоперационном периоде проводилась в 100% случаев.

В одномоментное когортное исследование были включены 100 беременных, все беременные дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критериями исключения из 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.

Группу сравнения составили 50 беременных в возрасте от 18 до 34 лет, 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.

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.

Беременным обеих групп (n=100) 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 H 60 Sumsung Medison CO LTD», Корея; кардиотокография – на аппарате «Bionet Fetalcare», Корея. Тромбодинамика проведена 100 беременным основной(n=50) и группы сравнения(n=50) на аппарате лабораторной диагностической системе "Регистратор тромбодинамики Т-2", Россия.

2.2 Методы исследования

Исследование плазмы крови на тромбодинамику проводилось на аппарате лабораторной диагностической системе "Регистратор тромбодинамики Т-2" с использованием реактивов фирмы ООО «ГемаКор» г.Москва. Плазму для теста тромбодинамики получали путем обработки венозной крови после стабилизации 3,2% цитратом натрия и центрифугирования дважды при 1500g 15 мин и далее при 10000g 5 мин для осаждения тромбоцитов (Набиуллина Р. М., 2015).

Тест тромбодинамики 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 нанопокрывание 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). Принцип работы метода тромбодинамики представлен на рисунке 2 (Пантелеев М. А., Васильев С. А., Синауридзе Е. И., и др. 2011).

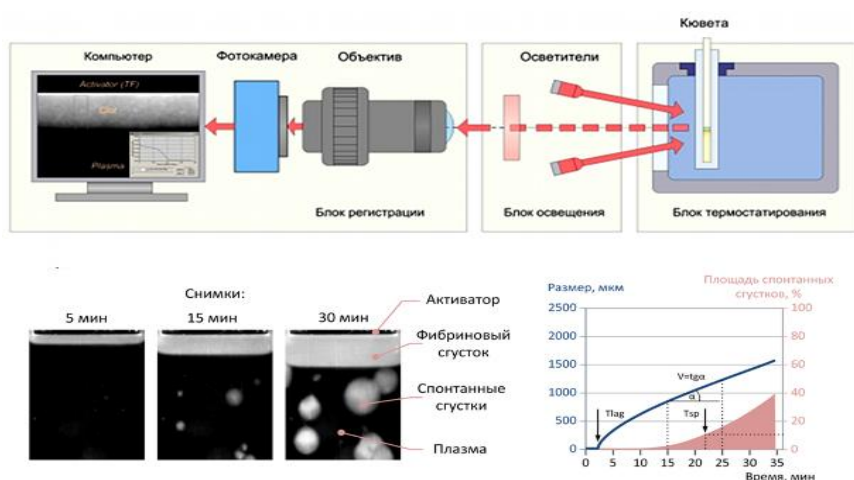


Рисунок 2. Принцип работы аппарата лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т2»

Диагностические параметры тромбодинамики:

Tlag [мин]

Лаг-тайм – время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью и до непосредственного начала роста сгустка. Характеризует начальную фазу формирования сгустка. Параметр чувствителен к состоянию факторов внешнего пути свертывания.

Cs[мкм]

Размер сгустка на 30 минуте.

V, [мкм/мин]

Скорость роста сгустка. Характеризует центральную фазу формирования сгустка – распространение свертывания. Чувствителен к состоянию внутреннего пути свертывания, к концентрации факторов VIII, IX, XI, V, X, тромбина и к концентрации микровезикул в плазме крови.

V_i, [мкм/мин]

Начальная скорость роста сгустка.

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.

D, [усл. ед]

Плотность и размеры сгустка характеризуют структуру фибринового сгустка, концентрацию фибриногена в плазме крови и процесс роста сгустка в целом).

Фирмой- разработчиком регламентирована норма показателей тромбодинамики для мужчин и небеременных женщин: V-20,5-30,0 мкм/мин, Tlag-0,8-1,5 мин, V_i-39,1-54,6 мкм/мин, D-14000-32000 усл.ед, CS-833-1173 мкм, Tsp-отсутствуют. Параметры тромбодинамики у беременных, с неосложненным течением гестации опубликованы в единственной

журнальной статье, основанной на исследовании 94 женщин в третьем триместре гестации (Ворошилина Е. С., Овсепян Р. А., Плотко Е. Э. и др., 2015).

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.

Общее количество проведенных исследований приведено в таблице 1.

Таблица 1 — Общее количество проведенных исследований

№ п/п	Методы исследования	Объём
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

Функциональные методы исследования (УЗИ, доплерометрия, КТГ) проведены на аппаратах «UGEO H 60 Sumsung Medison CO LTD» (Корея), «Bionet Fetalcare»(Корея), как указано выше.

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). Различие 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).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клиническая характеристика течения и исходов беременности у пациенток, родоразрешенных кесаревым сечением

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. 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.

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 $805,0 \pm 59,0$).

Всего за 2012-2014гг от матерей с преэклампсией, родоразрешенных оперативным путем, родилось 152 ребенка. Преждевременных родов было 72, срочных- 80. Масса плодов составила от 800 до 3000гр, 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%.

Осложнения в послеоперационном периоде встретились в 2012г - в 3 случаях(0,21%), в 2013г-4(0,3%), в 2014г-3(0,23%). Родильницы выписаны на $8,0 \pm 1,2$ сут: 67 домой, 85 – вместе с детьми на второй этап лечения. Случаев тромбоэмболических осложнений и материнской смертности не было. Всем беременным и родильницам проводилось стандартное обследование, включая общеклинические анализы крови и мочи, коагулограмму, биохимический анализ крови, УЗИ и доплерометрия, КТГ со сроков 32 недели. Все пациентки получали стандартную патогенетическую терапию. Терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в послеоперационном периоде проводилась в 100% случаев.

В одномоментное когортное исследование были включены 100 беременных, все беременные дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Группу сравнения составили 50 беременных в возрасте от 18 до 34 лет (средний возраст $27,7 \pm 4,99$ лет), 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.

Первородящих из них было 24 (первобеременных – 14, повторнобеременных – 10), повторнородящих – 26, паритет родов: вторые роды – 15, третьи роды – 11.

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 ($n=16$).

Сопутствующая соматическая патология выявлена у 46 беременных: анемия 1ст ($n=14$), заболевания сердечно-сосудистой системы – ПМК ($n=4$), заболевания эндокринной системы – диффузный зоб, эутиреоз ($n=18$), заболевания желудочно-кишечного тракта – хронический гастрит ($n=6$), заболевания мочевыводящих путей – МКД ($n=4$), anomalies развития мочевыводящих путей ($n=1$), криптогенная височная эпилепсия ($n=1$), миопия легкой и средней степени ($n=16$), ангиопатия сетчатки ($n=6$), паховая грыжа ($n=1$), инфекция мочевыводящих путей в анамнезе ($n=38$). Репродуктивная функция была нарушена у 15 беременных (гипоменструальный синдром).

Оперативное плановое родоразрешение проведено путем лапаротомии по Пфанненштилю, кесарево сечение - по Гусакову. Кровопотеря во время операции составила $605,0 \pm 5,4$ мл. Всего родились 50 детей, массой тела от 2700,0 до 2800,0 - 3 детей, свыше 2800,0 - 47. Оценка по шкале Апгар составила от 7 до 8 баллов ($n=15$), 9-10 баллов ($n=35$).

В данной группе профилактика венозных тромбоэмболических осложнений проводилась 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). Осложнения у рожениц встретились у 2 рожениц (серома послеоперационной раны, лактостаз). Роженицы были выписаны на $5,2 \pm 1,2$ сутки, все новорожденные были выписаны вместе с матерью домой. Случаев тромбоэмболических осложнений и материнской смертности в обеих группах не было.

Беременные основной группы (n=50) были в возрасте 23-34 года (в среднем $28,2 \pm 3,62$), из них первородящих - 40 (первобеременных – 36, повторнобеременных – 4), повторнородящих- 10, паритет родов: вторые роды – 9, 5 роды – 1. Репродуктивная функция была нарушена у 19 (гипоменструальный синдром, дисменорея). Сопутствующая соматическая патология выявлена у 42 беременных: анемия 1ст (n=15), заболевания сердечно-сосудистой системы – ПМК (n=6), синдром вегето-сосудистой дистонии по гипертоническому типу (n=26); заболевания эндокринной системы- диффузный зоб, эутиреоз (n=22), заболевания желудочно-кишечного тракта – хронический гастрит (n=4), ГЭРБ (n=5), заболевания мочевыводящих путей – мочекаменный диатез (МКД) (n=5), , миопия легкой степени (n=17), миопия средней степени (n=8); инфекции мочевыводящих путей в анамнезе (n=42).

Беременность у данной группы пациенток осложнилась гестационным сахарным диабетом (n=5), преэклампсией на сроках до 31 недели (n=8), 32-34 недель (n=18), 35-36 недель (n=17), 37-38 недель (n=7). Умеренная преэклампсия диагностирована у 16, тяжелая – у 34 пациенток. Всем пациенткам проведена патогенетическая терапия длительностью от 6 часов до 10 дней. Оперативное родоразрешение проведено путем

лапаротомии по Пфанненштилю, кесарево сечение - по Гусакову. Кровопотеря составила $740,0 \pm 5,8$ мл.

Всего родились 52 ребенка (2 двойни). Масса тела новорожденных составила 1200,0 до 2500,0 (n=41), свыше 2500,0 (n=11). Оценка по шкале Апгар - до 6 б (n=44), 7 — 8 баллов (n=8). У 44 новорожденных диагностированы морфофункциональная незрелость, ишемическо-гипоксическое поражение ЦНС, синдром дыхательных расстройств.

В послеоперационном периоде всем роженицам проводилась терапия НМГ (далтепарин 2500 ЕД п/к 1 раз в сутки в течение 7 дней), которые назначали через 12 часов после операции; осложнения встретились у 1 пациентки (лактостаз.) Роженицы были выписаны на $7,7 \pm 3,27$ суток, 14 новорожденных выписаны домой с матерью, 38 - переведены на второй этап лечения.

Общая характеристика беременных и рожениц исследуемых групп приведена в таблице 2; исходы беременности и родов у пациенток обеих групп - в таблице 3.

Таблица 2 — Общая характеристика беременных и рожениц исследуемых групп

	Основная группа n=50	Группа сравнения n=50
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%)
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 домохозяйек	n=25(50%) n= 12(24%) n=13(26%)	n= 30(60%) n=12(24%) n=8(16%)

Продолжение Таблицы 2 — Общая характеристика беременных и рожениц исследуемых групп

	Основная группа n=50	Группа сравнения n=50
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%)
Сопутствующая соматическая патология		
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%)
Осложнение беременности		
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 3 — Исходы беременности и родов у пациенток обеих групп исследования

	Основная группа	Группа сравнения
Срок оперативного родоразрешения		
до 31 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%)
Оценка состояния новорожденного по Апгар		
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%)	-
Вес новорожденного		
1200,0-2500,0	41(79%)	-
2500,0-2800,0	11(21%)	3(6%)
свыше 2800,0	-	47(94%)
Кровопотеря во время оперативного родоразрешения		
	740,0 ± 5,8 мл	605,0 ± 5,4 мл
Осложнения в послеоперационном периоде у рожениц		
	1	2
Выписка новорожденных		
Домой	14(28%)	50(100%)
Перевод на 2 этап лечения	38(62%)	-
Выписка рожениц		
	7,7±3,27 сут	5,2±1,2 сут

Таким образом, по результатам проведенного ретроспективного анализа за 2012-2014 гг выявлено увеличение случаев преэклампсии в 1,2 раза, оперативного родоразрешения в связи с ухудшением состояния матери и плода — в 1,3 раза. Следует отметить, что у 26% беременных выявлены сопутствующие тромбофилии.

Известно, что беременность является состоянием физиологической гиперкоагуляции (Бышевский А. Ш., Полякова В. А., Рудзевич А. Ю., 2010; Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др., 2011; Вереина Н.К., Сеницын С.П., Чулков В.С., 2012; Uchikova E. H., Ledjev I. I., 2005; Szecsi P. V., Jørgensen M., Klajnbard A. et al 2010), осложненная преэклампсией — характеризуется не только значительным увеличением коагуляционного потенциала крови, но и истощением противосвертывающей и дисфункцией системы фибринолиза, что является основной причиной опасных тромбогеморрагических осложнений для матери и плода (Шабалов Н.П., 2003; Стрижаков А. Н., Макацария А. Д., Игнатко И. В., 2007; Белова Н. Г., Агаркова Л. А., Удут В. В., Желев В.А., 2011; Karlsson O. , Sporrang T., Hillarp A., et al., 2012; Hanmod S. S., Jesudas R., Kulkarni R., Chitlur M., 2016). Все это обуславливает необходимость более тщательного наблюдения за системой свертывания крови, особенно ее коагуляционным звеном у беременных с преэклампсией, особенно в случае родоразрешения оперативным путем.

Следует отметить, что по данным одномоментного когортного исследования преэклампсия наиболее часто встречалась у первородящих (80%), преобладали тяжелые формы преэклампсии (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%).

3.2 Показатели тромбодинамики и стандартной коагулограммы у беременных и родильниц группы сравнения

На сегодняшний день нормы показателей теста тромбодинамики для беременных не представлены. Нами проведено исследование тромбодинамики и коагулограммы у 50 беременных группы сравнения, родоразрешенных в плановом порядке оперативным путем, согласно критериям исключения. Исследование проводилось в динамике до и после операции, что позволило выявить изменения в системе гемостаза в III триместре гестации, а также влияние оперативного родоразрешения на систему свертывания крови.

В результате проведенных исследований получены следующие данные тромбодинамики: V_i - $48,37 \pm 0,69$ мкм/мин, V - $27,36 \pm 0,54$ мкм/мин, T_{lag} - $1,08 \pm 0,025$ мин, D - $30020,9 \pm 407,89$ усл.ед, C_s - $1093,41 \pm 13,2$ мкм, T_{sp} - 0 (Таблица 4). Показатели стандартной коагулограммы были следующие: фибриноген - $4,76 \pm 0,14$ г/л, АЧТВ - $29,39 \pm 0,29$ сек, ПТИ - $97,245 \pm 0,83$ %, МНО - $1,01 \pm 0,014$ (Таблица 5).

Таблица 4 – Показатели тромбодинамики беременных группы сравнения до операции, $M \pm m$ (n=50)

	V_i , мкм/мин	V , мкм/мин	T_{lag} , мин	D , усл.ед	C_s , мкм	T_{sp} , мин
Группа сравнения	$48,37 \pm 0,69$	$27,36 \pm 0,54$	$1,08 \pm 0,025$	$30020,9 \pm 407,89$	$1093,41 \pm 13,2$	0

Таблица 5 – Показатели коагулограммы беременных группы сравнения до операции, $M \pm m$ (n=50)

	Фибриноген, г/л	АЧТВ, сек	ПТИ, %	МНО
Группа сравнения	$4,76 \pm 0,14$	$29,39 \pm 0,29$	$97,245 \pm 0,83$	$1,01 \pm 0,014$
Нормальные показатели	до 6,0	24,0-35,0	85,0-113,0	0,8-1,15

В пробах, взятых через 6-12 часов после родоразрешения получены следующие результаты тромбодинамики: V_i - $52,82 \pm 0,74$ мкм/мин, V -

41,12±0,74 мкм/мин, Tlag – 1,15±0,046 мин, D – 31848,8±669,43 усл.ед, Cs-1192,68±5,72 мкм, Tsp -0 мин (Таблица 6). Показатели стандартной коагулограммы были следующие: фибриноген-5,08±0,16 г/л, АЧТВ-28,51±0,42 сек, ПТИ – 91,2±0,81 %, МНО – 1,13±0,009 (Таблица 7).

Таблица 6 – Показатели тромбодинамики родильниц группы сравнения через 6-12 часов после операции, M±m (n=50)

	Vi, мкм/мин	V, мкм/мин	Tlag, мин	D, усл.ед	Cs, мкм	Tsp, мин
Группа сравнения	52,82±0,74	41,12±0,74	1,15±0,046	31848,8±669,43	1192,68 ± 5,72	0

Таблица 7 – Показатели коагулограммы родильниц группы сравнения через 6-12 часов после операции(n=50)

	Фибриноген, г/л	АЧТВ, сек	ПТИ, %	МНО
Группа сравнения	5,08±0,16	28,51±0,42	91,2±0,81	1,13±0,009
Нормальные показатели	до 6,0	24,0-35,0	85,0-113,0	0,8-1,15

В пробах, взятых на 5 сутки после родов получены следующие показатели тромбодинамики: Vi-51,73±0,49мкм/мин, V-32,19±0,43 мкм/мин, Tlag – 0,98±0,032 мин, D–30780,4 ±269,58 усл.ед, Cs – 1256,71±7,48 мкм, Tsp – 0 мин (Таблица 8). Показатели стандартной коагулограммы были следующие: фибриноген – 4,29±0,07 г/л, АЧТВ – 29,047±0,25 сек, ПТИ – 94,5±0,58 %, МНО – 1,03±0,01 (Таблица 9).

Таблица 8 – Показатели тромбодинамики родильниц группы сравнения на 5 сутки после операции, M±m (n=50)

	Vi, мкм/мин,	V, мкм/мин	Tlag, мин	D, усл.ед	Cs, мкм	Tsp, мин
Группа сравнения	51,73±0,49	32,19±0,43	0,98±0,032	30780,4 ± 269,58	1256,71±7,48	0

Таблица 9 – Показатели коагулограммы родильниц группы сравнения на 5 сутки после операции, $M \pm m$ (n=50)

	Фибриноген, г/л	АЧТВ, сек	ПТИ, %	МНО
Группа сравнения	4,29±0,07	29,047±0,25	94,5±0,58	1,03±0,01
Нормальные показатели	до 6,0	24,0-35,0	85,0-113,0	0,8-1,15

После оперативного родоразрешения начальная скорость роста сгустка (V_i) увеличилась в 1,09 раз; скорость роста сгустка (V) увеличилась в 1,5 раз. Показатель времени задержки роста сгустка (T_{lag}) увеличился в 1,06 раз. Относительная плотность роста сгустка (D) увеличилась в 1,06 раз, размер сгустка (CS) увеличился в 1,09 раз. На 5 сутки после операции получены следующие данные: скорость роста сгустка (V) снизилась на 20% по сравнению с послеоперационным уровнем; размер сгустка (CS) в 1,07 раз, по сравнению с послеоперационным уровнем данный показатель увеличился в 1,05 раз. Спонтанные сгустки не обнаруживались ни в одной пробе крови.

Таким образом, для данной группы пациенток в послеоперационном периоде по данным тромбодинамики характерно явление гиперкоагуляции, с увеличением скорости роста сгустка (V) и размера сгустка (CS) но без увеличения собственного прокоагулянтного потенциала крови.

По данным стандартной коагулограммы отклонений показателей от нормы выявлено не было на всех этапах исследования. После оперативного родоразрешения уровень фибриногена возрос на 7%, показатель АЧТВ уменьшился на 3%, МНО возрос в 1,12 раз, ПТИ снизился на 7%. На 5 сутки после операции уровень фибриногена снизился в 1,2 раза, по сравнению с послеоперационным уровнем, АЧТВ снизился практически до предоперационного уровня, ПТИ увеличился в 1,03 раза.

Полученные данные теста тромбодинамики свидетельствуют об изменении коагуляционного звена системы гемостаза преходящего характера: все показатели на 5 день после операции практически не отличались от значений, полученных до операции и были использованы нами

для сравнения с показателями тромбодинамики у беременных с преэклампсией до и после оперативного родоразрешения (пациенток основной группы).

3.3 Сравнительная оценка показателей тромбодинамики и коагулограммы у беременных и родильниц с преэклампсией и группы сравнения, родоразрешенных оперативным путем

Проведена сравнительная оценка показателей тромбодинамики у пациенток, перенесших кесарево сечение (Таблица 10 —14 , рисунок 3— 8).

По данным тромбодинамики (Таблица 10, Рисунок 3), в пробах крови до операции, показатели начальной скорости роста сгустка (V_i) в основной группе были выше в 1,08 раз, чем в группе сравнения ($52,21 \pm 0,55$ против $48,37 \pm 0,69$ мкм/мин, $p < 0,05$), что свидетельствует о наличие более высокой начальной скорости роста сгустка в группе пациенток с преэклампсией. В последующем, данные показатели изменились следующим образом: во второй пробе крови, взятой через 6-12 часов после оперативного родоразрешения, начальная скорость роста сгустка составила $55,88 \pm 0,76$ и $52,82 \pm 0,74$ мкм/мин ($p < 0,05$) соответственно группам. Увеличение данного показателя, на наш взгляд, связано напрямую с оперативным вмешательством. На 5 сутки после оперативного вмешательства данные показатели были $54,54 \pm 1,17$ и $51,73 \pm 0,49$ мкм/мин соответственно группам ($p < 0,05$). Таким образом, учитывая значимую достоверность полученных результатов, следует отметить, что у пациенток с преэклампсией начальная скорость роста сгустка выше, чем у пациенток группы сравнения.

Нами высчитана зависимость данного показателя от уровня САД ($k = -0,174$; $p > 99\%$), от срока беременности ($k = 0,397$; $p > 99\%$), от уровня

протеинурии ($k=0,298$; $p>99\%$). Таким образом, обнаружена низкая корреляционная зависимость между показателем начальной скорости роста сгустка (V_i) и уровнем САД, уровнем протеинурии; средняя- между сроком беременности и начальной скоростью роста сгустка (V_i).

Таблица 10 – Сравнение значений показателя начальной скорости роста сгустка (V_i) у пациенток обеих групп

V_i , мкм/мин за 1-2 часа до операции			V_i , мкм/мин через 6-12 часов после операции			V_i , мкм/мин на 5 сутки после операции		
Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P
n=34	n=32		n=34	n=32		n=34	n=32	
M±m	M±m		M±m	M±m		M±m	M±m	
52,21±0,55	48,37±0,69	p<0,05	55,88±0,76	52,82±0,74	p<0,05	54,54±1,17	51,73±0,49	p<0,05

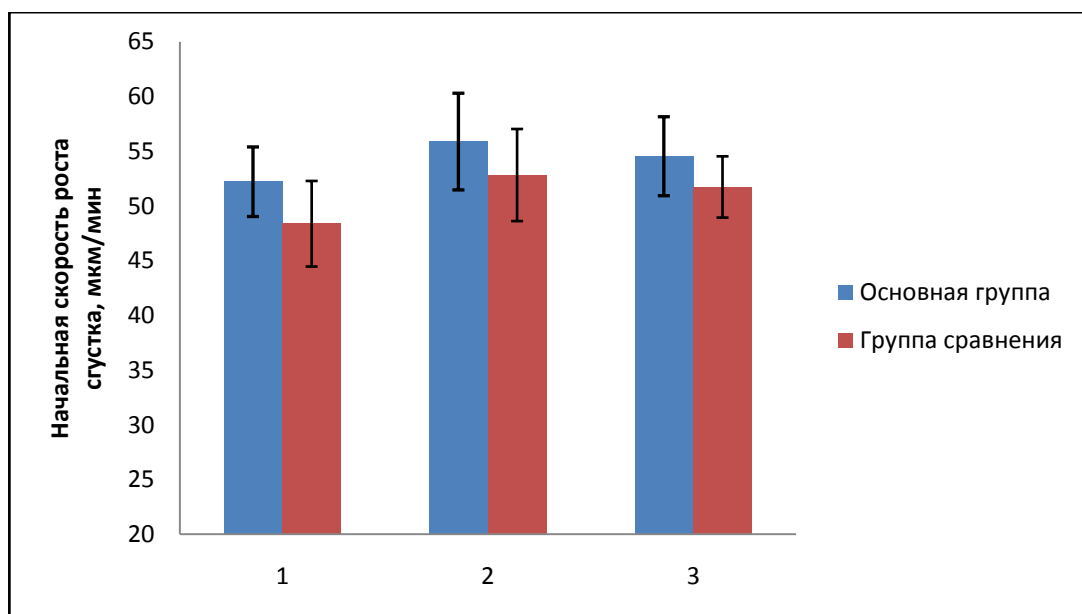


Рисунок 3 – Динамика изменения начальной скорости роста сгустка (V_i) в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках (1 - за 1-2 часа до операции кесарева сечения, 2- за 6-12 часов после операции, но перед первой инъекцией антикоагулянта, 3 - на 5 сутки после родов и не ранее чем через 24 часа после инъекции антикоагулянта)

Показатели скорости роста сгустка (V) были следующие (Таблица 11, Рисунок 4): до операции составили $35,43 \pm 0,43$ и $27,36 \pm 0,54$ мкм/мин, ($p < 0,01$) соответственно группам, через 6-12 часов после операции данный показатель был $58,07 \pm 1,43$ и $41,12 \pm 0,74$ ($p < 0,01$). Увеличение данного показателя в обеих группах исследования мы связываем с прямым влиянием оперативного вмешательства. На 5 сутки после оперативного родоразрешения данный показатель составил $54,98 \pm 1,13$ и $32,19 \pm 0,43$ мкм/мин соответственно группам ($p < 0,001$). Следует отметить, что к пятым суткам данный показатель снижается в группе сравнения практически до уровня предоперационного, в основной группе он остается выше предоперационного. Таким образом, учитывая высокий уровень достоверности полученных результатов, следует отметить, что в основной группе показатель скорости роста сгустка (V) выше (в первой пробе - в 1,3 раза, во второй - в 1,4 раза, в третьей - в 1,7 раз), и снижается медленнее, чем в группе сравнения. Нами высчитана зависимость данного показателя от уровня САД ($k = -0,246$; $p > 99\%$), от срока беременности ($k = 0,09$; $p > 99\%$), от уровня протеинурии ($k = -0,03$; $p > 99\%$). Между показателем скорости роста сгустка (V) и сроком беременности, уровнем протеинурии и САД обнаружена низкая корреляционная зависимость.

Таблица 11 – Сравнение значений показателя скорости роста сгустка (V) у пациенток обеих групп

V, мкм/мин за 1-2 часа до операции			V, мкм/мин через 6-12 часов после операции			V, мкм/мин на 5 сутки после операции		
Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P
n=34	n=32		n=34	n=32		n=34	n=32	
M±m	M±m		M±m	M±m		M±m	M±m	
$35,43 \pm 0,43$	$27,36 \pm 0,54$	$p < 0,01$	$58,07 \pm 1,43$	$41,12 \pm 0,74$	$p < 0,01$	$54,98 \pm 1,13$	$32,19 \pm 0,43$	$p < 0,001$

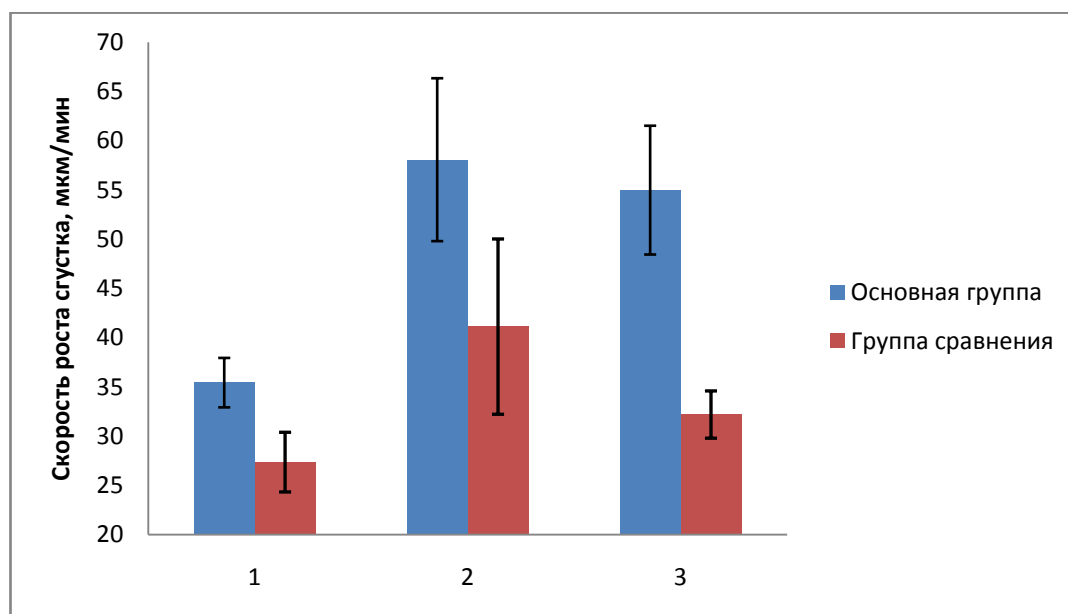


Рисунок 4– Динамика изменения скорости роста сгустка (V) в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках (1 - за 1-2 часа до операции кесарева сечения, 2- за 6-12 часов после операции, но перед первой инъекцией антикоагулянта, 3 - на 5 сутки после родов и не ранее чем через 24 часа после инъекции антикоагулянта)

Как видно из таблицы 12, рисунка 5, показатель лаг-тайм (Tlag) до операции был $1,2 \pm 0,028$ и $1,08 \pm 0,025$ мин ($p < 0,05$) соответственно группам. После оперативного родоразрешения через 6-12 часов данные показатели составили соответственно $1,45 \pm 0,045$ и $1,15 \pm 0,046$ мин ($p < 0,05$). На 5 сутки после оперативного родоразрешения, данный показатель был $1,45 \pm 0,028$ и $0,98 \pm 0,032$ мин соответственно группам ($p < 0,01$). Анализируя полученные данные, с учетом их достоверности, следует отметить, что в основной группе показатель лаг-тайм (Tlag) оказался выше в 1,1 раз, в 1,3 раза, в 1,5 раза в динамике исследования, чем в группе сравнения. Это свидетельствует о том, что у пациенток с преэклампсией активация процесса свертывания протекает медленнее, чем у пациенток группы сравнения. Нами высчитана зависимость данного показателя от уровня САД ($k = -0,246$; $p > 99\%$), от срока беременности ($k = 0,274$; $p > 99\%$), от уровня протеинурии ($k = -0,03$; $p > 99\%$); обнаружена

низкая корреляционная зависимость между показателем времени задержки роста сгустка (Tlag) и уровнем протеинурии, САД и сроком беременности.

Таблица 12 – Сравнение значений показателя времени задержки роста сгустка (Tlag) у пациенток обеих групп

Tlag, мин за 1-2 часа до операции			Tlag, мин через 6-12 часов после операции			Tlag, мин на 5 сутки после операции		
Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P
n=34	n=32		n=34	n=32		n=34	n=32	
M±m	M±m		M±m	M±m		M±m	M±m	
1,2±0,028	1,08±0,025	P<0,05	1,45±0,045	1,15±0,046	P<0,05	1,45±0,028	0,98±0,032	P<0,01

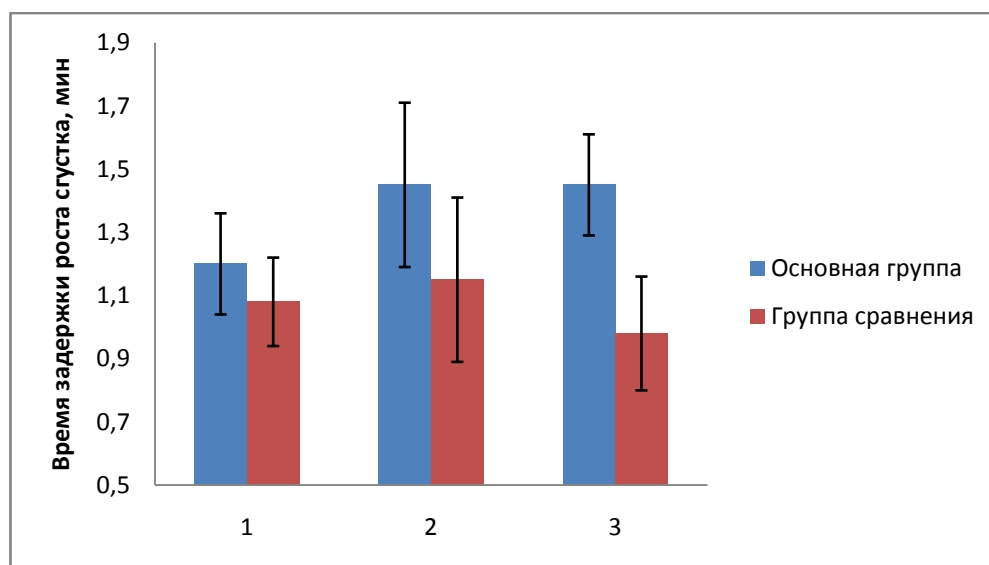


Рисунок 5 – Динамика изменения показателя времени задержки роста сгустка (Tlag) в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках (1 - за 1-2 часа до операции кесарева сечения, 2- за 6-12 часов после операции, но перед первой инъекцией антикоагулянта, 3 - на 5 сутки после родов и не ранее чем через 24 часа после инъекции антикоагулянта)

Относительной плотности сгустка (D) изменялся следующим образом (Таблица 13, Рисунок 6): до операции он был $32967,25 \pm 640,064$ и $30020,9 \pm 407,89$ усл.ед соответственно группам ($p < 0,05$). Через 6-12 часов

после операции он составил $31952,9 \pm 697,99$ и $31848,8 \pm 669,43$ усл.ед. ($p > 0,05$). Некоторое снижение данного показателя в основной группе и увеличение в группе сравнения, с уменьшением достоверности мы связываем с оперативным вмешательством.

На 5 сутки данный показатель составил $34745,9 \pm 435,45$ и $30780,4 \pm 269,58$ усл.ед соответственно группам ($p < 0,05$). Таким образом, в группе «преэклампсии» до операции наблюдается статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение относительной плотности сгустка (D), данный показатель несколько снижается в основной группе и повышается в группе сравнения после оперативного вмешательства и вновь увеличивается с высоким уровнем достоверности к 5 суткам. Нами высчитана зависимость данного показателя от уровня САД ($k=0,166$; $p > 99\%$), от срока беременности ($k=0,403$; $p > 99\%$), от уровня протеинурии ($k=0,217$; $p > 99\%$); между показателем относительная плотность сгустка (D) и сроком беременности обнаружена средняя корреляционная зависимость, между относительной плотностью сгустка (D) и уровнем САД корреляционная зависимость низкая, так же как и между относительной плотностью сгустка (D) и уровнем протеинурии.

Таблица 13 – Сравнение значений показателя относительной плотности сгустка (D) у пациенток обеих групп

D, усл.ед. за 1-2 часа до операции			D, усл.ед. через 6-12 часов после операции			D, усл.ед. на 5 сутки после операции		
Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная Группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P
n=34	n=32		n=34	n=32		n=34	n=32	
M±m	M±m		M±m	M±m		M±m	M±m	
$32967,25 \pm 640,064$	$30020,9 \pm 407,89$	$P < 0,05$	$31952,9 \pm 697,99$	$31848,8 \pm 669,43$	$P > 0,05$	$34745,9 \pm 435,45$	$30780,4 \pm 269,58$	$P < 0,05$

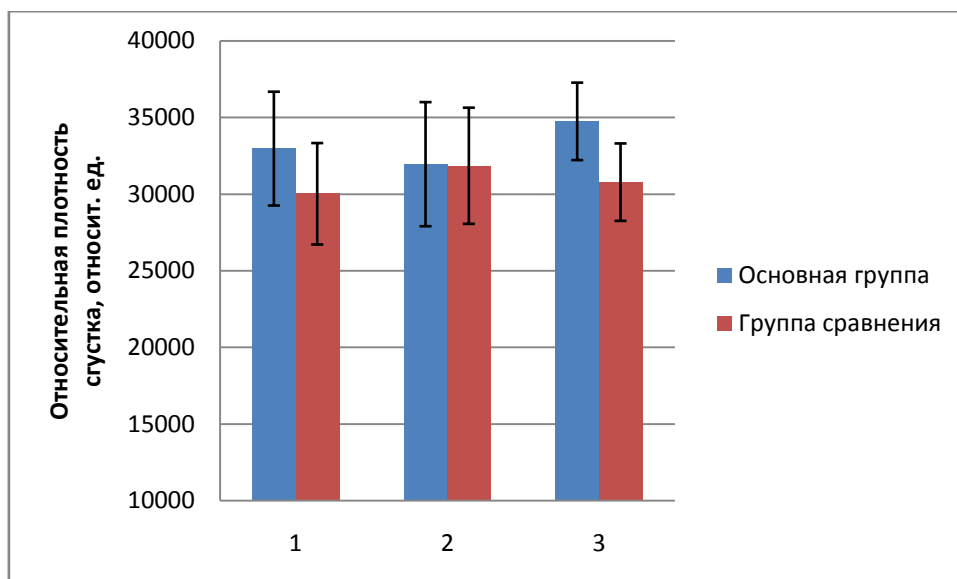


Рисунок 6 – Динамика изменений плотности сгустка (D) в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках (1 - за 1-2 часа до операции кесарева сечения, 2- за 6-12 часов после операции, но перед первой инъекцией антикоагулянта, 3 - на 5 сутки после родов и не ранее чем через 24 часа после инъекции антикоагулянта)

Размера сгустка (CS) до операции был $1272,18 \pm 2,45$ и $1093,41 \pm 13,2$ мкм соответственно группам ($p < 0,01$); через 6-12 часов после операции он составил $1324,59 \pm 15,1$ и $1192,68 \pm 5,72$ мкм ($p < 0,01$); на 5 сутки после оперативного родоразрешения данный показатель был $1404,68 \pm 11,92$ и $1256,71 \pm 7,48$ мкм ($p < 0,01$). Показатель CS оказался в 1,16 раз выше у пациенток с преэклампсией, после оперативного родоразрешения происходит его увеличение к 5 суткам (Таблица 14, Рисунок 7). Обращает на себя внимание тот факт, что у пациенток с преэклампсией (основная группа) данный показатель уже на начальном этапе выше нормальных значений, и к 5 суткам происходит не снижение, а наоборот увеличение данного параметра, и, соответственно, увеличение разницы с нормальными показателями.

Нами высчитана зависимость данного показателя от уровня САД ($k = -0,314$; $p > 99\%$), от срока беременности ($k = 0,199$; $p > 99\%$), от уровня протеинурии ($k = -0,086$; $p > 99\%$); обнаружена средняя отрицательная

корреляционная зависимость между размером сгустка (CS) и уровнем САД; низкая корреляционная зависимость между размером сгустка (CS) и уровнем протеинурии, и размером сгустка (CS) и сроком беременности.

Таблица 14 – Сравнение значений показателя размера сгустка (CS) у пациенток обеих групп

CS, мкм за 1-2 часа до операции			CS, мкм через 6-12 часов после операции			CS, мкм на 5 сутки после операции		
Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P
n=34	n=32		n=34	n=32		n=34	n=32	
M±m	M±m		M±m	M±m		M±m	M±m	
1272,18± 2,45	1093,41± 13,2	P<0,01	1324,59± 15,1	1192,68± 5,72	P<0,01	1404,68± 11,92	1256,71± 7,48	P<0,01

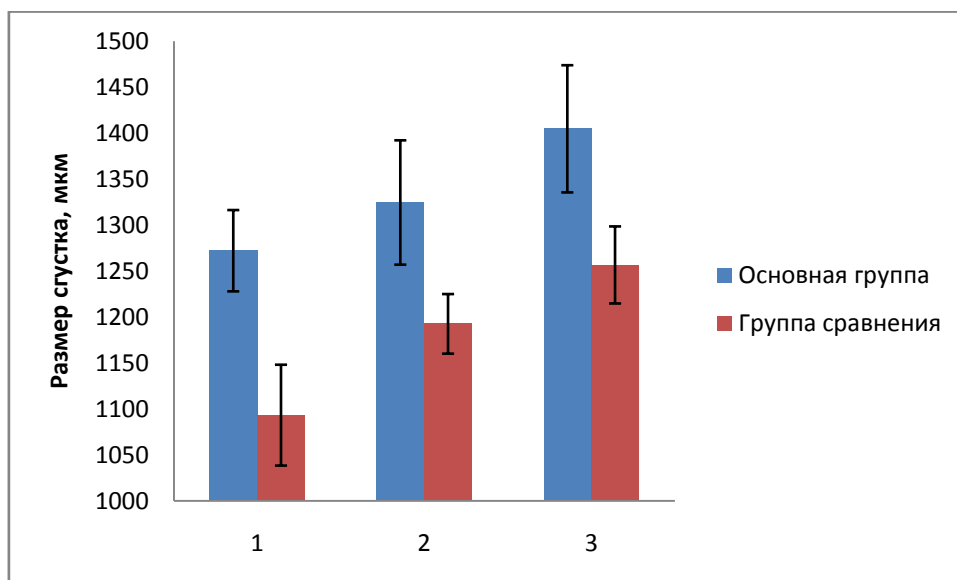


Рисунок 7 – Динамика изменения размера сгустка (CS) в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках (1 - за 1-2 часа до операции кесарева сечения, 2- за 6-12 часов после операции, но перед первой инъекцией антикоагулянта, 3 - на 5 сутки после родов и не ранее чем через 24 часа после инъекции антикоагулянта)

Показатель образования спонтанных сгустков (Tsp) в основной группе составил соответственно сроку исследования $20,84 \pm 1,57$, $19,33 \pm 1,24$ и $22,0 \pm 1,32$ мин (Рисунок 8). Поскольку данный показатель определяет собственный прокоагулянтный потенциал крови, и в норме не определяется, то следует отметить, что в группе пациенток с преэклампсией данный показатель определялся во всех случаях, с небольшим ускорением после оперативного родоразрешения и с замедлением к 5 суткам, однако полностью не исчезал. В группе сравнения данный показатель был равен нулю, что соответствует норме. Нами установлена высокая корреляция данного показателя с уровнем САД ($k=-0,86$, $p>99\%$), из чего следует, что чем выше уровень систолического артериального давления, тем ниже быстрее образуются спонтанные сгустки и тем, соответственно, выше прокоагулянтный потенциал крови. Вычислены также коэффициенты корреляции данного показателя со сроком беременности ($k=0,07$, $p>99\%$) и с уровнем протеинурии ($k=0,269$, $p>99\%$). Обнаружена слабая корреляционная зависимость между показателем срока беременности и уровнем образования спонтанных сгустков (Tsp) и уровнем протеинурии и уровнем образования спонтанных сгустков (Tsp).

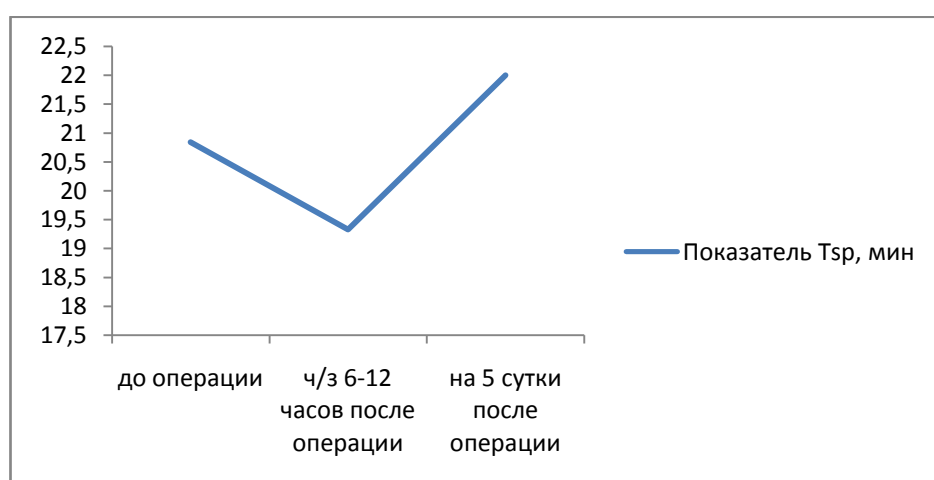


Рисунок 8 – Динамика изменения показателя образования спонтанных сгустков (Tsp) у пациенток основной группы в 3 временных точках.

Таким образом, по данным тромбодинамики получено следующее: для группы пациенток с преэклампсией характерно увеличение скорости роста (V) сгустка, размера сгустка (CS), его относительной плотности (D) и появление спонтанных сгустков (Tsp). Все это свидетельствует о наличие сдвига в сторону гиперкоагуляции. Следует также заметить, что данные показатели у них нормализуются медленнее, чем в группе сравнения, кроме того, к 5 суткам после операции происходит увеличение площади сгустка (CS).

Показатели стандартной коагулограммы находились в пределах нормы в обеих группах.

Содержание фибриногена до операции были $4,17 \pm 0,083$ и $4,76 \pm 0,14$ г/л соответственно группам ($p < 0,05$). Через 6-12 часов после оперативного родоразрешения оно составило – $4,56 \pm 0,098$ и $5,08 \pm 0,16$ г/л соответственно группам ($p < 0,05$). На 5 сутки данный показатель был $3,82 \pm 0,05$ и $4,29 \pm 0,07$ г/л соответственно группам ($p < 0,05$) (Таблица 15, Рисунок 9). Таким образом, хотя показатели фибриногена находились в пределах нормы, однако в основной группе отмечены более низкие его значения. На наш взгляд данный факт связан с одной стороны с активным потреблением данного фактора, с другой- с нарушением его синтеза на фоне преэклампсии.

Таблица 15 – Сравнение содержания фибриногена у пациенток обеих групп

Фибриноген , г/л за 1-2 часа до операции			Фибриноген, г/л через 6-12 часов после операции			Фибриноген, г/л на 5 сутки после операции		
Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P
n=50	n=50		n=50	n=50		n=50	n=50	
M±m	M±m		M±m	M±m		M±m	M±m	
$4,17 \pm 0,083$	$4,76 \pm 0,14$	$P < 0,05$	$4,56 \pm 0,098$	$5,08 \pm 0,16$	$P < 0,05$	$3,82 \pm 0,05$	$4,29 \pm 0,07$	$P < 0,05$

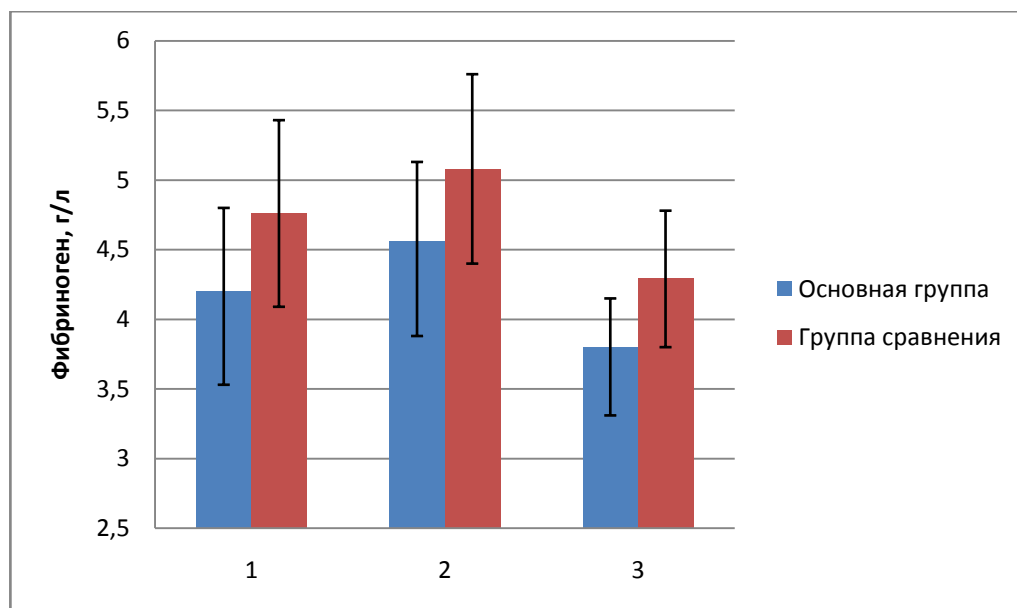


Рисунок 9 – Динамика изменения содержания фибриногена в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках (1 - за 1-2 часа до операции кесарева сечения, 2- за 6-12 часов после операции, но перед первой инъекцией антикоагулянта, 3 - на 5 сутки после родов и не ранее чем через 24 часа после инъекции антикоагулянта)

Показатель АЧТВ (Таблица 16, Рисунок 10) до операции был $27,82 \pm 0,5$ и $29,39 \pm 0,29$ сек соответственно группам ($p < 0,05$). Через 6-12 часов после операции кесарева сечения - $29,26 \pm 0,45$ и $28,51 \pm 0,42$ сек соответственно группам ($p = 0,2$). На 5 сутки после оперативного родоразрешения данный показатель был $27,88 \pm 0,37$ и $29,047 \pm 0,25$ сек соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, до оперативного вмешательства данный показатель был ниже в 1,05 раз в основной группе, после оперативного родоразрешения в основной группе он увеличился в 1,1 раз, в группе сравнения уменьшился, но данные изменения не имеют статистической разницы. К пятым суткам показатель АЧТВ примерно соответствует уровню до операции, данные изменения можно считать статистически значимыми ($p < 0,05$). Показатель АЧТВ в динамике свидетельствуют об активации факторов «внутреннего» пути свертывания у пациенток с преэклампсией, разница в скорости данного

процесса практически исчезает на фоне оперативного родоразрешения и вновь проявляется к 5 суткам.

Таблица 16 – Сравнение значений показателя АЧТВ у пациенток обеих групп

АЧТВ, сек за 1-2 часа до операции			АЧТВ, сек через 6-12 часов после операции			АЧТВ, сек на 5 сутки после операции		
Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P
n=50	n=50		n=50	n=50		n=50	n=50	
M±m	M±m		M±m	M±m		M±m	M±m	
27,82±0,5	29,39±0,29	P<0,05	29,26±0,45	28,51±0,42	P=0,2	27,88±0,37	29,047±0,25	P<0,05

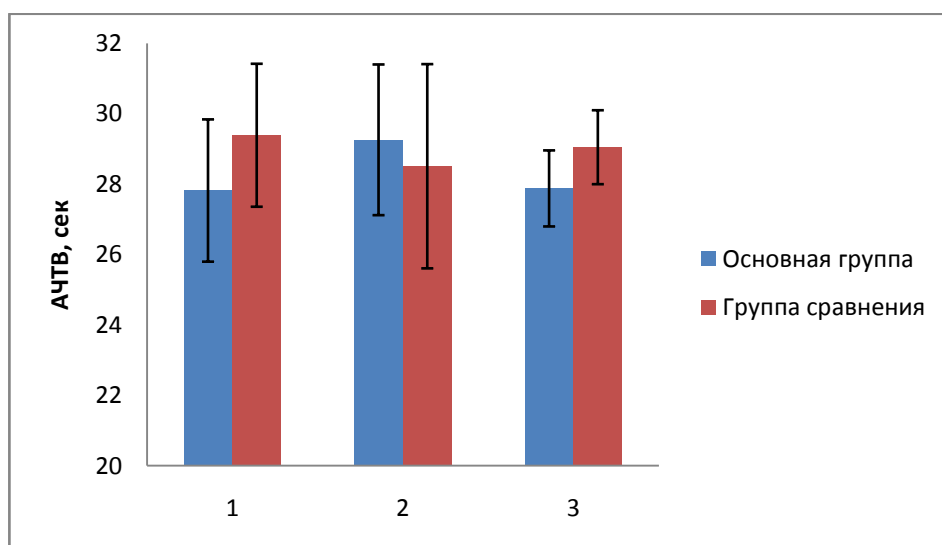


Рисунок 10 – Динамика изменения АЧТВ в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках (1 - за 1-2 часа до операции кесарева сечения, 2- за 6-12 часов после операции, но перед первой инъекцией антикоагулянта, 3 - на 5 сутки после родов и не ранее чем через 24 часа после инъекции антикоагулянта)

Показатель МНО (Таблица 17, Рисунок 11) до операции был $0,99\pm 0,006$ и $1,01\pm 0,014$ соответственно группам ($p=0,6$). Через 6-12 часов после оперативного родоразрешения он составил $1,02\pm 0,007$ и $1,13\pm 0,009$

соответственно ($p < 0,05$). На 5 сутки после операции кесарева сечения данный показатель был $1,07 \pm 0,011$ и $1,03 \pm 0,01$ соответственно группам ($p = 0,08$). Таким образом, статистически значимая разница в данном показателе обнаружена через 6-12 часов после операции, в остальных пробах достоверной разницы в результатах данного показателя не обнаружено.

Таблица 17 – Сравнение значений показателя МНО у пациенток обеих групп

МНО за 1-2 часа до операции			МНО через 6-12 часов после операции			МНО на 5 сутки после операции		
Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P	Основная группа	Группа Сравнения	P
n=50	n=50		n=50	n=50		n=50	n=50	
M±m	M±m		M±m	M±m		M±m	M±m	
0,99±0,006	1,01±0,014	P=0,6	1,02±0,007	1,13±0,009	P<0,05	1,07±0,011	1,03±0,01	P=0,08

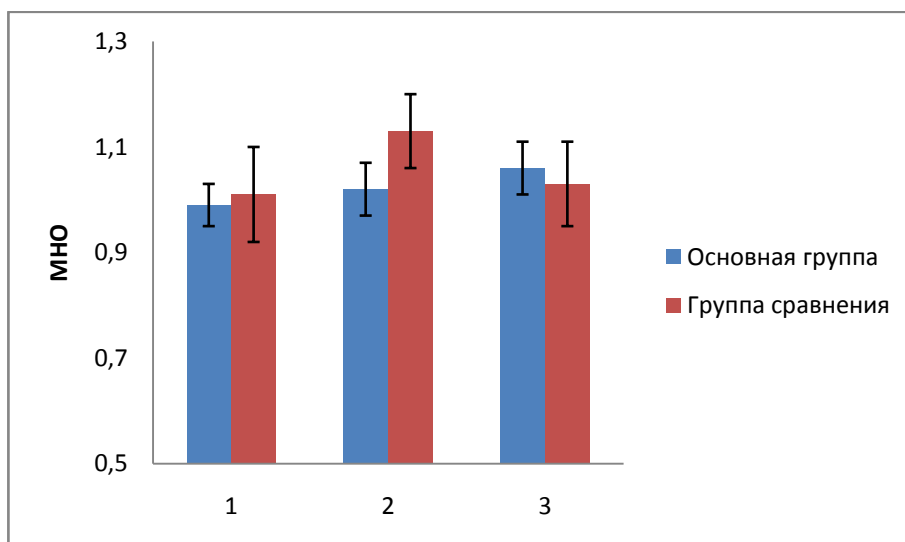


Рисунок 11 – Динамика изменения МНО в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках (1 - за 1-2 часа до операции кесарева сечения, 2- за 6-12 часов после операции, но перед первой инъекцией антикоагулянта, 3 - на 5 сутки после родов и не ранее чем через 24 часа после инъекции антикоагулянта)

Показатель ПТИ (Таблица 18, Рисунок 12) до операции в основной группе составил $100,66 \pm 0,79$ и $97,245 \pm 0,83$ % в группе сравнения ($p < 0,05$). Через 6-12 часов после операции кесарева сечения- $95,29 \pm 0,88$ и $91,2 \pm 0,81$ % соответственно группам ($p < 0,05$). К 5 суткам данный показатель был $97,0 \pm 0,54$ и $94,5 \pm 0,58$ % соответственно группам ($p < 0,05$). Таким образом, обнаружены статистически значимые более высокие показатели данного параметра в основной группе по сравнению с группой сравнения. После оперативного родоразрешения обнаружено достоверное снижение данного показателя с последующим повышением к 5 суткам. Изменения ПТИ при преэклампсии связано с активацией факторов «внешнего» пути свертывания, снижение его уровня на фоне оперативного родоразрешения, по- видимому, связано с потреблением вышеописанных факторов.

Таблица 18 - Сравнение значений показателя ПТИ у пациенток обеих групп

ПТИ, % за 1-2 часа до операции			ПТИ, % через 6-12 часов после операции			ПТИ, % на 5 сутки после операции		
Основная группа n=50	Группа Сравнения n=50	P	Основная группа n=50	Группа Сравнения n=50	P	Основная группа n=50	Группа Сравнения n=50	P
$100,66 \pm 0,79$	$97,245 \pm 0,83$	$P < 0,05$	$95,29 \pm 0,88$	$91,2 \pm 0,81$	$P < 0,05$	$97,0 \pm 0,54$	$94,5 \pm 0,58$	$P < 0,05$

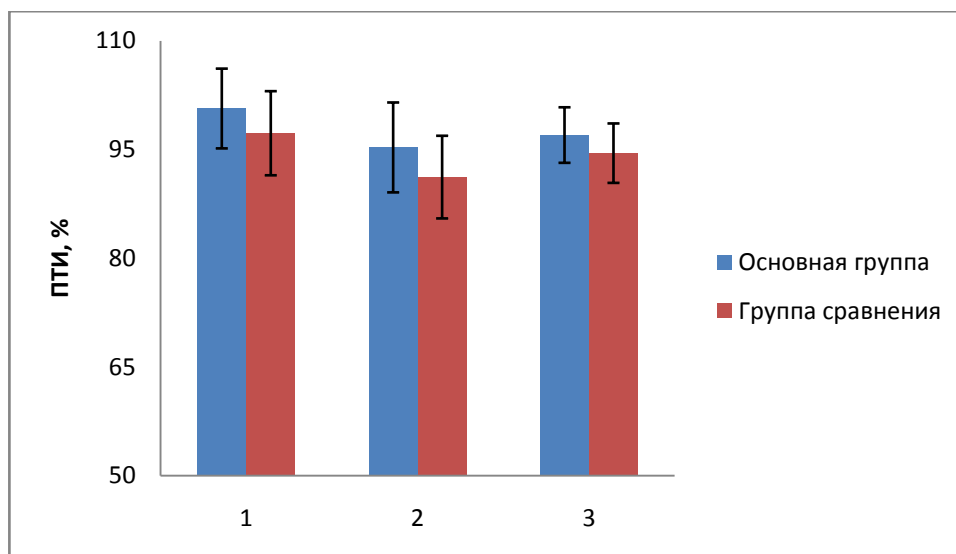


Рисунок 12 – Динамика изменения ПТИ в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках (1 - за 1-2 часа до операции кесарева сечения, 2- за 6-12 часов после операции, но перед первой инъекцией антикоагулянта, 3 - на 5 сутки после родов и не менее чем через 24 часа после инъекции антикоагулянта)

Подытожив все вышесказанное, следует отметить, что достоверно значимыми показателями стандартной коагулограммы явились уровень фибриногена, который у пациенток с преэклампсией достоверно ниже, и уровень ПТИ, который достоверно выше у группы женщин с преэклампсией.

Нами рассчитана корреляционная зависимость между показателями тромбодинамики и стандартной коагулограммы (Таблица 19).

Таблица 19 – Зависимость между показателями тромбодинамики и стандартной коагулограммы

Сравниваемые показатели	К	Р
Vi- фибриноген	0,2	p>99%
Vi- АЧТВ	0,435	p>99%
Vi- МНО	-0,1	p>99%

Продолжение Таблицы 19 – Зависимость между показателями тромбодинамики и стандартной коагулограммы

Сравниваемые показатели	К	Р
Vi-ПТИ	-0,007	p>99%
V- фибриноген	-0,18	p>99%
V- АЧТВ	-0,09	p>99%
V- МНО	-0,02	p>99%
V-ПТИ	-0,16	p>99%
Плаг- фибриноген	0,007	p>99%
Плаг- АЧТВ	-0,03	p>99%
Плаг- МНО	0,328	p>99%
Плаг-ПТИ	-0,23	p>99%
D- фибриноген	0,117	p>99%
D- АЧТВ	0,296	p>99%
D- МНО	-0,098	p>99%
D-ПТИ	0,451	p>99%
CS- фибриноген	-0,13	p>99%
CS- АЧТВ	0,415	p>99%
CS- МНО	-0,27	p>99%
CS-ПТИ	0,07	p>99%
Tsp- фибриноген	0,035	p>99%
Tsp- АЧТВ	0,004	p>99%
Tsp- МНО	-0,229	p>99%
Tsp-ПТИ	-0,23	p>99%

Таким образом, ни в одном случае не обнаружена высокая корреляционная зависимость между показателями стандартной

коагулограммы и тромбодинамики; средняя корреляционная зависимость обнаружена между показателями начальной скорости V_i и АЧТВ, Tlag и МНО, относительной плотности сгустка и ПТИ, а также размером сгустка и АЧТВ. Во всех остальных случаях обнаружена низкая корреляционная зависимость. Следовательно, показатели стандартной коагулограммы не отражают в полной мере состояние коагуляционного звена системы гемостаза. В то время как показатели тромбодинамики наиболее достоверно свидетельствуют об изменениях в состоянии коагуляционного звена системы гемостаза, что является важным в ведении беременных, рожениц и родильниц с риском развития тромботических осложнений.

Нами проведено сравнение показателей тромбодинамики внутри основной группы ($n=50$), среди пациенток с умеренной ($n=16$) и тяжелой преэклампсией ($n=34$) (Таблица 20 — 22).

Таблица 20 — Сравнение показателей тромбодинамики до операции у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией

V_i , мкм/мин		V, мкм/мин		Tlag, мин		D, усл.ед.		CS, мкм		Tsp, мин	
Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая
преэклампсия ($n=16$)	преэклампсия ($n=34$)	преэклампсия ($n=16$)	преэклампсия ($n=34$)	преэклампсия ($n=16$)	преэклампсия ($n=34$)	преэклампсия ($n=16$)	преэклампсия ($n=34$)	преэклампсия ($n=16$)	преэклампсия ($n=34$)	преэклампсия ($n=16$)	преэклампсия ($n=34$)
51,45± 1,18	51,58± 0,71	32,8±0 ,47	35,97± 0,61	1,2±0, 04	1,18±0 ,03	28582, 0±519, 7	32742, 79±988 ,2	1223,8 ±17,7	1270,8 ±3,14	34,6±1 ,098	14,46± 0,56
p>0,05		p<0,05		p>0,05		p<0,05		p>0,05		p<0,05	

Таким образом, в основной группе, у беременных с тяжелой преэклампсией до оперативного родоразрешения скорость роста сгустка (V) выше в 1,09 раз ($p<0,05$), и в 1,2 раза выше показателей пациенток группы сравнения; относительная плотность сгустка (D) выше в 1,15 раз ($p<0,05$), и в 1,02 раза выше, чем у пациенток группы сравнения; время образования

спонтанных сгустков (T_{sp}) ниже на 28% ($p < 0,05$). Из этого следует, что у беременных с тяжелой преэклампсией наблюдаются более выраженные явления гиперкоагуляции, чем у беременных с умеренной преэклампсией, с увеличением скорости роста сгустка (V), то есть кинетики данного процесса, увеличением относительной плотности сгустка (D), т.е. изменения физических свойств сгустка, и образованием спонтанных сгустков (T_{sp}), т.е. увеличением собственного прокоагулянтного потенциала крови. Достоверной разницы между остальными параметрами тромбодинамики не было.

Таблица 21 — Сравнение показателей тромбодинамики через 6-12 часов после операции у родильниц с умеренной и тяжелой преэклампсией

V_i , мкм/мин		V , мкм/мин		T_{lag} , мин		D , усл.ед.		CS , мкм		T_{sp} , мин	
Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая
преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия
(n=16)	(n=34)	(n=16)	(n=34)	(n=16)	(n=34)	(n=16)	(n=34)	(n=16)	(n=34)	(n=16)	(n=34)
55,94±0,9	54,9±0,78	44,73±2,76	56,26±1,8	1,42±0,11	1,48±0,06	28652,0±607,96	31734,0±931,36	1303,8±15,6	1311,2±19,6	25,19±3,01	11,47±1,48
$p > 0,05$		$p < 0,05$		$p > 0,05$		$p < 0,05$		$p > 0,05$		$p < 0,05$	

После оперативного родоразрешения через 6-12 часов статистически значимая разница у родильниц с тяжелой преэклампсией получена по следующим показателям тромбодинамики: скорость роста сгустка (V) выше в 1,25 раз ($p < 0,05$), и в 1,4 раз выше показателей пациенток группы сравнения; относительная плотность сгустка (D) выше в 1,1 раз ($p < 0,05$); время образования спонтанных сгустков (T_{sp}) ускорено в 2 раза ($p < 0,05$). Таким образом, на фоне оперативного родоразрешения у родильниц с тяжелой преэклампсией наблюдаются явления более выраженной гиперкоагуляции, чем у родильниц с умеренной преэклампсией. Изменения показателей тромбодинамики, на наш взгляд, напрямую связано с оперативным

родоразрешением. Достоверной разницы между остальными параметрами тромбодинамики получено не было.

Таблица 22 — Сравнение показателей тромбодинамики на 5 сутки после операции у родильниц с умеренной и тяжелой преэклампсией

Vi, мкм/мин		V, мкм/мин		Tlag, мин		D, усл.ед.		CS, мкм		Tsp, мин	
Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая	Умеренная	Тяжелая
преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия	преэклампсия
(n=16)	(n=34)	(n=16)	(n=34)	(n=16)	(n=34)	(n=16)	(n=34)	(n=16)	(n=34)	(n=16)	(n=34)
51,26±1,005	55,8±1,82	35,74±1,52	54,15±1,7	1,4±0,062	1,47±0,036	31306,0±370,34	35648,45±512,26	1229,6±11,15	1389,8±12,43	36,05±1,49	21,3±1,95
p<0,05		p<0,05		p>0,05		p<0,05		p<0,05		p<0,05	

На 5 сутки после операции кесарева сечения у родильниц с тяжелой преэклампсией начальная скорость роста сгустка (Vi) выше в 1,08 раз, чем у родильниц с умеренной преэклампсией, скорость роста сгустка (V) выше в 1,5 раза, чем у родильниц с умеренной преэклампсией (p<0,05), и в 1,7 раз выше показателей родильниц группы сравнения; относительная плотность сгустка (D) выше в 1,14 раз (p<0,05), чем у родильниц с умеренной преэклампсией, и в 1,1 раз выше, чем у родильниц группы сравнения; время образования спонтанных сгустков (Tsp) ускорено на 41% (p<0,05), чем у родильниц с умеренной преэклампсией; размер сгустка (CS) в 1,14 раз выше (p<0,05), чем у родильниц с умеренной преэклампсией. Достоверной разницы между остальными параметрами тромбодинамики получено не было.

Таким образом, у родильниц с тяжелой преэклампсией на 5 сутки наблюдаются явления более выраженной гиперкоагуляции, чем у родильниц с умеренной преэклампсией, с увеличением скорости роста сгустка (V), то есть кинетики данного процесса, увеличением относительной плотности

сгустка (D), размеров сгустка (CS), т.е. изменения физических свойств сгустка, и образованием спонтанных сгустков (Tsp), т.е. увеличением собственного прокоагулянтного потенциала крови.

Показатели тромбодинамики у родильниц с умеренной преэклампсией отличались от показателей родильниц группы сравнения только по скорости роста сгустка (V), которая была в 1,1 раз выше, по относительной плотности сгустка (D), которая была выше в 1,1 раз, и по наличию образования спонтанных сгустков (Tsp). Показатель скорости задержки роста сгустка (Tlag) не отличался от нормальных показателей на всех этапах исследования в обеих группах.

У беременных с тяжелой преэклампсией наблюдаются явления наиболее выраженной гиперкоагуляции, с увеличением скорости роста сгустка (V), увеличением относительной плотности сгустка (D), появлением спонтанных сгустков (Tsp). Данные изменения у них сохраняются к 5 дню послеоперационного периода, с незначительной тенденцией к нормализации, что на наш взгляд, является показанием к увеличению длительности профилактической послеоперационной терапии НМГ, и, возможно, к проведению данной терапии еще до операции.

Сравнительная оценка показателей тромбодинамики у беременных основной группы с преэклампсией различной степени тяжести позволяет рекомендовать данный тест при преэклампсии в качестве дополнительного критерия показаний к родоразрешению в случае, если 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.

Диагностическая значимость вышеперечисленных параметров для выявления гиперкоагуляционного синдрома при преэклампсии составляет: 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%).

Проведено сравнение показателей стандартной коагулограммы внутри основной группы (n=50), среди пациенток с умеренной (n=16) и тяжелой преэклампсией (n=34) (Таблица 23— 25).

Таблица 23 — Сравнение показателей стандартной коагулограммы до операции у беременных с умеренной и тяжелой преэклампсией

Фибриноген, г/л		АЧТВ, сек		МНО		ПТИ, %	
Умеренная преэклампсия (n=16)	Тяжелая преэклампсия (n=34)	Умеренная преэклампсия (n=16)	Тяжелая преэклампсия (n=34)	Умеренная преэклампсия (n=16)	Тяжелая преэклампсия (n=34)	Умеренная преэклампсия (n=16)	Тяжелая преэклампсия (n=34)
4,3±0,12	4,3±0,08	26,36±0,02	27,86±0,07	0,99±0,14	0,99±0,01	101,9±2,09	99,35±0,87
p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05	

Таблица 24 — Сравнение показателей стандартной коагулограммы через 6-12 часов после операции у родильниц с умеренной и тяжелой преэклампсией

Фибриноген, г/л		АЧТВ, сек		МНО		ПТИ, %	
Умеренная преэклампсия (n=16)	Тяжелая преэклампсия (n=34)	Умеренная преэклампсия (n=16)	Тяжелая преэклампсия (n=34)	Умеренная преэклампсия (n=16)	Тяжелая преэклампсия (n=34)	Умеренная преэклампсия (n=16)	Тяжелая преэклампсия (n=34)
4,7±0,12	4,55±0,1	28,81±1,06	29,93±0,86	1,03±0,01	1,05±0,01	95,5±2,12	94,29±1,63
p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05	

Таблица 25— Сравнение показателей стандартной коагулограммы на 5 сутки после операции у рожениц с умеренной и тяжелой преэклампсией

Фибриноген, г/л		АЧТВ, сек		МНО		ПТИ, %	
Умеренная преэкламп сия (n=16)	Тяжелая преэкламп сия (n=34)	Умеренная преэкламп сия (n=16)	Тяжелая преэкламп сия (n=34)	Умеренная преэкламп сия (n=16)	Тяжелая преэкламп сия (n=34)	Умеренная преэкламп сия (n=16)	Тяжелая преэкламп сия (n=34)
3,9±0,11	3,8±0,07	26,81±0,85	27,16±0,59	1,07±0,02	1,07±0,03	97,79±1,28	95,9±0,75
p>0,05		p>0,05		p>0,05		p>0,05	

Достоверной разницы между значениями показателей стандартной коагулограммы между пациентками с умеренной и тяжелой преэклампсией на всех этапах исследования обнаружено не было.

Приводим собственные клинические наблюдения, демонстрирующие сказанное выше.

Клинический случай 1. Беременная А. история родов № 531(2015). Возраст 25 лет. Доставлена бригадой скорой помощи на сроке беременности 33-34 недели с жалобами на ухудшение общего состояния, отеки на нижних конечностях. На сроке 33 недели впервые выявлено повышение А/Д до 160/90 мм рт ст, белок в анализах мочи 1,0 г/л в женской консультации. В ж/к наблюдалась с 11 недель, посещала регулярно.

Из анамнеза: данная беременность первая, наступила самостоятельно, желанная, в браке. Протекала на фоне анемии I ст с 15 недель, ПМК I ст, хр. гастрита, ВСД по гипертоническому типу. Менархе в 14 лет, цикл установился не сразу, отмечалась дисменорея. Месячные регулярные с 15 лет, по 3 дня, через 30 дней, скудные, умеренно болезненные. Из перенесенных гинекологических заболеваний отмечает кандидозный кольпит.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы и видимые слизистые бледноваты, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. На нижних конечностях отеки до с/3 бедра.

Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный.

T 36,3 °C PS 90 в мин ЧСС- 90 в мин А/Д 180/100 мм рт ст на обеих руках.

Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме за счет беременной матки, ВДМ 30 см, ОЖ- 85 см; матка в нормотонусе, при пальпации безболезненна. Положение плода продольное, предлежит головка, над входом в малый таз. С/б плода приглушено, ритмичное, до 140 уд/мин, определяется слева ниже пупка.

PV: Наружные половые органы развиты правильно. Влагалище нерожавшей. Шейка матки длиной до 4,0 см, отклонена кзади, плотная. Наружный зев закрыт. Предлежит головка плода, над входом в малый таз. Мыс не достижим. Экзостозов в малом тазу нет. Выделения светлые, слизистые, скудные

Анализ крови: Hb-116 г/л, Eг- $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, Tr- $206 \cdot 10^9$ /л, Le- $8,7 \cdot 10^9$ /л, время свертывания по Сухареву- 4' 0'' -4' 30''; анализ мочи- соломенная, прозрачная, белок 3,42 г/л, плоский эпителий- 2-3 п/зр, лейкоциты- 2-3 п/зр. В биохимическом анализе крови: общий белок- 61 г/л, глюкоза-4,4 ммоль/л, креатинин- 51 мкмоль/л, мочевины- 4,2 ммоль/л, общий билирубин- 20,5 мкмоль/л, прямой билирубин- 4,1 мкмоль/л, АЛат- 23,7 Ед/л, АСаТ- 16,7 ммоль/л, ЩФ- 100Ед/л. В коагулограмме: Фибриноген-4,1 г/л, АЧТВ-22,2 сек, ПТИ-118,2%, МНО-0,97. Данные тромбодинамики: V_i – 56,02 мкм/мин ; V - 41,6 мкм/мин; Плаг- 1,05 мин, D- 37895,38 отн.ед; CS- 1291,66 мкм, Tsp- 10,7 мин.

По данным УЗИ и доплерометрии – плод мужского пола в головном предлежании, предполагаемым весом 2000,0гр; плацента с множественными кальцинатами, количество околоплодных вод снижено (АИ=3). Повышение резистентности и скорости кровотока в обеих маточных артериях.

Заключение: Маловодие. Нарушение маточно-плацентарного кровотока. По данным КТГ - признаки внутриутробной гипоксии плода.

Диагноз: Беременность I, 33-34 недели. Тяжелая преэклампсия. ПМК I ст ГЭРБ. Хронический гастрит. Ремиссия. Маловодие. ХФПН

Учитывая данные клинико-лабораторных и эхографических методов исследования, нарушения состояния, динамики А/Д, уровня протеинурии, а также данные тромбодинамики (увеличение скорости роста сгустка (V) более 35,9 мкм/мин, увеличение относительной плотности сгустка (D) более 32742,8 усл.ед., и наличие спонтанных сгустков, определяющихся ранее 14,4 мин), неподготовленность родовых путей для естественных родов, принято решение о необходимости срочного родоразрешения оперативным путем.

После предварительной подготовки проведено экстренное кесарево сечение по Гусакову, путем лапаротомии по Пфанненштилю. Извлечен живой, недоношенный мальчик весом 2160 гр, 6-7 баллов по шкале Апгар. Плацента размерами 16,0*15,0*2,0 см с наличием множественных кальцинатов, очагов фиброза и жирового перерождения, направлена на патогистологическое исследование: признаки фиброза стромы ворсин, с отложением депозитов фибрина. Тромбозы межворсинчатого пространства. Операция прошла без технических трудностей. Кровопотеря во время операции 700,0.

В 1 сутки после операции: Фибриноген-4,3 г/л, АЧТВ- 26 сек, ПТИ-107,1%, МНО-1,0. Показатели тромбодинамики: V_i – 59,3 мкм/мин ; V- 64,56 мкм/мин; Tlag- 1,35 мин, D- 37387,1 отн.ед; CS- 1254,1 мкм, Tsp- 9,7 мин.

Данные коагулограммы на 5 сутки: Фибриноген-4,1 г/л, АЧТВ-24,0 сек, ПТИ-105,0% , МНО-1,04. Данные тромбодинамики: V_i – 53,34 мкм/мин ; V- 53,78 мкм/мин; Tlag- 1,05 мин, D- 35209,6 отн.ед; CS- 1291,66 мкм, Tsp- 12,7 мин

С целью профилактики ВТЭО пациентка в послеоперационном периоде получала далтепарин 2500ЕД п/к в течение бдней. Послеоперационный период протекал без осложнений. Получала гипотензивную,

антибактериальную терапию. Выписана домой на 6 сутки после операции, с рекомендациями продолжить терапию НМГ до нормализации показателей тромбодинамики. Новорожденный переведен на второй этап лечения.

Таким образом, по данным стандартной когулограммы отклонений от нормальных показателей на всех этапах обследования не выявлено. Показатели тромбодинамики имеют выраженные изменения: до операции увеличены не только показатели скорости образования сгустка, но и увеличена относительная плотность сгустка и его размер. Определяются спонтанные сгустки, что говорит об увеличении собственного прокоагулянтного потенциала крови.

В послеоперационном периоде нормализация показателей тромбодинамики происходит медленно и полностью к 5 суткам не наступает: сохраняется увеличение скорости образования сгустка, увеличена относительная плотность его, размер. Определяются спонтанные сгустки с небольшой тенденцией к нормализации.

Клинический случай 2. Беременная А. истории родов № 403. Возраст 32 года. Поступила по направлению из женской консультации в родильное отделение на плановое оперативное родоразрешение в связи с наличием несостоятельного послеоперационного рубца на матке.

Данная беременность 5, желанная, в браке, наступила самостоятельно. Предстоящие роды -3. I- оперативные роды на сроке 39 недель, в связи с клинически узким тазом, 4000,0 живой; II – м/а на сроке 6 недель, III- оперативные роды на сроке 39 недель, 3800,0, живой; IV- м/а на сроке 8 недель. Менархе в 13, цикл установился сразу. Месячные по 4 дня, через 28 дней, регулярные, безболезненные, умеренные. Из гинекологических заболеваний отмечает правосторонний аднексит, эктопию шейки матки. На учете в женской консультации состоит с 10 недель, посещала регулярно. Обследована согласно протокола. Из сопутствующей соматической патологии отмечена миопия слабой степени, хронический гастрит.

Беременность осложнилась анемией I ст на сроке 16 недель. Подъёмов артериального давления, наличия отеков и белка в моче за время гестации не было.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный.

T 36,3 °C PS 90 в мин ЧСС- 90 в мин А/Д 120/80 мм рт ст на обеих руках

Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объёме за счет беременной матки, ВДМ 38 см, ОЖ- 87 см; матка в нормотонусе, при пальпации безболезненна. Пальпация области послеоперационного рубца безболезненна на всем протяжении. Положение плода продольное, предлежит головка, над входом в малый таз. С/б плода ясное, ритмичное, до 140 уд/мин, определяется слева ниже пупка.

PV: Наружные половые органы развиты правильно. Влагалище нерожавшей. Шейка матки длиной до 4,0 см, отклонена кзади, плотная. Наружный зев закрыт. Предлежит головка плода, над входом в малый таз. Мыс не достижим. Экзостозов в малом тазу нет. Выделения светлые, слизистые.

Анализ крови: Hb-110 г/л, Eг- $3,85 \cdot 10^{12}$ /л, Tг- $185 \cdot 10^9$ /л, Le- $6,4 \cdot 10^9$ /л, время свертывания по Сухареву- 3' 50'' -4' 00''; анализ мочи- соломенная, прозрачная, белок отр, плоский эпителий- 2-3 п/зр, лейкоциты- 2-3 п/зр. В биохимическом анализе крови: общий белок- 61 г/л, глюкоза-4,4 ммоль/л, креатинин- 61 мкмоль/л, мочевины- 4,9 ммоль/л, общий билирубин- 20,5 мкмоль/л, прямой билирубин- 4,1 мкмоль/л, АЛат- 18,0 Ед/л, АСаТ- 16,0 ммоль/л, ЩФ- 140Ед/л. В коагулограмме: фибриноген-6,2 г/л, АЧТВ-30,4 сек, ПТИ-92%, МНО-0,97. Показатели тромбодинамики: V_i – 47,8 мкм/мин ; V - 25,0 мкм/мин; Tlag- 1,1 мин, D- 31054,0 отн.ед; CS- 1118,0 мкм, Tsp- 0 мин.

По данным УЗИ и доплерометрии – плод женского пола в головном предлежании, предполагаемым весом 3800,0гр. Плацента, количество околоплодных вод в пределах нормы. Послеоперационный рубец толщиной 3 мм на всем протяжении. По данным КТГ патологии не выявлено.

Диагноз: Беременность V, 38-39 недель. Несостоятельный рубец на матке. Хронический гастрит. Ремиссия. Миопия слабой степени. ОАГА. Крупный плод.

На 5 день после поступления в род дом проведено плановое оперативное родоразрешение путем лапаротомии по Пфанненштилю, кесарева сечения по Гусакову. Извлечена живая, доношенная девочка, весом 4000гр, по Апгар 8-9 баллов. Плацента размерами 20,0*20,0*3,5 см, без особенностей. Операция прошла без технических трудностей. Кровопотеря во время операции 700,0.

На 1 сутки после операции: фибриноген-6,5 г/л, АЧТВ- 31,0 сек, ПТИ-107,1%, МНО-1,0. По данным тромбодинамики: V_i – 47,1 мкм/мин ; V - 36,1 мкм/мин; T_{lag} - 1,4 мин, D - 27471,1 отн.ед; CS - 1181 мкм, T_{sp} - 0 мин.

Данные коагулограммы на 5 сутки после операции: фибриноген-5,6 г/л, АЧТВ-28,3 сек, ПТИ-92% , МНО-1,04. Данные тромбодинамики на 5 сутки после операции: V_i – 53,4 мкм/мин ; V - 32,86 мкм/мин; T_{lag} - 1,1 мин, D - 28017,0 отн.ед; CS - 1253,9 мкм, T_{sp} - 0 мин. Профилактика ВТЭО проводилась механическим путем (компрессионный трикотаж). В послеоперационном периоде получала антибактериальную терапию. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана на 5 сутки после операции домой вместе с новорожденным.

Таким образом, в данном клиническом примере, по данным коагулограммы, наблюдается увеличение фибриногена, что является физиологичным для 3 триместра (Чернуха Е. А., Кочиева С. К., Бибичева Т. В., 2007; Макацария А. Д. , Бицадзе В. О., Смирнова Л. М. и др. 2011; Hellgren M. ,2003). В остальных показателях коагулограммы изменений

обнаружено не было. По данным тромбодинамики наблюдаются явления гиперкоагуляции, с увеличением скорости образования сгустка, но без увеличения относительной плотности сгустка, его размера; отсутствуют спонтанные сгустки- явления гиперкоагуляции без увеличения собственного прокоагулянтного потенциала крови.

На первые сутки после операции в стандартной коагулограмме происходит увеличение уровня фибриногена, произошло некоторое снижение АЧТВ, но данные показатели находились в пределах нормальных значений. По данным тромбодинамики наблюдаются явления гиперкоагуляции, но без увеличения собственного прокоагулянтного потенциала крови.

На 5 сутки после операции по данным тромбодинамики сохраняется некоторое увеличение скорости и относительной плотности сгустка, но без явлений активации собственного прокоагулянтного потенциала.

Приведенные клинические примеры позволяют говорить о том, что тромбодинамика в большей степени отражает состояние коагуляционного звена системы гемостаза, чем показатели стандартной коагулограммы. Также хотелось бы отметить, что уровень фибриногена у беременных с преэклампсией ниже, чем у беременных без нее (Ramsay M.,2010; Siti Khadijah I., Higgins John R., 2011; Karlsson O., Sporrang T., Hillarp A., et al.,2012).

Обсуждение полученных результатов

Проведен ретроспективный анализ историй родов пациенток с преэклампсией, родоразрешенных методом кесарева сечения за 3 года по архиву родильного отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница №16». Получены следующие данные: всего в отделении проведено 4045 операций кесарева сечения (30,5% от общего числа родов), из них по поводу преэклампсии - 152 (3,7%). При этом данный показатель за 3 года увеличился с 3,3% до 4,3% (в 1,3 раза). Количество беременностей, осложненных преэклампсией составило 704 (5,3%), при этом, отмечается повышение его с 4,9% до 5,9% (в 1,2 раза). У 26% беременных диагностированы сопутствующие тромбофилии.

Всего от матерей с преэклампсией, родоразрешенных оперативным путем, родилось 152 ребенка, массой от 800,0 до 3000,0, соответствующей сроку беременности, с оценкой по шкале Апгар от 2 до 8 баллов. Новорожденным проведена терапия по поводу ишемическо-гипоксического поражения ЦНС, синдрома дыхательных расстройств; 85 из них переведены на второй этап лечения, 67 - выписаны домой с матерью. Перинатальная смертность составила 1,5%. Осложнения в послеоперационном периоде (гематома передней брюшной стенки, серома послеоперационной раны) - у родильниц составили 0,3%, данный показатель был стабилен. Всем родильницам с преэклампсией проводилась терапия НМГ в послеоперационном периоде. Случаев тромбоэмболических осложнений и материнской смертности не было. Таким образом, количество случаев преэклампсии за период с 2012-2014 гг увеличилось, процент оперативного родоразрешения при в связи с прогрессированием симптомов преэклампсии и изменением состояния плода тоже неуклонно растет.

В одномоментное когортное исследование (n=100) включены беременные с преэклампсией различной степени тяжести (n=50), родоразрешенные путем операции кесарева сечения- основная группа, и беременные, родоразрешенные оперативным путем по акушерским и экстрагенитальным показаниям (n=50)- группа сравнения. Они были однородны по критериям исключения, всем проведено исследование показателей тромбодинамики и коагулограммы на одинаковых сроках до и после операции. Общепринятое обследование (общеклинические анализы крови и мочи, исследование биохимических показателей крови, учет суточной потери белка, УЗИ, доплерометрия с исследованием маточного и пуповинного кровотока, кардиотокография) проведено всем 100 беременным.

Всего родилось 102 ребенка (2 двойни), оценка по шкале Апгар в основной группе была от 2 до 8, в группе сравнения - от 7 до 10 баллов. Осложнения в послеоперационном периоде встретились в основной группе в 1 случае (лактостаз), в группе сравнения- в 2 (серома послеоперационной раны, лактостаз). Все родильницы и новорожденные группы сравнения выписаны домой, 38 детей основной группы переведено на 2 этап лечения. Материнской и перинатальной смертности не было.

По данным одномоментного когортного исследования по результатам тромбодинамики для пациенток основной группы выявлена картина гиперкоагуляции: начальная скорость роста сгустка (V_i), в 1,08 раз выше, чем в группе сравнения. Скорость роста сгустка (V) в основной группе в 1,3 раза выше, чем в группе сравнения. Время задержки роста сгустка (T_{lag}) – время, которое проходит от момента контакта плазмы с активирующей поверхностью и до непосредственного начала роста сгустка и характеризует начальную фазу формирования сгустка, в основной группе в 1,1 раз выше, чем в группе сравнения. Относительная плотность сгустка (D) у пациенток с преэклампсией выше в 1,1 раз, размер сгустка – в 1,16 раз, чем в группе сравнения. Размер сгустка (CS) в основной группе был в 1,16 раз выше, чем в

группе сравнения. Кроме того, в образцах плазмы пациенток основной группы обнаружены спонтанные сгустки (Tsp), в отличие от группы сравнения.

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. Данный показатель имеет высокую отрицательную корреляцию с уровнем САД ($k = -0,86$, $p > 99\%$) (Рисунок 13).

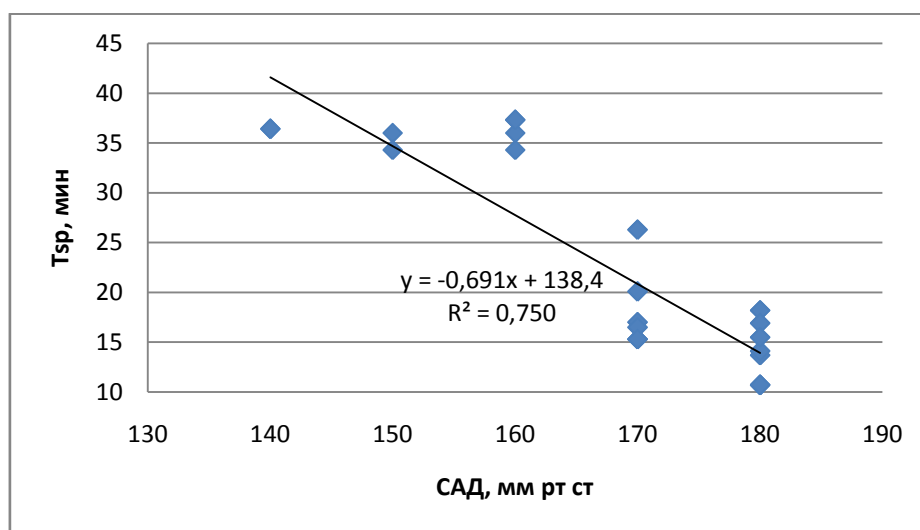


Рисунок 13 . Зависимость уровня Tsp от уровня САД

После оперативного вмешательства происходит увеличение начальной скорости роста сгустка (V_i) в основной группе в 1,06 раз, в группе сравнения в 1,09 раз, однако, несмотря на то, что в группе сравнения данный показатель увеличен в большее количество раз, начальная скорость роста сгустка в основной группе всё равно в 1,05 раз выше, чем в группе сравнения.

Скорость роста сгустка (V) после оперативного вмешательства также увеличивается в обеих группах – в основной в 1,6 раз, в группе сравнения – в 1,5 раза, но она по-прежнему в 1,4 раза больше в основной группе, чем в группе сравнения.

Время задержки роста сгустка (T_{lag}) в основной группе увеличивается в 1,2 раза, в группе сравнения в 1,06 раз, при этом, данный показатель в основной группе выше, чем в группе сравнения в 1,3 раза.

Относительная плотность сгустка (D) в основной группе уменьшилась на 10%, в группе сравнения наоборот увеличилась в 1,06 раз. Показатели в обеих группах стали практически равными друг другу, с уменьшением уровня достоверности. Размер сгустка (CS) после операции в основной группе увеличился в 1,04 раза, в группе сравнения в 1,09 раз, однако в основной группе данный показатель оставался выше в 1,1 раз, чем в группе сравнения. Спонтанных сгустков (T_{sp}) в группе сравнения не было вообще, в основной - время их появления ускорилось на 8%.

Таким образом, после оперативного вмешательства в обеих группах произошло увеличение начальной скорости роста сгустка (V_i) и скорости роста сгустка (V), причем данные показатели выше в основной группе; в основной группе уменьшилась относительная плотность сгустка (D), в группе сравнения она несколько увеличилась; произошло увеличение площади сгустка (CS), в основной группе уменьшилось время образования спонтанных сгустков (T_{sp}). Все это свидетельствует о том, что в основной группе на фоне явления ускорения времени образования сгустка после некоторой задержки активации данного процесса, сгусток по плотности не отличался от группы сравнения, однако возросла его площадь, при некотором увеличении собственного прокоагулянтного потенциала.

На 5 сутки после оперативного родоразрешения начальная скорость роста сгустка (V_i) снижается по сравнению с показателями после операции в обеих группах на 3%, однако в основной группе данный показатель в 1.05 раз

выше, чем в группе сравнения. По сравнению с предоперационными, данные показатели выше в 1,06 раз.

Скорость роста сгустка (V) в основной группе уменьшилась на 10%, в группе сравнения на 20%, однако показатели основной группы в 1,7 раз выше группы сравнения. По сравнению с предоперационным уровнем данного показателя, в основной группе он был выше в 1,5 раза, в группе сравнения в 1,1 раз.

Показатель задержки времени роста сгустка (Tlag) в основной группе остается без изменения, в группе сравнения снижается на 15%. В основной группе, по сравнению с предоперационным уровнем данного показателя он выше в 1,2 раза, в группе сравнения – ниже на 10%. В основной группе время задержки роста сгустка в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения.

Физические свойства сгустка изменились следующим образом: относительная плотность сгустка (D) возросла в 1,08 раз в основной группе, в группе сравнения уменьшилась на 10%. Однако данный показатель оставался больше в 1,1 раз в основной группе, чем в группе сравнения. По отношению к уровню данного показателя до операции, в основной группе он увеличился в 1,08 раз, в группе сравнения он практически соответствует уровню предоперационного.

Размер сгустка (CS) в основной группе увеличился в 1,06 раз, в группе сравнения – в 1,05 раз по сравнению с послеоперационными значениями через 6-12 часов после операции. В основной группе данный показатель в 1,1 раз выше, чем в группе сравнения. По отношению к предоперационному уровню показатель возрос в обеих группах в 1,1 раз. Показатель времени образования спонтанных сгустков (Tsp) не определяется в норме, и не обнаруживался в группе сравнения, в основной группе он увеличился в 1,13 раз по сравнению с послеоперационным значением, и в 1,05 по сравнению с предоперационным.

Таким образом, по данным тромбодинамики, на 5 сутки после оперативного родоразрешения у пациенток с преэклампсией происходит постепенное снижение скорости образования сгустков, увеличивается время активации данных реакций, возрастают и физические свойства сгустка, он становится плотнее и больше, кроме того, хотя и с тенденцией к нормализации, но определяются спонтанные сгустки. Из всего вышесказанного следует, что в сравнении с нормально протекающей беременностью, у пациенток с преэклампсией происходит более выраженный сдвиг в сторону гиперкоагуляции с изменением физических свойств сгустка - увеличением его относительной плотности и его площади, однако удлинение времени активации данного процесса, по-видимому, служит природным «защитным» антитромботическим механизмом в данном процессе. На фоне оперативного вмешательства, несмотря на увеличение кинетических характеристик, физические свойства сгустка, такие как относительная плотность и площадь примерно соответствуют друг другу в обеих группах, несмотря на более выраженную картину гиперкоагуляции в основной группе. На 5 сутки после оперативного родоразрешения происходит постепенная нормализация показателей, однако скорость роста (V) сгустка в основной группе в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения, и, выше нормальных значений в 1,8 раз. В это же время, в основной группе мы наблюдаем повышение физических свойств сгустка (относительной плотности в 1,08 раз, размера сгустка в 1,1 раз). Из этого следует, что при преэклампсии нормализация показателей происходит значительно медленнее, причем к 5 суткам вновь разница в физических характеристиках сгустка между группами становится очевидной.

Отдельное внимание хотелось бы уделить времени образования спонтанных сгустков. Как уже упоминалось выше, данный показатель отражает собственный прокоагулянтный потенциал крови. В группе сравнения данный показатель не обнаруживался ни в одной пробе плазмы

крови, что соответствует норме, в основной группе определялся во всех случаях, с уменьшением данного показателя через 6-12 часов после операции, и увеличением к 5 суткам после операции. Следует заметить, что чем ниже данный показатель, тем выше прокоагулянтный потенциал крови и наоборот. Из этого следует, что на фоне преэклампсии прокоагулянтный потенциал крови увеличен и снижается медленно. Хотелось бы заметить, что метод тромбодинамики отражает состояние только коагулянтного звена системы гемостаза, важного, но не единственного. По результатам данного исследования выявлена картина гиперкоагуляции, однако про состояние остальных звеньев системы гемостаза судить достоверно невозможно. Не совсем ясна природа появления спонтанных сгустков: являются ли они следствием увеличения количества микровезикул (в пользу данного факта может говорить выявленная нами высокая отрицательная корреляция данного показателя с уровнем САД, как следствие повреждения эндотелия на фоне высоких цифр САД выявлены более низкие показатели времени образования спонтанных сгустков), либо с персистирующей тромбинемией на фоне хронического ДВС-синдрома при преэклампсии (Набиуллина Р.М., Мустафин И. Г., Атауллаханов Ф. И. и др., 2015; Ataullakhanov F. I., Koltsova E. M., Balandina A. N. et al., 2016).

В стандартной коагулограмме показатели находились в пределах нормальных значений в обеих группах. До операции содержание фибриногена в основной группе было в 1,1 раз ниже, чем в группе сравнения. АЧТВ был в 1,05 раз, МНО в 1,02 раза выше, чем в основной группе (но достоверность данных результатов низкая, $p=0,6$). ПТИ в 1,03 раза выше в основной группе, чем в группе сравнения.

После оперативного родоразрешения показатели коагулограммы изменяются следующим образом: фибриноген в обеих группах возрос на 8 %, однако в группе сравнения он выше в 1,11 раз по сравнению с основной группой. Показатель АЧТВ в группе сравнения уменьшился на 3%, в

основной группе увеличился в 1,05 раз, но данные изменения не являются статистически значимыми. Показатель МНО возросли в основной группе в 1,03 раза, в группе сравнения в 1,12 раз, с увеличением уровня достоверности ($p < 0,05$), ПТИ в основной группе снизился на 6%, в группе сравнения на 7%, однако в основной группе данный показатель больше в 1,04 раз.

На 5 сутки после операции фибриноген в обеих группах снизился в 1,2 раза, однако в группе сравнения данный показатель выше в 1,12 раз. По сравнению с предоперационными значениями, данный показатель снизился на 10%. Показатель МНО на 5 сутки не имеют достоверной разницы ($p=0,08$). Показатель АЧТВ в основной группе снижался практически до уровня предоперационного, в группе сравнения возрастал до уровня предоперационного, данные результаты имеют высокий уровень достоверности ($p<0,05$). ПТИ возрос в основной группе в 1,01 раз, в группе сравнения в 1,03 раза. Разница между показателями обеих групп составляет 1,03 раз в сторону основной группы.

Таким образом, на наш взгляд, хотя все показатели коагулограммы оказались в пределах нормальных значений, наиболее информативными из них оказались фибриноген и ПТИ, которые на всех этапах исследования имели высокий уровень достоверности. Показатель АЧТВ имел достоверную разницу до операции и на 5 сутки после операции. Для картины стандартной коагулограммы у пациенток с преэклампсией характерно более низкое (в 1,1 раз) содержание фибриногена и более высокие показатели ПТИ (в 1,03 раза), чем в группе сравнения.

Более низкие показатели фибриногена в основной группе связаны на наш взгляд, с одной стороны, с активным потреблением данного фактора, с другой – с нарушением синтеза данного вещества при преэклампсии. Полученные результаты полностью соответствуют данным литературы (Ramsay M., 2010; Siti Khadijah I., Higgins John R., 2011; Karlsson O., Sporrang T., Hillarp A., et al., 2012).

Показатель ПТИ, как принято считать, отражает состояние так называемого «внешнего» пути свертывания крови. Поскольку, у пациенток с преэклампсией данный показатель выше, чем в группе сравнения, то данный факт говорит о наличии сдвига в сторону гиперкоагуляции в основной группе. АЧТВ принято рассматривать, как показатель, отражающий состояние «внешнего» пути свертывания. Данный показатель у пациенток с преэклампсией ниже до операции и на 5 сутки после операции, что говорит о сдвиге в сторону гиперкоагуляции. Здесь же следует отметить, что в последнее время систему коагуляционного гемостаза не разделяют на «внешние» и «внутренние» пути, а рассматривают как этапы одного процесса.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что тромбодинамика имеет гораздо большую чувствительность к явлениям гиперкоагуляции, кроме того, позволяет судить не только о кинетике протекающих реакций, но и о физических свойствах сгустка, таких как относительная плотность и его размер, что в свою очередь может быть полезным при назначении НМГ с лечебной и профилактической целью.

В стандартной коагулограмме наиболее чувствительными параметрами оказались ПТИ и фибриноген.

Нами произведен 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 V_i и АЧТВ, Tlag и МНО, относительной плотности сгустка и ПТИ, а также размером сгустка и АЧТВ. Во всех остальных случаях обнаружена низкая корреляционная зависимость.

Таким образом, стандартная коагулограмма и тромбодинамики не являются взаимозаменяемыми методами. Полученные данные

свидетельствуют следующее. В первые 12 часов после операции происходит активация коагуляционного звена системы гемостаза с активным потреблением факторов свертывания у родильниц обеих групп исследования. У родильниц группы сравнения нормализация данного процесса происходит к 5 суткам после операции; у родильниц основной группы, несмотря на применение профилактических доз НМГ, нормализация данного процесса не происходит, отмечается повышение скорости роста сгустка (V), размера сгустка (CS) и появление спонтанных сгустков (Tsp).

Нами проведено сравнения показателей тромбодинамики внутри основной группы (n=50), среди пациенток с умеренной (n=16) и тяжелой преэклампсией (n=34).

У беременных с тяжелой преэклампсией до оперативного родоразрешения скорость роста сгустка (V) выше в 1,09 раз ($p < 0,05$), и в 1,2 раза выше показателей беременных группы сравнения; относительная плотность сгустка (D) выше в 1,15 раз ($p < 0,05$), и в 1,02 раза выше показателей беременных группы сравнения; время образования спонтанных сгустков (Tsp) ниже на 28% ($p < 0,05$). Из этого следует, что у беременных с тяжелой преэклампсией наблюдаются более выраженные явления гиперкоагуляции, чем у беременных с умеренной преэклампсией, с увеличением скорости роста сгустка (V), то есть кинетики данного процесса, увеличением относительной плотности сгустка (D), т.е. изменения физических свойств сгустка, и образованием спонтанных сгустков (Tsp), т.е. увеличением собственного прокоагулянтного потенциала крови.

После оперативного родоразрешения через 6-12 часов статистически значимая разница у родильниц с тяжелой преэклампсией получена по следующим показателям тромбодинамики: скорость роста сгустка (V) выше в 1,25 раз ($p < 0,05$), и в 1,4 раза выше показателей пациенток группы сравнения; относительная плотность сгустка (D) выше в 1,1 раз ($p < 0,05$); время образования спонтанных сгустков (Tsp) ускорено 2 раза ($p < 0,05$). Таким

образом, на фоне оперативного родоразрешения у родильниц с тяжелой преэклампсией наблюдаются явления более выраженной гиперкоагуляции, чем у родильниц с умеренной преэклампсией. Изменения показателей тромбодинамики после операции по сравнению с дооперационными, на наш взгляд, напрямую связано с оперативным родоразрешением.

На 5 сутки после операции кесарева сечения у родильниц с тяжелой преэклампсией скорость роста сгустка (V) выше в 1,5 раза, чем у родильниц с умеренной преэклампсией ($p < 0,05$), и в 1,7 раз выше показателей родильниц группы сравнения; относительная плотность сгустка (D) выше в 1,14 раз ($p < 0,05$), чем у родильниц с умеренной преэклампсией, и в 1,16 раз выше показателей родильниц группы сравнения; время образования спонтанных сгустков (T_{sp}) ускорено на 41% ($p < 0,05$), чем у родильниц с умеренной преэклампсией; размер сгустка (CS) в 1,14 раз выше ($p < 0,05$), чем у родильниц с умеренной преэклампсией.

Таким образом, у родильниц с тяжелой преэклампсией на 5 сутки наблюдаются явления более выраженной гиперкоагуляции, чем у родильниц с умеренной преэклампсией, с увеличением скорости роста сгустка (V), то есть кинетики данного процесса, увеличением относительной плотности сгустка (D), размеров сгустка (CS), т.е. изменения физических свойств сгустка, и образованием спонтанных сгустков (T_{sp}), т.е. увеличением собственного прокоагулянтного потенциала крови. Показатели тромбодинамики у родильниц с умеренной преэклампсией отличались от показателей родильниц группы сравнения только по скорости роста сгустка (V), которая была в 1,1 раз выше, по относительной плотности сгустка (D), которая была выше в 1,1 раз, и по наличию образования спонтанных сгустков (T_{sp}). Показатель скорости задержки роста сгустка (T_{lag}) не отличался от нормальных показателей на всех этапах исследования в обеих группах.

Следовательно, у беременных с тяжелой преэклампсией наблюдаются явления наиболее выраженной гиперкоагуляции, с увеличением скорости

роста сгустка (V), увеличением относительной плотности сгустка (D), появлением спонтанных сгустков (Tsp). 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 незначительно отличаются от показателей рожениц группы сравнения, за исключением показателя времени образования спонтанных сгустков (Tsp), который 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 (Tsp)(чувствительность 99%, специфичность 99%).

На основании проведенного сравнения показателей тромбодинамики у беременных и рожениц 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).

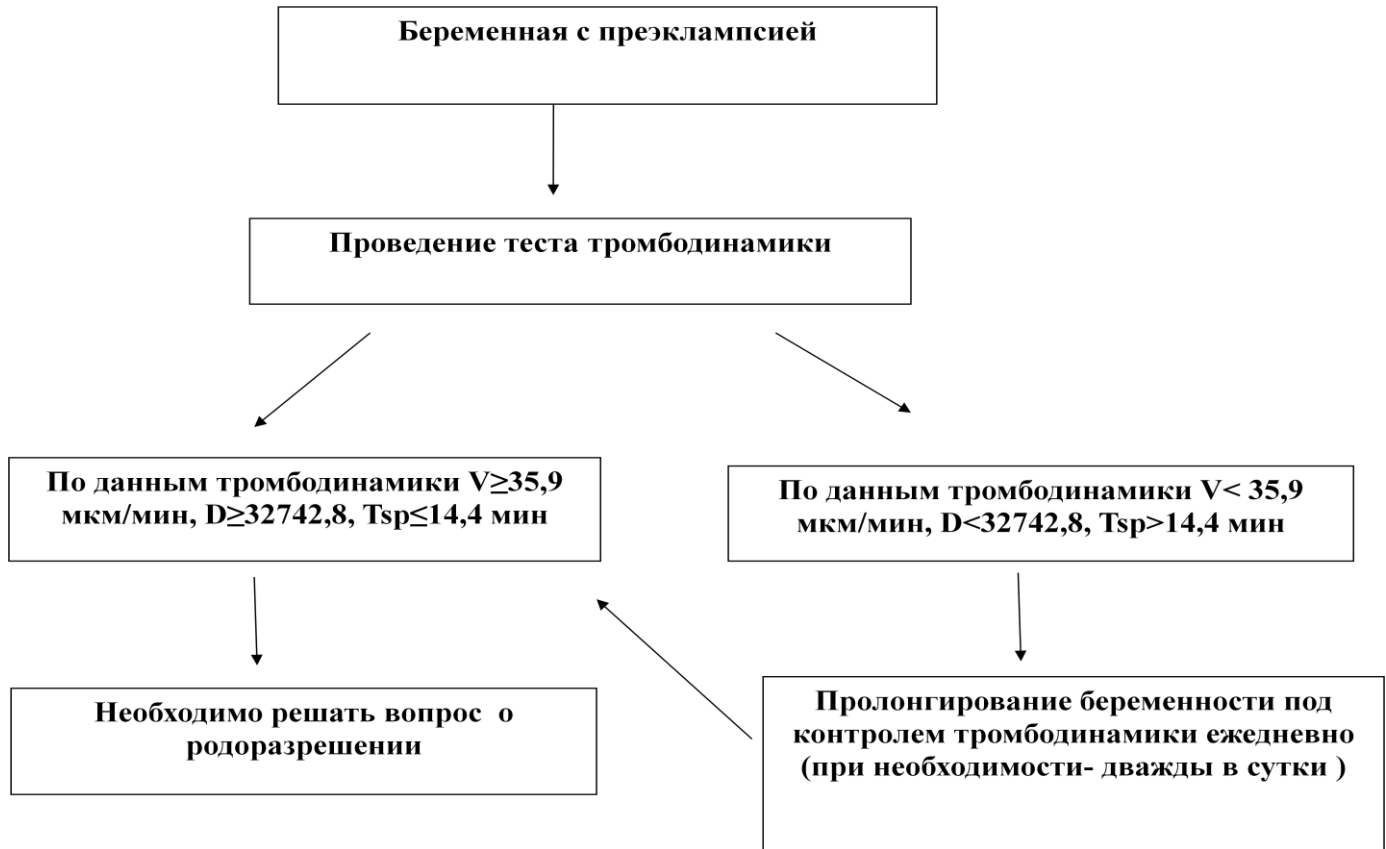


Схема 1 — Использование основных параметров тромбодинамики в качестве дополнительного критерия показаний к родоразрешению у беременных с преэклампсией

Проведенное сравнение показателей стандартной коагулограммы внутри основной группы у пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией достоверно значимой разницы не выявило.

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 СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АДФ	аденозиндифосфат
АРС	активированный протеин С
АТШ	антитромбин Ш
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВТЭО	венозные тромбоэмболические осложнения
КТГ	кардиотокография
МВ	микровезикулы
МНО	международное нормализованное отношение
НМГ	низкомолекулярные гепарины
ПВ	протромбиновое время
ПДФ	продукты деградации фибрина
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЭ	преэклампсия
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
САД	систолическое артериальное давление
СЗРП	синдром задержки роста плода
ТАП	тканевой активатор плазминогена
ТВ	тромбиновое время
ТФ	тканевой фактор
ТЭГ	тромбоэластография
УАП	урокиназный активатор плазминогена
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФВ	фактор Виллебранда
ФС	фосфатилдисерин
ЭМВ	эндотелиальные микровезикулы

СПИСОК ОСНОВНОЙ ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э. К. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии / Э. К. Айламазян, М. С. Зайнуллина, Н. Н. Петрищев // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 38–42.
2. Атауллаханов, Ф. И. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. II. Феноменологическая модель / Ф. И. Атауллаханов, Г. Т. Гурия, А. Ю. Сафрошкина // Биофизика. — 1994. — Т. 39, № 1. — С. 97–106.
3. Балуда, В. П. Предтромботическое состояние / В. П. Балуда, М. В. Балуда, А. П. Гольдберг и др. // Тромбоз и его профилактика. — М.–Амстердам: Зеркало-М, 1999.
4. Баринов, С. В. Принципы профилактики акушерских осложнений, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза / С.В. Баринов, И.В. Медяникова, Е.В. Рогова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2014. — № 2. — С. 77-82.
5. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. — М.: Ньюдиамед. — 2008. — 292 с.
6. Баркаган, З.С. Гемостаз: Руководство по гематологии / З. С. Баркаган; под ред. А. И. Воробьева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Ньюдиамед, 2005. — 280 с.
7. Белова Н. Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при физиологической беременности и беременности, осложненной гестозом / Н.Г. Белова, Л.А. Агаркова, В.В. Удут, В.А. Желев // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — Т. 25, № 4, Вып. 2. — С. 63-65.
8. Белова, Н. Г. Особенности взаимосвязи сосудисто-тромбоцитарного гемостаза матери и новорожденных детей при физиологической

- беременности и беременности, осложненной гестозом / Н. Г. Белова, Л. А. Агаркова, В. В. Удут, В.А. Желев.// Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 4, Т.10— С. 91-93.
9. Берковский А. Л. Проблемы стандартизации в коагулологии. Лабораторное сопровождение. / А. Л. Берковский, С. В. Бабенко, А. В. Суворов // — М.: Гематологический Научный Центр МЗ РФ. — 2015. — 45с.
- 10.Бокарев, И.Н. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови : методические рекомендации / И.Н. Бокарев, А.М. Доронина, Т.В. Козлова и др. // — 2-е изд. — Москва. —2011. — 15 с.
- 11.Борис, Д. А. Патогенетические аспекты преэклампсии / Д. А. Борис, Н. Е. Кан, В.Л. Тютюнник, П. А. Ховхаева // Акушерство и гинекология. — 2015. — №12.- С. 11- 15
- 12.Буланов, А. Ю. Опыт использования тромбоэластографии в практике специализированного отделения анестезиологии и реаниматологии / А. Ю. Буланов, Е. М. Шулутко, О. В. Щербакова и др. // Материалы V Всерос. конф. «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». — Москва, 3 – 5 февраля 2011. — С. 81
- 13.Бышевский, А. Ш. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной гипертензией и преэклампсией / А. Ш. Бышевский, В. А. Полякова, А. Ю. Рудзевич // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — № 4 (44). — С. 13–30.
- 14.Венцковский, Б.М. Поздние гестозы беременных / Б. М. Венцковский, А. А. Богомольца, А. А. Ходак // Здоровье Украины. – 2007. – № 7. – С.21–23.
- 15.Вереина, Н.К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности / Н.К. Вереина, С.П. Сеницын, В.С. Чулков// Клин. лаб. диагностика. — 2012. — №2. — С. 43–45.

16. Вереина, Н.К. Состояние гемостаза у женщин с хронической артериальной гипертензией в различные trimestры беременности / Н.К. Вереина, В.С. Чулков // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2011. — Т. 10. — №4 (40). — С. 28–33.
17. Волкова, Е. В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / Е. В. Волкова, Ю.В. Копылова // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2013. — № 7 (3). — С. 29-33.
18. Ворошилина, Е. С. Диапазоны нормальных значений для параметров стандартных коагулологических тестов и теста тромбодинамики при физиологической беременности на разных сроках гестации / Е. С. Ворошилина, Р. А. Овсепян, Е. Э. Плотко и др. // Вестник РГМУ. — 2015. — № 4. — С. 40-45.
19. Вуймо, Т. А. Анализ возможностей теста тромбодинамика при лабораторном контроле антикоагулянтной терапии / Т. А. Вуймо. — Москва, 2013. — 28 с.
20. Гаврилов, О. К. Теория системной регуляции агрегатного состояния крови / О. К. Гаврилов // Тер. арх. — 1982. — № 8. — С. 133—136.
21. Галстян, Г. М.. Интерпретация нарушений гемостаза и их коррекция / Г.М. Галстян. —ФГБУ Гематологический научный центр Министерства здравоохранения России.—М., 2012. — 25 с.
22. Гильманов, А. Ж. Д-димер: Что? Как? У кого? С какой целью? / А. Ж. Гильманов // Клинико-лабораторный консилиум. — 2009. — № 6 (31). — С. 38–46.
23. Гомзикова, М.О. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний / М.О. Гомзикова, Р.Ф. Гайфуллина, И.Г. Мустафин и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2013. — Т.8, № 1. — С. 6–11.

- 24.Гребенник, Т.К. Возможности прогнозирования преэклампсии / Т. К. Гребенник, С. В. Павлович // Акушерство и гинекология. — 2011. — №6. — С.17-21.
- 25.Грицан, А. И. Острый ДВС-синдром при критических состояниях в акушерско-гинекологической клинике / А. И.Грицан, А. П. Колесниченко, Г. В. Грицан. — СПб.: СпецЛит, 2008. — 110 с.
- 26.Джобаева, Э.М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии. / Э. М. Джобаева, К. Р. Некрасова, Д. П. Артизанова и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2013. — № 7 (1). — С. 45-53.
- 27.Долгов, В.В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство / В. В. Долгов, В. В. Меншиков. — Москва : Гэотар Медиа, 2012. — 1 т. — 928 с.
- 28.Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. — Москва, 2005. — 227 с.
- 29.Долгушина, В. Ф. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных / В.Ф. Долгушина, В.С. Чулков, Н.К. Вереина, С.П. Сеницын// Акушерство и гинекология. — 2013. — №10. — С. 33–39.
- 30.Долгушина, В. Ф. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии / В. Ф. Долгушина, Е. Г. Сяндюкова // Акушерство и гинекология. — 2015. — №2. — С.12-19.
- 31.Ержан, З.Е. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства. / З. Е. Ержан, Р. М. Раева, Г. Н. Мошколова и др. // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2013. — № 4 (1). — С. 25-29.

32. Заболотских, И. Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза : практическое руководство / И. Б. Заболотских, С. В. Синьков, С. А. Шапошников. — М.: Практик. медицина, 2007. — 193 с.
33. Зайнуллина, М.С. Тромбофилии в акушерской практике / М. С. Зайнуллина, Е. А. Корнюшина, М. Л. Степанян и др. — СПб.: Издательство Н-Л. — 2005. — 46 с.
34. Здравоохранение в России : Стат.сб. // Росстат. - М., - 2015. - 174 с.
35. Зефирова, Т. П. Физиологическая гемодилюция во втором триместре беременности и ее роль в перинатальных исходах / Т. П. Зефирова, И. Х. Сабирова, Р. С. Замалеева, М. Е. Железова // Практическая медицина. — 2016. — №1.(93) — С. 53—57.
36. Зиганшина М. М. Аутоантитела к антигенам эндотелия при преэклампсии / М. М. Зиганшина, Н. В. Шилова, Н. Р. Хасбиуллина и др. // Акушерство и гинекология. — 2016. — №3. С.24-31.
37. Зубаиров, Д. М. Актуальные вопросы современного акушерства: гестоз беременных – проблема и решения. Эндотелиальные микровезикулы – посредники межклеточных взаимодействий в сосудистом секторе / Д. М. Зубаиров, Л. Д. Зубаирова // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2011. — № 2. — С. 6–13.
38. Зубаиров, Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. — Казань: Фэн, 2007. — 364 с.
39. Зубаиров, Д. М. Современные доказательства концепции непрерывного свертывания крови в организме / Д. М. Зубаиров // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010. — № 1. — С. 17–21.
40. Зубаиров, Д.М. Микровезикулы в крови. Функции и их роль в тромбообразовании / Д. М. Зубаиров, Л. Д. Зубаирова. — Москва : ГОЭТАР Медиа, 2009.
41. Кахраманова, В. А., Функциональное состояние печени у женщин, перенесших гестоз / В. А. Кахраманова, А. М. Торчинов, И. В. Маев //

- Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 31–34.
42. Кирющенко, М. А. Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике / М. А. Кирющенко, П. А. Шмаков, Р. Г. Андамова, Е. В. Тамбовцева // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 1. — С. 101-106.
43. Кирющенко, М. А. Уровень Д-димера как один из основных показателей системы гемостаза при физиологической беременности и в раннем послеродовом периоде / М. А. Кирющенко, М. А. Тамбовцева, Е. В. Андамова // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2011. — № 2 (46). — С. 65–69.
44. Клименкова, В. Ф. Выявление тромбоопасности как раннего маркера гестоза методом низкочастотной пьезотромбоэластографии / В. Ф. Клименкова, Ю. А. Бочков, М. Н. Шписман и др. // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 8-2. — С. 330-333;
45. Князева, И. П. Роль маннозосвязывающего лектина в развитии преэклампсии / И. П. Князева, Т. В. Галина, В. Е. Радзинский, Л. М. Самоходская // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 42. — С. 29–32.
46. Козлов, А. А. Клиническая и лабораторная диагностика наиболее часто встречающихся нарушений гемостаза / А. А. Козлов, А. Л. Берковский, А. Л. Мелкумян и др. — Москва : Принт, 2013. — 44 с.
47. Котельников, Г. П. Система внедрения и реализации принципов доказательной медицины – необходимый и обязательный компонент повышения качества образования в условиях модернизации здравоохранения / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель // Медицинское образование и профессиональное развитие. — 2012. — №1 (7). — С. 43–50.

- 48.Красный, А. М., Окислительный стресс при преэклампсии и при нормальной беременности / А. М. Красный, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – №5. – С. 90-94.
- 49.Курочка, М. П. Анализ факторов риска преэклампсии и эклампсии в случаях материнских смертей / М. П. Курочка. // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2013. — № 2. — С. 230— 234.
- 50.Латышенко, К. П. Состояние и перспективы развития контактной низкочастотной кондуктометрии /К. П. Латышенко // *Вестник ТГТУ*. — 2012. — Т.12, №1. — С. 42-45.
- 51.Линева, О.И. Оксидативный стресс и гипергомоцистеинемия: профилактика гестационных осложнений // *Материалы XXII Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение и профилактика»*. — Москва, 2016. — С. 111— 112.
- 52.Липатов, И.С. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза /И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, М. А. Есартя // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2008. — Т.8, №2. — С. 30-36.
- 53.Макаров, О. В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недоста-точностью / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Е. Ю. Лысюк, Ю. В. Копылова // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2013. —№ 7(3). — С. 13-19.
- 54.Макаров, О. В., Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности / О. В. Макаров, Е. В.Волкова, Е. Ю.Лысюк и др. // *Акушерство и гинекология*. — 2014. — № 12.

- 55.Макаров, О.В. Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности / О.В. Макаров, С.Б. Керчелаева, Л.А. Озолия. — М.: Медицина, 2006. — 120 с.
- 56.Макацария, А. Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии : руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова и др. — М., 2008. — 152 с.
- 57.Макацария, А. Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике : руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Л. М. Смирнова и др. — М., 2011. — 1056 с.
- 58.Момот, А. П. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Д. Е. Белозёров и др. // Сибирский научный медицинский журнал. — 2014. — Т. 34, № 5. — С. 58–66.
- 59.Момот, А. П. Перспективные направления в диагностике и лечении критических нарушений гемостаза : Резюме доклада на заседании Президиума СО РАМН / А. П. Момот. — 27 января 2010 г.
- 60.Момот, А. П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А. П. Момот. // Российский журнал детской онкологии и гематологии. — 2015. — № 1. — С. 36— 48.
- 61.Момот, А. П. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения / А.П. Момот, И. В. Молчанова, Т. А. Батрак и др. // Проблемы репродукции. — 2015. — № 1. — С. 89–97.
- 62.Момот, А. П. Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, П. А. Кирющенков, Д. А. Трухина и др. // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 2. — С. 46–52.

63. Момот, А. П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко и др.; Под научн. ред. А. П. Момота. — Барнаул: Изд-во Алтайского государственного университета, 2011. — 138 с.
64. Момот, А. П. Фибринолитическая активность крови на разных сроках физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Л. П. Цывкина и др. // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. — 2014. — № 2. — С. 20–25.
65. Момот, А. П. Способность плазмы крови к образованию тромбина при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения / А. П. Момот, И. В. Молчанова, Н. А. Семенова и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2015. — №2(62). — С. 21-30.
66. Набиуллина Р. М. Опосредованное тромбином влияние микровезикул крови на кинетику образования, структуру и стабильность фибринового сгустка / Р.М. Набиуллина, И. Г., Мустафин, Ф. И. Атауллаханов и др. // Российский физиологический журнал. — 2015. — № 7. — С.812-821.
67. Набиуллина Р. М., Механизмы влияния микровезикул крови на формирование, структуру и устойчивость фибринового сгустка — 2014. : автореф. дис. канд.мед. наук : 14.03.03 / Набиуллина Роза Муллаяновна. — Казань, 2015. — 22 с.
68. Наместников, Ю. А. Тест генерации тромбина – интегральный показатель состояния системы свертывания крови / Ю. А. Наместников // Гематол. и трансфузиол. — 2010. — Т. 55, №2. — С. 32-39.
69. Нешина, Е. И. Система гемостаза / Е.И. Нешина, Р.Г. Скворцова, В.В. Кузьменко. —Иркутск, 2011. — 48 с.

- 70.Оганесян, Н. А. Рефрентные значения Д-димера у беременных и родильниц / Н. А. Оганесян, Л. С. Бут-Гусаим, С. В. Юркевич // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2011. — №3(47). — С. 55-65.
- 71.Пантелеев, М. А., Практическая коагулология / М. А. Пантелеев, С. А. Васильев, Е. И. Синауридзе, А. И. Воробьев, Ф. И. Атауллаханов; Под редакцией А.И. Воробьева. — Москва. — 2011. — 192 с.
- 72.Папаян, Л. П. Новое в представлении процесса свертывания крови / Л. П. Папаян // Трансфузиология. — 2004. — Т. 5, №3. — С. 7-22.
- 73.Петрищева, Н. Н., Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний: учебное пособие / Н. Н. Петрищева, Л. П. Папаян. — Гемостаз : СПб., 1999. — 115 с.
- 74.Погорелов, В. М. Тромбоцитарные параметры при нормально протекающей беременности и гестозе / В. М. Погорелов, Г. И. Козинец, И. О. Макаров и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2012. — № 6 (3). — С. 28-33.
- 75.Пшеничникова, Т.Б. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом / Т. Б. Пшеничникова, Е. Б. Передеряева, Е. В. Данина, З. К. Гадаева // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2013. — № 7 (4). — С. 35-43.
- 76.Радзинский, В. Е. Беременность и врожденные тромбофилии / В. Е. Радзинский, А. В. Соловьева // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2011. — № 3. — С. 18–23.
- 77.Радзинский, В. Е. Проблемы гестоза и подходы к их решению / В. Е. Радзинский, Т. В. Галина // Казанский медицинский журнал. — 2007. — № 2. — С. 114–117.
- 78.Рыжков, С.В. Клиническая значимость проведения тромбоэластографии в практике акушера-гинеколога / С. В. Рыжков, Е. И. Полонская, Е. В.Заболотняя и др. // Международный журнал

- прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — №12. — С. 98–101.
- 79.Савельева, Г.М. Гестоз в современном акушерстве / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С.50–53.
- 80.Салов, И. А. Дисфункция эндотелия как один из патогенетических факторов расстройства микроциркуляции при гестозе / И. А Салов, Т. Н. Глухова, Н. П. Чеснокова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2006. — № 6 (6). — С. 4-9.
- 81.Серебрянский И.И. Глобальные и локальные тесты системы гемостаза в диагностике гиперкоагуляционного синдрома/ И.И. Серебрянский // Справочник заведующего КДЛ. — 2012.— № 12.— С. 27-34.
- 82.Серов, В. Н. Критические состояния в акушерстве : руководство для врачей / В. Н. Серов, С. А. Маркин. — М., 2003. — 704 с.
- 83.Сидорова, И. С. Гестоз и материнская смертность / И. С. Сидорова, О. В. Зайратьянц, Н. А. Никитина // Акуш. и гин. — 2008. — № 2. — С. 13–15.
- 84.Сидорова, И. С. Роль плода в развитии преэклампсии / И. С. Сидорова, М. А. Курцер, Н. А. Никитина, А. А. Рзаева // Акушерство и гинекология. — 2012. — №5. — С. 23-28.
- 85.Сидорова, И. С. Современный взгляд на проблему преэклампсии: аргументы и факты / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 15. — С. 10-16.
- 86.Сидорова, И. С. Сравнительная оценка молекулярных и иммуногистохимических маркеров иммунного повреждения эндотелия сосудов у беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Н. А. Никитина, А. А. Рзаева // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2012. — № 6 (4). — С. 29-32.

- 87.Соколян, А. В. Динамика растворимых форм молекул клеточной адгезии при преэклампсии / А. В. Соколян, Г. Т. Сухих, М.М. Зиганшина и др. // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 2. — С. 42-48.
- 88.Сошитова, Н. П. Использование глобальных методов оценки состояния гемостаза при сепсисе / Н. П. Сошитова, М. А. Пантелеев, Ф. И. Атауллаханов // Проблемы клинической медицины. — 2012. — № 1. — С. 27–35.
- 89.Сошитова, Н. П. Выделение группы риска прогрессирования / рецидива у больных со спонтанным тромбозом глубоких вен нижних конечностей на терапии варфарином / Н. П. Сошитова, Ф. Ю. Верховоломова, И. Г. Манукян и др. // Моск. хир. журн. — 2013. — № 5(33). — С. 15–22.
- 90.Стрижаков, А. Н. Система гемостаза у беременных с гестозом и плацентарной недостаточностью / А. Н. Стрижаков, А. Д. Макацария, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 5–12
- 91.Стрижаков, А.Н. Системные нарушения гемодинамики при синдроме задержки роста плода как фактор риска гипоксически-ишемических поражений ЦНС и отклонений психомоторного развития детей / А. Н. Стрижаков, З. М. Мусаев, Т. Ф. Тимохина и др. // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 1. — С. 6-11.
- 92.Стрижаков, А.Н. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности / А. Н. Стрижаков, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2011. — Т. 10, №6. — С. 26-31.
- 93.Стрижаков, А.Н. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности // А. Н.

- Стрижаков, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 3. — С. 5-12.
94. Сухарева, Е. Г. Влияние эритроцитарных микровезикул на показатели тромбоэластограммы / Е.Г. Сухарева, Г.Я. Левин, В.Н. Крылов // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. — 2013. — № 4(1). — С. 135–138.
95. Сухих, Г. Т. Поиск воспроизводимых биомаркеров для диагностики преэклампсии / Г. Т. Сухих, Т. Ю. Вавина, М. Л. Алексеева и др. // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 2. — С. 10-17.
96. Сухих, Г.Т. Преэклампсия: руководство / Г.Т.Сухих, Л.Е. Мурашко. — М.: ГЕОТАР-медиа, 2010. — 576 с.
97. Сухих, Г.Т. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (Протокол) / Г. Т. Сухих, О. С. Филиппова, Т. Е. Белокриницкая и др. — М., 2015. — С. 20
98. Сухих, Г. Т., Федеральные клинические рекомендации. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия / Г. Т. Сухих, З. С. Ходжаева, О. С. Филиппов и др. — М., 2013. — 85с.
99. Сюдюкова, Е. Г. Показатели системы гемостаза и маркеры системного воспаления у беременных с преэклампсией / Е. Г. Сюдюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков и др. // Вестник ЮУрГУ : Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». — 2014. — Т.14, №1. — С. 88-95.
100. Тамбовцева, М. А. Оценка системы гемостаза с помощью ротационной тромбоэластометрии при физиологически протекающей беременности / М.А. Тамбовцева. — ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России : Москва, 2010.— 15с.

101. Тезиков, Ю.В. Становление лактации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, М. А. Есартя, В. В. Салов // Уральский медицинский журнал. — 2010. — №3. — С. 42-48.
102. Тезиков, Ю.В. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать-плод» / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, Г. В. Санталова и др. // Уральский медицинский журнал. — 2009. — Т.64, №10. — С. 121.
103. Тезиков, Ю.В. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // Медицинский альманах. — 2011. — №6. — С. 60-63.
104. Тезиков, Ю.В. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью / Ю. В. Тезиков, В. А. Мельников, И. С. Липатов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — №2. — С. 64-67.
105. Теплова, С. Н. Иммунный гомеостаз в динамике неосложненной беременности / С. Н. Теплова, В. Е. Радзинский, О. Ю. Севостьянова // Вестник Российского университета дружбы народов. — 2005. — № 4. — С. 39–43.
106. Тетелютина, Ф. К. Показатели обмена сиалосодержащих гликопротеинов у беременных женщин с плацентарной недостаточностью на фоне преэклампсии / Ф. К. Тетелютина, Е. П. Сахабутдинова // Современные проблемы науки и образования. —2015. —№6. — С. 105.
107. Тютрин, И. И. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств : методическое руководство / И. И. Тютрин, В. В. Удут, М. Н. Шписман. — Томск: Меднорд-Техника, 2013. — 67 с.

108. Тютрин, И. И. Новая технология оценки фармакодинамики антиагрегантов / И. И. Тютрин, В. Ф. Клименкова, В. В. Удут // Эксперим. клин. фармакология. — 2014. — № 2. — С. 21–25.
109. Тютрин, И. И., Функциональное состояние системы гемостаза беременных по данным «глобального» теста НПТЭГ / И. И. Тютрин, В. В. Удут, В. Ф. Клименкова // Патол. физиол. эксперим. терапия. — 2014. — № 2. — С. 16–20.
110. Фурман, Н.В. Значение определения уровня d-димера плазмы крови для диагностики тромбоэмболии легочной артерии / Н.В. Фурман, А.Р. Киселев, П.Я. Довгалецкий // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 60 (4). — С. 37-40.
111. Хадарцев, А. А. Особенности формирования механизмов адаптации у женщин с поздним гестозом / А. А. Хадарцев, В. Н. Морозов, Ю. В. Карасева и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2013. — № 7 (3). — С. 20-25.
112. Ходжаева, З. С. Клинико-anamнестические особенности, плацента и плацентарная площадка при ранней и поздней преэклампсии / З. С. Ходжаева, Р. Г. Шмаков, Е. А. Коган и др. // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 4. — С. 25-31.
113. Ходжаева, З. С. Плацентарное ложе и преэклампсия / З. С. Ходжаева, Е. А. Коган, А. Д. Сафонова и др. // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 12. — С.10-15.
114. Чернуха, Е. А. Нарушения в системе гемостаза в послеродовом периоде и их коррекция / Е. А. Чернуха, С. К. Кочиева, Т. В. Бибичева // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 1. — С. 16-21.
115. Шабалов, Н.П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного / Н. П. Шабалов // Педиатрия. — 2000. — № 3. — С. 84–91.

116. Шевлюкова, Т. П. Роль тромбоцитов в гемостазе / Т. П. Шевлюкова. — Тюмень: Вектор-Бук, 1999. — 95 с.
117. Шитикова, А. С. Тромбоцитарный гемостаз / А. С. Шитикова. — СПб. : ГМУ, 2000.
118. Шиффман, Ф. Дж. Патопфизиология крови / Ф. Дж. Шиффман; [Пер. с англ. под ред. Наточина Ю. В.] — М. : БИНОМ, 2009. — 448 с.
119. Шписман, М. Н. Реалии и перспективы инструментальной диагностики функционального состояния системы гемостаза в медицине критических состояний / М. Н. Шписман, И. И. Тютрин, В. В. Удут и др. // Бюллетень сибирской медицины. — 2009. — № 4 (2). — С. 189-194.
120. Шулутко, А. М. Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза: учеб. пособие. / А. М. Шулутко. — М., 2014. — 85 с.
121. Щербаковская, Э.А. Иммунологические механизмы прогрессирования гестоза / Э. А. Щербаковская // Тихоокеан. мед. журн. — 2006. — № 4. — С.47–50.
122. Юрченко, Л. Н. Системное воспаление и система гемостаза в акушерской патологии / Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев и др. — Екатеринбург, 2004. — 163 с.
123. Яковлев, Н.В. Микровезикуляция при физиологических родах и кесаревом сечении / Н.В.Яковлев, А. А. Хасанов, Л. Д. Зубаирова, Ф. А. Абдулхаев // Казанский медицинский журнал. — 2006. — № 3. — С.203-207.
124. Ящук, А.Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / А. Г. Ящук, А. В. Масленников, И. Р. Тимершина // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — Т.4. — С. 17–19.

125. Ящук, А.Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных на фоне недеференцированной дисплазии соединительной ткани / А. Г. Ящук, А. В. Масленников // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2016. — Т.67, №53 — С. 282–283.
126. Abbassi-Ghanavati, M. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians / M. Abbassi-Ghanavati, L. G. Greer, F. G. Cunningham // J Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 114, № 6. — P. 1326–1331.
127. Al-Jameila N. A Brief Overview of Preeclampsia / N. Al-Jameila, F. A. Khan, M. F. Khan, H. Tabassuma // J Clin Med Res. — 2014. — № 6(1). — P. 1-7
128. Baha M. Sibai Thrombophilia and Severe Preeclampsia: Time to Screen and Treat in Future Pregnancies? / Sibai M. Baha // J Hypertension — 2005. — Vol. 46.— P. 1252-1253
129. Bates, S. M. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American college of chest physicians evidence based clinical practice guidelines / S. M. Bates, I. A. Greer, I. Pabinger et al. // J Chest.— 2008.— Vol. 33.— P. 844–886.
130. Besser, M. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study / M. Besser, C. Baglin, R. Luddington et al. // J Thromb Haemost. — 2008. — № 6. — P. 1720–1725.
131. Brenner, B. Haemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // J Thrombosis Research. — 2004. — vol. 114, № 5-6. — P. 409–414.
132. Brill, E. D-Dimer testing in the diagnosis of acute venous thromboembolism / E. Brill, A. Lee // J. Thromb. Haemost.— 1999.— Vol. 82.— P. 688–694.

133. Brummel-Ziedins, K. Models for thrombin generation and risk of disease / K. Brummel-Ziedins // *J Thromb Haemost.*— 2013. — № 11. — P. 212–223.
134. Cantwell, R. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer / R. Cantwell, T. Clutton-Brock, G. Cooper et al. // *J of obstetrics and gynaecology.* —2011. — № 118. — P. 203–210.
135. Cerneca, F. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis / F. Cerneca, G. Ricci, R. Simeone et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1997. — Vol. 73, № 1. — P. 31–36.
136. Chan, W. S. D-Dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis / W. S Chan., A. Lee, F. Spencer et al. // *J. Thromb. Haemost.*— 2010.— Vol. 8.— P. 1004–1011.
137. Danforth, C. M. Defining the boundaries of normal thrombin generation: investigations into hemostasis / C. M. Danforth, T. Orfeo, S. J. Everse et al. // *J PLoS One.* — 2012. — № 7. — P. 202–215.
138. Dargaud, Y. Effect of standardization and normalization on imprecision / Y. Dargaud, E. Gray, C. Negrier et al. // *J Curr Opin Hematol.* — 2015. — № 9. — P. 8–15.
139. Dargaud, Y. Prospective assessment of thrombin generation test for dose monitoring of bypassing therapy in hemophilia patients with inhibitors undergoing elective surgery / Y. Dargaud, A. Lienhart, C. Negrier // *J Blood.* — 2010. — № 116. — P. 234–241.
140. Dargaud, Y. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognise the prothrombotic phenotype / Y. Dargaud, M.C. Trzeciak, J.C. Bordet, J. Ninet, C. Negrier // *J Thromb Haemost.* — 2006. — № 96. — P. 562–567.

141. Eichinger, S. D-Dimer Testing in Pregnancy / S. Eichinger // *J Pathophysiol. Haemost. Thromb.* — 2004.— Vol. 33.— P. 327–329.
142. Epiney, M., D-dimer levels during delivery and the postpartum / M. Epiney, F. Boehlen, M. Boulvain et al. // *J Thromb Haemost.* — 2005. — № 3. — P. 268–271.
143. Fauvel, J. P. Hypertension during pregnancy: Epidemiology, definition / J. P. Fauvel // *Presse Med.* – 2016. – № 45. – P. 48-49.
144. Foley, J.H. From principle to practice: bridging the gap in patient profiling / J. H. Foley, T. Orfeo, A. Undas et al. // *J PLoS One.* — 2013. — № 8. — P. 105–115.
145. Franchini, M. Haemostasis and pregnancy / M. Franchini // *J Thromb. Haemost.* — 2006. — Vol. 95, № 2. — P. 401–413.
146. Goswamia, D. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction / D. Goswamia, D. S. Tannetta, L. A. Magee et al. // *J Placenta.* — 2006. — vol. 27, № 1. — P. 56–61.
147. Gracheva, M. Conventional and new global haemostasis laboratory test reveal hypercoagulation in primary multiple myeloma patients. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis / M. Gracheva, E. Urnova, L. Mendeleeva et al. // *J Thromb Haemost.* —2013. — № 6. — P. 24–31.
148. Greer, I. A. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues // *J Lancet.* — 1999. — vol. 353, № 9160. — P. 1258–1265.
149. Hanmod, S. S. Neonatal Hemostatic Disorders: Issues and Challenges / S. S. Hanmod, R. Jesudas, R. Kulkarni, M. Chitlur // *Semin Thromb Hemost.* – 2016. – №5. – P. 48-49.
150. Hellgren, M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium / M. Hellgren // *Semin Thromb Hemost.* — 2003. — 29(2). — P. 125-130.

151. Hemker, H.C. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of the thrombin potential / H. C. Hemker, S. Wielders, H. Kessels, S. Beguin // *J Thromb Haemost.* — 1993. — № 70. — P. 617– 624.
152. Hemker, H.C. The thrombogram: monitoring thrombin generation in platelet-rich plasma / H. C. Hemker, P. L. Giesen, M. Ramjee et al. // *J Thromb Haemost.* — 2000. — № 83. — P. 589–591.
153. Holmes, V. A. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? / V.A. Holmes ., M. W. Wallace // *J Biochem. Soc. Trans.* — 2005. — Vol. 33 (Part 2). — P. 428–432.
154. Ibeh, N. Normal pregnancy and coagulation profile: from the first through the third trimester / N. Ibeh, C.E. Okocha, C.J. Aneke et al. // *Niger J Med.* — 2015. — 24(1). — P. 54-57.
155. Jurk, K. Platelet granules - secretory and secretive / K. Jurk // *Hamostaseologie.* – 2016. –P. 48-49.
156. Karlsson, O. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy / O. Karlsson, T. Sporrang, A. Hillarp et al. // *Anesth Analg.* — 2012. — 115 (4). — P. 890-898.
157. Kathleen, E. Global Assays of Hemostasis / E. Kathleen, K. Brummel-Ziedins, S. Alisa Wolberg // *J Curr Opin Hematol.* — 2014. —№ 21(5). — P.395–403
158. Kline, J.A. D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed / J. A. Kline, G. W. Williams, J. Hernandez-Nino // *J Clin. Chem.* — 2005. — Vol. 51, № 5. — P. 825–829.
159. Koh, S.C.L., Coagulation and fibrinolysis in viable mid-trimester pregnancies of normal, intrauterine growth retardation, chromosomal anomalies and hydrops fetalis and their eventual obstetric outcome / S.C. L.

- Koh, C. Anandakumar, A. Biswas // *J. Perinat. Med.* — 1999. — Vol. 27, № 6. — P. 458–464.
160. Kohli, S. Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia through inflammasome activation in embryonic trophoblast / S. Kohli, S. Ranjan, J. Hoffmann et al. // *Blood.* — 2016. — №18. — P. 2153–2164.
161. Krikun, G. Thrombin activation of endometrial endothelial cells: a possible role in intrauterine growth restriction / G. Krikun, S. T. J. Huang, F. Schatz et al. // *J Thrombosis and Haemostasis.* — 2007. — vol. 97, №. 2. — P. 245–253.
162. Krikun, G. Tissue factor and the endometrium: from physiology to pathology / G. Krikun, C. J. Lockwood, M. J. Paidas // *J Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 124, № 4. — P. 393–396.
163. Lattová, V. Preeclampsia and thrombin generation test / V. Lattová, M. Procházková, J. Procházková et al. // *J Čes. Gynek.* — 2013. — № 78. — P. 466–472.
164. Lavee O., Update on inherited disorders of haemostasis and pregnancy / O. Lavee, G. Kidson-Gerber // *Obstet Med.* — 2016. — № 9(2) — P. 64–72.
165. Lindoff, C. Plasminogen activator of urokinase type and its inhibitor of placental type in hypertensive pregnancies and intrauterine growth retardation: possible markers of placental function / C. Lindoff, B. Astedt // *J. Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 171, № 1. — P. 60–64.
166. Lockwood, C. J. Progestin and thrombin regulate tissue factor expression in human term decidual cells / C. J. Lockwood, W. Murk, U. A. Kayisli et al. // *J Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, № 6. — P. 2164–2170.
167. Macfarlane, R. G. Thrombin generation test; the application in haemophilia and thrombocytopenia / R. G. Macfarlane, R. Biggs // *J Clin Pathol.* — 1973. — № 6. — P. 3–8.

168. McVey, J. H. Tissue Factor pathway / J. H. McVey // *J Baill. Clin. Haematol.* — 1999.— Vol. 12, № 3.— P. 361–372.
169. Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals : World health statistics 2016 // World Health Organization. – 2016, – P. 44.
170. Morikawa, M. Changes in D-dimer levels after cesarean section in women with singleton and twin pregnancies / M. Morikawa, T. Yamada, R. Akaishi et al. // *J Thromb Res.* — 2011. — № 9. — P. 59–66.
171. Norwitz Errol R. Acute Complications of Preeclampsia / Errol R. Norwitz, Chaur-Dong Hsu, John T. Repke // *J Clinical obstetrics and gynecology.* — 2002. — Vol. 45, № 2. — P. 308–329.
172. O’Riordan, M. N. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy / M. N. O’Riordan // *J Best Practice Res. Clin. Obstet. Gyn.*— 2003.— Vol. 17, № 3.— P. 385–396.
173. Pabinger, I. Preeclampsia and fetal loss in women with a history of venous thromboembolism / I. Pabinger, H. Grafenhofer, A. Kaider et al. // *J Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* — 2001. — vol.21, № 5. — P. 874–879.
174. Pantelev Mikhail A. Global/integral assays in hemostasis diagnostics: promises, successes, problems and prospects // Mikhail A Pantelev, Hendrik Coenraad Hemker // *J Thrombosis Journal.* — 2015. — № 13. — P. 51-60.
175. Poletaev, A., A global hemostasis assays in laboratory monitoring of low molecular weight heparin treatment in patients after surgery. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis / A. Poletaev, A. Balandina, S. Rabotinskiy et al. // *J Thromb Haemost.* — 2013. — № 11. — P. 36–42.
176. Potapova, I.A. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonic acid azolides / I.A.Potapova, P.P. Purygin, Z.P.Belousova, et all. //

- Pharmaceutical Chemistry Journal. — 2001. — T. 35, №11. — P. 588-590.
177. Qaseem, A. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: A clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians / A. Qaseem, V. Snow, P. Barry et al. // *J Ann. Intern. Med.* — 2007.— Vol. 146.— P. 454–458.
178. Ramsay, M. Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium / M. Ramsay // *J New York Cambridge University Press.* — 2010. — № 7. — P. 3–12.
179. Saleh, Y. Expression Of Urokinase Plasminogen Activator, Its Receptor And Plasminogen Activator Inhibitor In The Plasma Of Pathological Pregnancy Women / Y. Saleh, M. Pawelec, M. Siewiński et al. // *J. Gynecol. Obstet.* — 2004. — Vol. 5, № 1. — P. 124–132.
180. Serebriyskiy, I. Time-and space-resolved imaging of coagulation as a method for monitoring the effectiveness of LMWH therapy after total hip replacement. Abstracts of the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis / I. Serebriyskiy, I. Taranenko, T. Vuimo et al. // *J Thromb Haemost.* — 2013. — № 11. — P. 88–94.
181. Shamshirsaz, Amir A. Preeclampsia, Hypoxia, Thrombosis, and Inflammation // Amir A. Shamshirsaz, Michael Paidas, Graciela Krikun // *Journal of Pregnancy.* — 2012. — № 5. — P. 44–48.
182. Siti Khadijah, I. Hemostasis in Pre-Eclampsia / I. iti Khadijah, John R. Higgins // *J Semin Thromb Hemost.* — 2011. — № 37(2). — P. 111-117.
183. Soshitova, N. P. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics / N. P. Soshitova, S. S. Karamzin, A. N. Balandina et al. // *J Blood Coagul Fibrinolysis.* —2012. — № 23 (6). — P. 498–507.

184. Szecsi, P. B. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P. B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnbard et al. // *J Thromb. Haemost.* — 2010. — Vol. 103, № 4. — P. 718–727.
185. Tallarek, A. C. Preeclampsia – Aetiology, Current Diagnostics and Clinical Management, New Therapy Options and Future Perspectives / A. C. Tallarek, B. Huppertz, H. Stepan et al. // *J Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* — 2012. — № 7. — P. 1107–1116.
186. Tripodi, A. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism / A. Tripodi, C. Legnani, V. Chantarangkul et al. // *J Thromb Haemost.* — 2008. — № 6. — P. 1327–1333.
187. Tyutrin, I. I. The functional status of pregnant women hemostasis according to the "global" low-frequency piezothromboelastography test / I.I. Tyutrin, V.V. Ududt, V.F. Klimenkova // *Patol Fiziol Eksp.* — 2014. — Vol.2. — P.61-67.
188. Uchikova, E.H. Changes in haemostasis during normal pregnancy / E. H. Uchikova, I. I. Ledjev // *J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2005. — Vol. 119. — P. 185–188.
189. Umesawa, M. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis / M. Umesawa, G. Kobash // *Hypertens Res.* – 2016. – № 29. – P. 48-49.
190. Yun, S. H. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers / S. H. Yun, E. H. Sim, R. Y. Goh, J. I. Park, J. Y. Han // *Biomed Res Int.* – 2016. – P. 48-49.
191. Zhu, S. Dynamics of thrombin generation and flux from clots during whole human blood flow over collagen/tissue factor surfaces / S. Zhu, Y. Lu, T. R. Sinno, S. L. Diamond // *J Biol Chem.* – 2016. – Vol. 291– P. 23027– 23035

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Современное представление о системе гемостаза.....	16
2. Рисунок 2 – Принцип работы аппарата лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т2».....	51
3. Рисунок 3 – Динамика изменения начальной скорости роста сгустка (V_i) в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках.....	67
4. Рисунок 4 – Динамика изменения скорости роста сгустка (V) в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках.....	69
5. Рисунок 5 – Динамика изменения показателя времени задержки роста сгустка (T_{lag}) в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках.....	70
6. Рисунок 6 – Динамика изменений плотности сгустка (D) в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках.....	72
7. Рисунок 7 – Динамика изменения размера сгустка (CS) в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках.....	73
8. Рисунок 8 – Динамика изменения показателя образования спонтанных сгустков (T_{sp}) у пациенток основной группы в 3 временных точках.....	74
9. Рисунок 9 – Динамика изменения содержания фибриногена в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках.....	76
10. Рисунок 10 – Динамика изменения АЧТВ в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках.....	77
11. Рисунок 11 – Динамика изменения МНО в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках.....	78
12. Рисунок 12 – Динамика изменения ПТИ в основной группе и группе сравнения в 3 временных точках.....	80
13. Рисунок 13 . Зависимость уровня T_{sp} от уровня САД.....	96

14. Схема 1. Использование основных параметров тромбодинамики в качестве дополнительного критерия показаний к родоразрешению у беременных с преэклампсией.....	106
--	-----