

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М. ГОРЬКОГО

САЛЕХ ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА

УДК. 618.3 – 06: 616.151.5 – 084

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У
ВАГІТНИХ ТА ПОРОДІЛЬ З ТЯЖКОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Донецьк – 2014

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук,
професор **Тарабрін Олег Олександрович**,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри
анестезіології, інтенсивної терапії з
післядипломною підготовкою.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Ткаченко Руслан Опанасович,
Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри
акушерства, гінекології та репродуктології.

доктор медичних наук, професор
Шано Валентина Петрівна, Донецький
національний медичний університет
ім. М.Горького МОЗ України професор кафедри
анестезіології, інтенсивної терапії, медицини
невідкладних станів та кардіохірургії ННПО; зав.
відділом анестезіології, інтенсивної терапії та
реанімації Інституту невідкладної та відновної
хірургії імені В.К. Гусака НАМН України;

Захист відбудеться «24» червня 2014 р. о 10 - 00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.11.600.04 у Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України (83003, м. Донецьк, проспект Ілліча, 16)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України (83003, м. Донецьк, проспект Ілліча, 16)

Автореферат розісланий «23» травня 2014 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор



О.М. Нестеренко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальність обраної теми полягає у тому, що від ускладнень пов'язаних з вагітністю помирає 800 жінок щодня. У структурі материнської смертності, згідно із світовими даними, лідирують тромбоемболія, акушерські кровотечі, емболія навколоплідними водами, екстрагенітальна патологія, прееклампсія, септичні ускладнення та причини пов'язані з анестезіологією. За даними МОЗ України прееклампсія у 2012 та 2013 роках займала 5 місце в структурі материнської смертності й склала у 2012 – 3,1%, а в 2013 – 8,6%.

Провокуючих факторів розвитку прееклампсії багато, серед них екстрагенітальна патологія є ведучою (В.Н.Серов, 2011). Останнім часом зросла кількість вагітних з тяжкою прееклампсією на тлі екстрагенітальної патології, що призвело до розширення показань до оперативного розродження шляхом кесаревого розтину, що підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень у 10-15 разів (О.М.Клігуненко, 2010).

Відсутність на сьогоднішній день надійних та високоінформативних діагностичних критеріїв тромбонебезпеки, складність адекватної комплексної профілактики та корекції порушень у системі гемостазу під час вагітності (А.Д.Макацарія, 2008), висока смертність від тромботичних ускладнень робить своєчасну діагностику та корекцію порушень у системі гемостазу однією з найважливіших задач акушерів та анестезіологів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Одеського національного медичного університету «Удосконалення методів анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії при хірургічних втручаннях та критичних станах» (№ держреєстрації 0108U010375, шифр 445/09-13). Здобувач є співвиконавцем даної теми.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування тромботичних ускладнень у вагітних та породіль з тяжкою прееклампсією шляхом призначення антикоагулянту та дезагреганту у перинатальному періоді на основі виявлення тромбонебезпечності.

Для досягнення мети були висунуті наступні **завдання:**

1. Дослідити стан судинно-тромбоцитарної, коагуляційної ланок гемостазу при фізіологічній вагітності та у вагітних з тяжкою прееклампсією за допомогою методу низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НВПГ).
2. Уточнити характер змін, які відбуваються у ретикулоендотеліальній системі при тяжкій прееклампсії, оцінити їх роль у механізмі розвитку тромбозу.
3. Розглянути можливість використання функціональної проби з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки для діагностики тромбонебезпечності у вагітних з тяжкою прееклампсією.

4. Розробити алгоритм медикаментозної корекції порушень у системі гемостазу при тяжкій преєклампсії, провести комплексну оцінку ефективності.

5. Визначити місце спинальної анестезії в комплексі профілактики тромботичних ускладнень у вагітних з тяжкою преєклампсією на етапі розродження.

Об'єкт дослідження: система гемостазу та ретикулоендотеліальна система у вагітних та породіль з тяжкою преєклампсією.

Предмет дослідження: зміни в системі гемостазу та в ретикулоендотеліальній системі у вагітних з тяжкою преєклампсією.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні та інструментальні, у тому числі метод низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НВПГ), підрахунок кількості десквамованих ендотеліоцитів за модифікованим методом Я. Хладовека, підрахунок моноцитограми за методом О.П. Григорової, спрямованих на визначення порушень у системі гемостазу, які відбуваються при тяжкій преєклампсії; статистичний аналіз.

Наукова новизна. Доповнені наукові дані щодо «фізіологічної» гіперкоагуляції під час вагітності статистично значимим підвищенням ($p < 0,05$) показників гемовіскозиметрії, які характеризують коагуляційну ланку згортання крові: константи тромбінової активності (КТА), інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД), інтенсивності тотального згортання (ІТЗ) більш, ніж на 45% на відміну від невагітних жінок.

Доповнені наукові дані стосовно ендотеліальної дисфункції статистично значимим ($p < 0,05$) збільшенням кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів на $75 \pm 2,8\%$ у вагітних з тяжкою преєклампсією у порівнянні з фізіологічною гестацією.

Вперше виявлено зсув моноцитарної формули вліво, що проявляється статистично значимим ($p < 0,05$) збільшенням молодих форм моноцитів (промоноцитів) більш, ніж на 20% у вагітних з тяжкою преєклампсією на відміну від фізіологічної гестації.

Доповнені наукові дані щодо встановлення тромбонебезпеки шляхом виявлення декомпенсованого типу відповіді системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК), що супроводжується статистично значимим ($p < 0,05$) підвищенням усіх показників гемовіскозиметрії у порівнянні з початковим станом у вагітних з тяжкою преєклампсією.

Доповнені наукові дані щодо поєднаних порушень у судинно-тромбоцитарній та коагуляційній ланках згортання крові у вагітних з тяжкою преєклампсією, що є показанням до комплексного застосування дезагрегантів та антикоагулянтів в антенатальному періоді, результатом чого стало статистично значиме ($p < 0,05$) зниження показників ІКК, КТА, та ІКД не менш, ніж на 20%.

Практичне значення отриманих результатів. В результаті проведених досліджень уточнено механізм змін в системі згортання крові, який проявляється в активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у вагітних з тяжкою преєклампсією.

Встановлено характер порушень в ретикулоендотеліальній системі у вигляді статистично значимому ($p < 0,05$) підвищенні кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів в початковій і вираженій стадіях апоптозу та зсуву моноцитарної формули вліво у вагітних з тяжкою прееклампсією.

Розроблено алгоритм профілактичного лікування тромботичних ускладнень на основі уточненого механізму порушень у системі гемостазу та виявленого декомпенсованого типу відповіді системи згортання крові на пробу з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки у вагітних з тяжкою прееклампсією.

Методи діагностики порушень у системі гемостазу та виявлення тромбонебезпечності у вагітних з тяжкою прееклампсією (НВПГ та проби з дворазовою гіпоксією верхньої кінцівки) а також алгоритм комплексної корекції виявлених порушень впроваджені у лікувальну практику родопомічних закладів міста Одеси та Одеської області: жіноча консультація № 14, Одеський обласний перинатальний центр, районна лікарня міста Белгород – Дністровський, районна лікарня міста Овідіополь. Отримані дані використовуються у навчальному процесі кафедри анестезіології, інтенсивної терапії з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником професором О.О. Тарабріним були розроблені концепція та дизайн дослідження. Здобувач самостійно виконала огляд літератури, написання статей, проводила дослідження системи гемостазу методом НВПГ, статистичну обробку, лікування вагітних з тяжкою прееклампсією, анестезіологічне забезпечення у даній категорії жінок, сформулювала висновки та практичні рекомендації. Брала участь у консилиумах і клінічних розборах.

Спільно з лікарем - патологоанатомом вищої категорії Суворовського ПАТ Одеського обласного патологоанатомічного бюро Є.А. Гарматіною були досліджені фрагменти плацент породіль з тяжкою прееклампсією.

На базі промислової та екологічної лабораторії Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту спільно з науковим співробітником лабораторії ПЕТ Є.А. Потаповим провела дослідження з вивчення функціонального стану ендотеліальної системи організму за кількістю десквамованих ендотеліальних клітин згідно модифікованому методу Я. Хладовека і моноцитограми за О.Г. Григоровою.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи та результати дослідження були повідомлені та обговорені на засіданнях Одеського науково - практичного товариства гемостазіологів, анестезіологів та реаніматологів (2012, 2013 рр.), Першому міждисциплінарному симпозиумі анестезіологів та акушерів - гінекологів з міжнародною участю «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії в акушерстві та гінекології» (Одеса, 23 - 25 травня 2013). Апробація дисертації відбулася на засіданні кафедри анестезіології, інтенсивної терапії ОНМУ (протокол № 1 від 29 серпня 2013 року), спільному засіданні університетської проблемної комісії

«Хірургічні спеціальності» з кафедрами хірургії №1 хірургії №2, анестезіології, інтенсивної терапії з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету (протокол №4/13 від 19.11.2013).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, у тому числі 3 статті у виданнях, які входять до затвердженого МОН України переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт; 3 статті в англomовному польському журналі «Journal of Health Sciences», який входить до міжнародних наукометричних онлайн-баз даних: Index Copernicus, Universal Impact Factor, Russian Sciences Index та Polish Scholarly Bibliography та 2 статті в журналах з матеріалами конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 138 сторінках друкованого тексту. Вона складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій. Текст дисертації ілюстрований 17 таблицями і 19 малюнками. Список літератури містить 192 джерела (з них 140 кирилицею й 52 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Обстеження пацієнток проводилось на базі Одеського обласного перинатального центру протягом 2010 – 2012 р. та жіночої консультації №14 м. Одеси. За цей період було обстежено 30 жінок – добровольців дитородного віку (група 0), 50 пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності у строку гестації 28 – 39 тижнів (контрольна група) та 99 вагітних з тяжкою прееклампсією у строку гестації 28 – 39 тижнів, які були розподілені на три групи в залежності від проведеного профілактичного лікування. Критеріями виключення були: відмова жінки від дослідження, алергічні реакції в анамнезі, психічні захворювання, спадкові або набуті порушення у системі згортання крові, вроджені або набуті вади серця, серцево-судинна або серцево-легенева недостатність у стадії декомпенсації, тяжкі форми цукрового діабету, ниркова або печінкова недостатність, що передувала вагітності.

Усі пацієнтки були обстежені лабораторно: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (рівень аланін- і аспартаттрансфераз, білірубину, глюкози й білка в плазмі), коагулограма (протромбіновий індекс, час рекальцифікації, фібриноген, активований частковий тромбoplastиновий час). Здійснювався запис електрокардіограми (ЕКГ), ультразвукова діагностика (УЗД). Система гемостазу була досліджена за допомогою методу НВПГ на момент поступлення, після проби з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки, під час проведення профілактичного лікування, на тлі симпатичного блоку, в кінці першої та третьої післяопераційних діб. Ретикулоендотеліальна система була досліджена шляхом підрахунку моноцитограми за О.П. Григоровою (1958)

та визначення кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів за модифікованим методом Я. Хладовека. Було проведено гістологічне дослідження плацент породіль з тяжкою преєклампсією.

Усі вагітні з тяжкою преєклампсією були розділені на три групи в залежності від проведеного профілактичного лікування: 1 група – (n =29) вагітні з тяжкою преєклампсією, яким не проводилось профілактична корекція порушень у системі гемостазу у допологовому періоді; 2 група – (n = 31) вагітні з тяжкою преєклампсією, яким проводилось профілактична корекція порушень у системі гемостазу у допологовому періоді беміпарином у дозі 2500 МО на добу; 3 група - (n =39) вагітні з тяжкою преєклампсією, яким проводилось профілактична корекція порушень у системі гемостазу у допологовому періоді беміпарином у дозі 2500 МО на добу та препаратом ацетилсаліцилової кислоти (75 мг) та магнієм гідроксидом (15,2 мг) у дозирівці 1 таблетка на добу.

Усі вагітні з тяжкою преєклампсією були розроджені шляхом операції кесаревого розтину під спинальною анестезією. У післяопераційному періоді профілактика тромботичним ускладнень проводилась шляхом призначення беміпарину у дозирівці 2500 МО 1 раз на добу.

Статистична обробка даних. Статистична обробка включала аналіз отриманих даних із застосуванням пакетів програм «MedStat» та «Microsoft Excel». Кількісні ознаки у роботі представлені значеннями середнього арифметичного (M) та стандартної похибки середнього (m). Після підрахунку описових статистичних параметрів в кожній виборці проводили перевірку характеру розподілу ознак за допомогою критерію Шапіро – Уїлкі (W), при нормальному розподіленні у виборці однотипних ознак та при рівності генеральних дисперсій в зрівнювальних виборках для їх порівняння застосовували двохвиборчий критерій Ст'юдента. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час проведення дослідження в контрольній групі вагітних з фізіологічним перебігом гестації не виявлено статистично значимих змін ($p > 0,05$) показників, що характеризують судинно-тромбоцитарну фазу коагуляції, а саме: часу контактної фази коагуляції (Т1) та інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК). Проте відзначено статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення значень показників, які відображають стан коагуляційної фази гемокоагуляції у вагітних контрольної групи, над відміну від невагітних пацієнток групи 0 (рис.1).

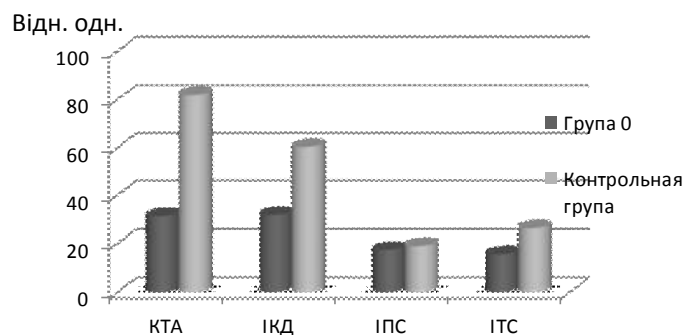


Рис. 1 Результат порівняння показників КТА, ІКД, ІПС, ІТС між групами

Причому показники, які характеризують інтенсивність процесу протеолізу та коагуляції (константа тромбінової активності (КТА) та інтенсивність коагуляційного драйву (КД)) були підвищені значно більше ніж ті, які характеризують щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку (інтенсивність полімеризації згустку (ПЗ) та інтенсивність тотального згортання крові (ТЗ)).

Результати досліджень стану ретикулоендотеліальної системи виявили статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у вагітних контрольної групи (4046 ± 28 клітин в 1 мл плазми) на відміну від невагітних групи 0 (1695 ± 29 клітин в 1 мл плазми). Але після проведення функціональної проби з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки не відбулося підвищення кількості десквамованих ендотеліоцитів у контрольній групі вагітних ($3970 \pm 51,7$ клітин в 1 мл плазми), що свідчить про задовільний стан ендотелію.

До того ж моноцитограма пацієток контрольної групи знаходилась у межах фізіологічної норми згідно даним О. П. Григорової (1958) (таб. 1)

Таблиця 1

Моноцитограма вагітних контрольної групи

Типи клітин	Кількість клітин, %	
	Фізіологічні норми за О.П. Григоровою	Контрольна група, (n=50)
Промоноцити з овальним або округлим ядром	20-28	26,43
Моноцити з бобоподібним ядром	26-32	30,1
Поліморфмоноцити з сегментованим лопастним ядром	45-52	43,47

Завдяки цьому у вагітних з фізіологічним перебігом гестації, не дивлячись на наявність гіперкоагуляції, реологія крові підтримується на безпечному рівні.

На відміну від пацієток контрольної групи, у вагітних з тяжкою прееклампсією, які склали 1, 2, 3 групи відзначалося статистично значимі ($p < 0,05$) зміни показників гемовіскозиметрії у бік гіперкоагуляції. Це стосувалось, як судинно-тромбоцитарної так і коагуляційної ланок гемокоагуляції. Що ж стосується фібринолізу, то показник інтенсивності рефракції та лізису згустку (ІРЛЗ), який характеризує цей процес був підвищений у пацієток трьох досліджуваних груп ($2,8 \pm 0,02\%$), на відміну

від контрольної ($1,885 \pm 0,4\%$). Разом з тим виявлено статистично значиме ($p < 0,05$) збільшення кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у вагітних з тяжкою преєклампсією (10630 ± 60 клітин в 1 мл плазми), на відміну від пацієток контрольної групи (4046 ± 28 клітин в 1 мл плазми), що являється ознакою ендотеліальної дисфункції. У цих же трьох групах спостерігався зсув моноцитарної формули вліво, тобто відбувалось підвищене надходження молодих форм моноцитів – промоноцитів (їх на 20% більше у крові вагітних з тяжкою преєклампсією, ніж в контрольній групі) а також функціонально активних форм моноцитів. Результатом таких змін є активація патологічного шляху згортання крові: макрофагально-моноцитарного, який призводить до утворення активного Ха фактора без низки перетворень. Усе це є чинниками патологічного тромбоутворення під час вагітності на тлі тяжкої преєклампсії.

Проведена проба з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки виявила наявність тромбонебезпеки у вагітних трьох досліджуваних груп, для якої характерно підвищення показників гемовіскозіметрії та скорочення часових показників (рис. 2).

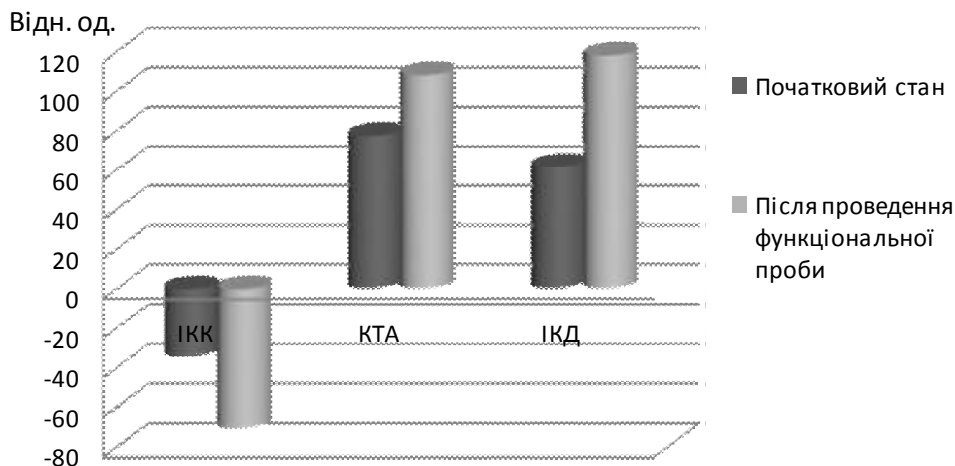


Рисунок 2. Порівняння показників ІКК, КТА, ІКД до та після функціональної проби у вагітних з тяжкою преєклампсією.

У той же час спостерігалось статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення кількості десквамованих ендотеліоцитів після проби з локальною гіпоксією у вагітних з тяжкою преєклампсією, до того ж в більшій мірі за рахунок клітин, які перебували у початковій та вираженій стадії апоптозу, що свідчить про збільшення кількості функціонально неповноцінних клітин ендотелію у пацієток трьох досліджуваних груп.

Динамічне спостереження за кінетикою показників гемовіскозіметрії у допологовому та післяпологовому періодах у вагітних з тяжкою преєклампсією, дозволило відмітити ряд тенденцій. На тлі призначеного профілактичного лікування (2 група – беміпарин у дозі 2500 МО на добу; 3 група - беміпарин у дозі 2500 МО на добу та препарат ацетилсаліцилової кислоти (75 мг) та магній гідроксид (15,2 мг) у дозирівці 1 таблетка на добу)

у третій досліджуваній групі спостерігалось статистично значиме ($p < 0,05$) зниження основних показників гемовіскозиметрії: ІКК – на 32%, КТА – на 20%, ІКД – на 25%. В той час як в другій групі вагітних з тяжкою прееклампсією, суттєвих змін не відбулось. Слід зазначити, що у третій досліджуваній групі вдалося пролонгувати вагітність більше, ніж на 2,5 тижні в 50 % випадків. .

У всіх трьох групах спостерігалось статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення показника ІКК, який характеризує судинно-тромбоцитарну фазу гемостазу в кінці першої доби післяопераційного періоду, що є фізіологічною відповіддю на операційну травму. Однак ступінь підвищення у кожній групі відрізнявся (рис.3).

Так статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) наприкінці першої післяопераційної доби спостерігалось в 1 досліджуваній групі породіль (рис.3).

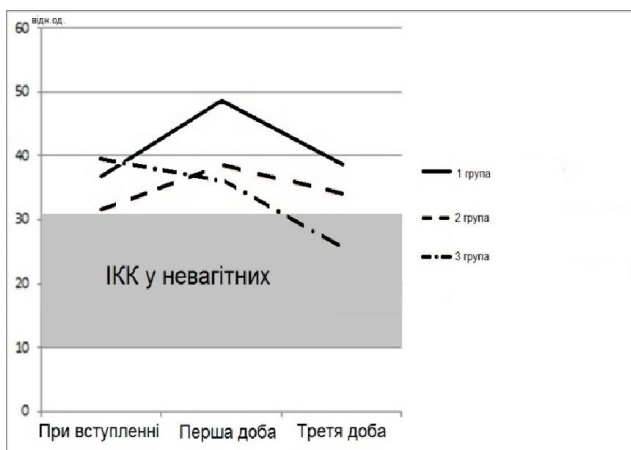


Рисунок 3. Динаміка показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) у трьох досліджуваних групах.

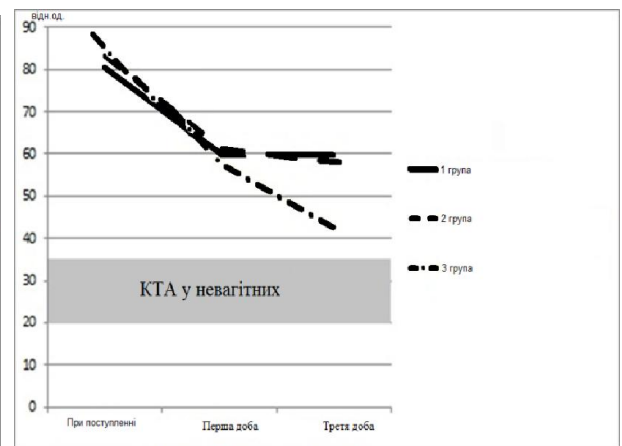


Рисунок 4. Динаміка показника константи тромбінової активності (КТА) у трьох досліджуваних групах.

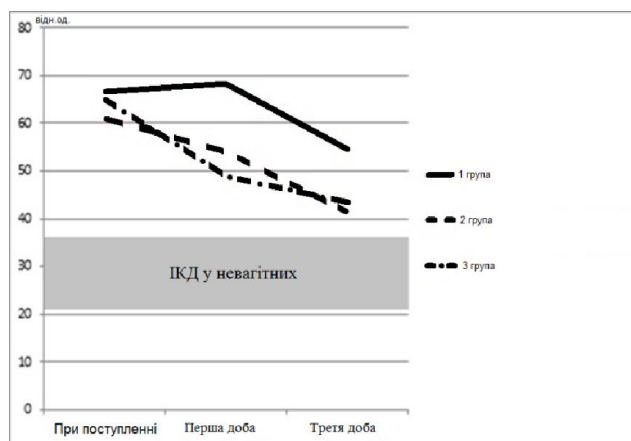


Рисунок 5. Динаміка показника інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) у трьох досліджуваних групах.

В кінці третьої доби післяопераційного періоду ІКК в 1 групі залишився без змін, у другій досліджуваній групі породіль спостерігалось статистично значиме ($p < 0,05$) зниження цього показника, тоді як в 3 групі інтенсивність контактної фази коагуляції знаходилась у межах фізіологічної норми невагітних жінок (рис.3).

Найбільш інформативними та діагностично вагомими показниками, що характеризують коагуляційну фазу гемокоагуляції, є: константа тромбінової активності (КТА) та інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД). Вони є відображенням інтенсивності коагуляційної ланки гемостазу і знаходяться в прямій залежності від кількості та активності ряду факторів згортання: XII, VIII, IX, X, V, II, XI. Так як у всіх досліджуваних групах був призначений беміпарин в післяопераційному періоді з профілактичною метою, а він володіє вираженою анти - Ха - факторною активністю в профілактичному дозуванні, тим самим пригнічуючи подальший процес тромбоутворення, тому наприкінці першої доби відзначалось статистично значиме зниження ($p < 0,05$) даних показників у всіх трьох групах (рис.4, рис.5).

Показник ІТЗ, що характеризує щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку шляхом відображення інтенсивності взаємодії усіх компонентів, що беруть участь в утворенні згустку, починаючи з тромбоцитів і закінчуючи фактором згортання XIIIa, у породіль першої групи до кінця першої післяопераційної доби підвищувався, а потім знижувався. У другій та третій групах вже наприкінці першої післяопераційної доби спостерігалось статистично значиме зниження ($p < 0,05$) показника ІТЗ. Показник ІРЛЗ, що характеризує інтенсивність фібринолізу, статистично значимо знижувався ($p < 0,05$) у всіх трьох групах. І до кінця третьої доби після операції знаходився в межах фізіологічної норми невагітних жінок.

Однак, ні у однієї із груп показники, що характеризують коагуляційну фазу згортання крові (ІКД, КТА, МА, ІПЗ, ІТЗ), не досягли фізіологічної норми в кінці третьої доби післяопераційного періоду. Це дає підстави стверджувати, що породіллі даної категорії потребують більш тривалого профілактичного лікування антикоагулянтами.

Розродження у всіх трьох групах проводили шляхом операції кесаревого розтину. В якості анестезіологічного забезпечення застосовували спинальну анестезію 0,5% гіпербаричним розчином бупівакаїну в дозуванні від 12 до 15 мг. В таблиці 2 представлені дані гемовіскозиметрії отримані під час кесаревого розтину під спинальною анестезією у вагітних з тяжкою прееклампсією.

Таблиця 2.

Показники гемовіскозиметрії у вагітних з тяжкою преєклампсією під час кесаревого розтину під спинальною анестезією (n = 99) .

Показники	1 –а група		2 - а група		3 - я група	
	Початковий стан, М ± m	Симпатичний блок, М ± m	Початковий стан, М ± m	Симпатичний блок, М ± m	Початковий стан, М ± m	Симпатичний блок, М ± m
A0 (відн.од.)	166 ± 5,8	232 ± 16,9*	180,9 ± 15,9	205 ± 10,4**	152,6 ± 5,6	202 ± 13,4*
A1 (відн.од.)	171 ± 6,2	201 ± 17,2*	183,2 ± 13,2	191 ± 7,9**	152,2 ± 3	196 ± 5,2*
T1 (хв)	1,0 ± 0,01	1,2 ± 0,05*	1,0 ± 0,02	2,2 ± 0,01*	0,8 ± 0,02	2,6 ± 0,03*
ІКК(відн.од)	- 36,8 ± 1,8	- 30 ± 1,6*	- 31,5 ± 2,5	- 20,7 ± 0,08*	- 39,5 ± 0,7	- 16,4 ± 0,6*
КТА (відн.од.)	80 ± 2,7	64,4 ± 2,5*	83,3 ± 3,5	54,4 ± 2,1*	84,4 ± 1,2	49,2 ± 0,6*
T3 (хв)	6,9 ± 0,04	8,2 ± 0,1*	6,98 ± 0,05	12,0 ± 0,4*	6,7 ± 0,07	11,8 ± 0,4*
ІКД(відн.од)	66,6 ± 1,8	49,8 ± 2,8*	60,9 ± 3	39,1 ± 1,8*	64,8 ± 1,1	34,5 ± 1,3*
A4 (відн.од.)	724 ± 2,6	727 ± 26,6**	779,8 ± 33,7	673 ± 11,2*	608,5 ± 6,1	664 ± 11,6*
T4 (хв)	16,9 ± 0,3	18,1 ± 0,7**	17 ± 0,5	26,1 ± 0,9*	17,2 ± 0,7	28,1 ± 0,5*
ІПС(відн.од)	18,3 ± 0,2	16,2 ± 0,1*	20,1 ± 0,4	12,2 ± 0,7*	18,3 ± 0,2	13,1 ± 0,1*
T5 (хв)	31,8 ± 0,08	27,6 ± 2,4**	32,3 ± 1,1	37,7 ± 1,1*	32,7 ± 0,7	39 ± 1,7*
МА(відн.од.)	669 ± 3,4	554 ± 11*	708,4 ± 26,6	548 ± 6,2**	645,9 ± 4,1	506 ± 13,1*
ІГС(відн.од.)	28,1 ± 0,82	24,1 ± 0,8*	30,7 ± 1,4	20,5 ± 0,9*	27,3 ± 1,2	18,4 ± 0,2*
ІРЛС (%)	4,9 ± 0,02	7,8 ± 0,02*	3,4 ± 0,08	6,9 ± 0,04*	3,6 ± 0,04	10,1 ± 0,01*

* – p < 0,05; ** – p < 0,05.

В досліджуваній групі 1, пацієнтки якої не отримували профілактичного лікування тромботичних ускладнень в антенатальному періоді при виявленні гіперкоагуляції, під час кесаревого розтину під спинальною анестезією показники гемовіскозиметрії знаходились на верхній межі фізіологічної норми невагітних жінок. Цей факт дає змогу стверджувати про можливість використання спинальної анестезії, як складової комплексу профілактичного лікування тромботичних ускладнень, у якості знеболення під час кесаревого розтину у вагітних з тяжкою преєклампсією.

ВИСНОВКИ

Тромботичні ускладнення входять в першу п'ятірку чинників материнської летальності. Невирішеним питанням є діагностика та профілактика порушень у системі згортання крові в антенатальному періоді.

У процесі реалізації мети наукового дослідження теоретично обґрунтовні основні механізми порушень у судинно-тромбоцитарній та коагуляційній ланках гемостазу на підставі чого запропоновано нове вирішення актуального питання акушерської анестезіології та інтенсивної терапії – оптимізація лікування тромботичних ускладнень у пацієнток з тяжкою прееклампсією шляхом розробки профілактичного алгоритму.

1. Дослідження стану системи гемостазу виявило:

а) у пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності в порівнянні з невагітними жінками статистично значиме ($p < 0,05$) збільшення:

- константи тромбінової активності (КТА) $82,032 \pm 2,4$ відн.од. проти $31,6 \pm 0,89$ відн.од.,

- інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) $60,552 \pm 4,08$ відн.од. проти $32,08 \pm 2,44$ відн.од., що є свідченням активації коагуляційної ланки гемостазу;

б) у вагітних з тяжкою прееклампсією, на відміну від фізіологічної гестації, отримані статистично значимі ($p < 0,05$) зміни показників:

- часу контактної фази коагуляції (Т1) $0,9 \pm 0,01$ хв проти $1,381 \pm 0,175$ хв,

- інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) $-34,7 \pm 1,4$ відн. од. проти $-18,754 \pm 0,94$ відн.од., що характерно для активації судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу.

2. Уточнений характер змін двох показників стану ретикулоендотеліальної системи на тлі тяжкої прееклампсії, які проявились статистично значимим ($p < 0,05$):

- підвищенням кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у початковій (3294 ± 36 клітин в мл плазми) та вираженій (3653 ± 24 клітин в мл плазми) стадіях апоптозу у вагітних з тяжкою прееклампсією на відміну від фізіологічної гестації, де десквамовані ендотеліоцити початкової фази апоптозу склали 1026 ± 64 клітин в 1мл плазми, вираженої фази - 1513 ± 39 клітин в мл плазми;

- збільшенням кількості молодих моноцитів (промоноцитів) більш, ніж 20% у вагітних з тяжкою прееклампсією.

3. Доведено можливість використання проби з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки для виявлення тромбонебезпечності на основі отриманого у більш, ніж 95% декомпенсованого типу відповіді системи гемостазу на тест-подразник: статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення показників гемовіскозиметрії у порівнянні з початковим станом: ІКК з $-34,7 \pm 1,4$ відн.од. до $-70,6 \pm 8,3$ відн.од., КТА з $77,5 \pm 2,9$ відн.од. до $108,3 \pm 6,7$ відн.од., ІКД з $61,6 \pm 2,4$ відн.од. до $118,2 \pm 4,6$ відн.од. у вагітних з тяжкою прееклампсією.

4. Розроблено та впроваджено профілактичний алгоритм тромботичних ускладнень на підставі виявленої тромбонебезпечності який включає комплексне застосування дезагреганту та антикоагулянту. Результатом застосування алгоритму було статистично значиме ($p < 0,05$) зниження ІКК з $-34,7 \pm 1,4$ відн.од. до $-27,1 \pm 0,2$ відн.од., КТА з $84,4 \pm 1,2$ відн.од. до $69,3 \pm 3,9$ відн.од., ІКД з $61,6 \pm 2,4$ відн.од. до 49 ± 2 відн.од.

5. Визначено місце спинальної анестезії в комплексі профілактики тромботичних ускладнень у вагітних з тяжкою прееклампсією як доцільного методу знеболення, з погляду впливу на систему гемостазу, на етапі розродження шляхом кесаревого розтину.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.

Результати, отримані у ході виконання роботи, дозволили сформулювати рекомендації для впровадження в медичну практику.

1. Контроль системи гемостазу за допомогою методу низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НВПГ), дозволяє проводити динамічне спостереження за кінетикою тромбоутворення та може бути рекомендованим для діагностики порушень у системі згортання крові в акушерській практиці.

2. Для виявлення тромбонебезпечності у акушерських пацієнток групи ризику, зокрема при прееклампсії, слід застосовувати пробу з тест-подразником у вигляді дворазової локальної гіпоксії верхньої кінцівки. Результатом проведення даної проби може бути варіанта відповіді системи гемостазу у вагітних з тяжкою прееклампсією: декомпенсований та виснажений. Для декомпенсованого характерно підвищення усіх показників гемовіскозиметрії з скороченням часових інтервалів та зниження показника фібринолізу. Для виснаженого типу характерно зниження показників гемовіскозиметрії з подовженням часових інтервалів.

3. Для проведення профілактики ТЕУ у вагітних з тяжкою прееклампсією в перинатальному періоді рекомендовано застосовувати беміпарин у дозуванні 2500 МО один раз на добу підшкірно та препарат ацетилсаліцилової кислоти – 75 мг та магнію гідроксиду – 15,2 мг в дозуванні 1 пігулка один раз на добу. Призначення препарату ацетилсаліцилової кислоти з магнію гідроксидом виправдано не залежно від отриманих результатів показників Т1 та ІКК гемовіскозиметрії, так як при гестозі патологічні зміни, у бік гіперкоагуляції, відбуваються в-основному в судинно-тромбоцитарній ланці.

4. У післяпологовому періоді профілактичне лікування слід продовжувати за допомогою беміпарину в тому ж дозуванні через 12 годин після оперативного втручання. Однак, доцільно більш тривале застосування антикоагулянту під контролем гемовіскозиметрії.

5. В якості контролю, за проведеним профілактичним лікуванням, рекомендовано використовувати метод НВПГ. За допомогою гемовіскозиметрії можливе отримання показників, що характеризують усі ланки гемостазу в реальному часі.

6. В якості анестезіологічного забезпечення при проведенні кесаревого розтину у вагітних з тяжкою преєклампсією за результатами, отриманими в ході роботи, найбільш оптимальною з точки зору тромбонебезпечності є нейроаксіальна анестезія. Позитивні зрушення в бік нормокоагуляції на тлі симпатичного блоку спостерігалися навіть у групі вагітних, де не проводилась корекція порушень у системі гемостазу у перинатальному періоді.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Тарабрин О.А. Состояние системы гемостаза у беременных с поздними гестозами/ О.А. Тарабрин, Е.Н. Салех. // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва.– 2012.– Т.13, № 4.– С. 41-45.

Здобувачем проведено огляд літератури та написано текст статті.

2. Диагностика, профилактика и комплексная коррекция активации фибринолитического компонента системы гемостаза у беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты/ В.Н. Запорожан, О.А. Тарабрин, Е.Н. Салех, И.А. Лёшенко // Здоровье женщины. – 2013. – № 1(77). – С. 99-105.

Здобувачу належить ідея та дизайн роботи, нею зібрано клінічний матеріал, проведена статистична обробка та написано текст роботи.

3. Динамика изменений показателей гемостаза при комбинированной профилактике у беременных с тяжёлым гестозом/ В.Н. Запорожан, И.И. Тютрин, М.Н. Шписман, В.Г. Дубинина, О.А. Тарабрин, Е.Н. Салех// Здоровье женщины. – 2013. – № 4 (80). – С. 59-64.

Здобувачем написані розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки».

4. Changes in the hemostasis system developing during pregnancy/[V.N. Zaporozhan, O.A. Tarabrin, E.N. Salekh, D.G. Gavrichenko]//Journal of Health Sciences. 2013.– Vol. 3, № 9.– P. 247-252.– Режим доступу до журн.:

<https://depot.ceon.pl/bitstream/handle/123456789/2524/301.pdf?sequence=1>

Здобувачу належать ідея та дизайн роботи, нею зібрано клінічний матеріал, проведена статистична обробка та написано текст роботи.

5. Salekh E.N. Endothelial dysfunction – the triggering mechanism of development of thrombohazard in pregnant women with severe preeclampsia/ E.N. Salekh //Journal of Health Sciences.– 2013. – Vol. 3, № 11.– P. 21-28. – Режим доступу до журн.: <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2013%3B3%2811%29%3A021-028/3461>

6. Zaporozhan V.N. Changes in the hemostasis system developing during pregnancy/ V.N. Zaporozhan, O.A. Tarabrin, E.N. Salekh //Journal of Health Sciences.– 2013.– Vol 3, № 11.– P. 335-340.– Режим доступу до журн.: <http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/article/view/2013%3B3%2811%29%3A3>

Здобувачу належать ідея, дизайн роботи, нею написані розділи «Результати, їх обговорення», «Висновки».

7. Тарабрин О.А. Применение пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности у беременных с тяжёлыми гестозами для определения тромбоопасности/ О.А. Тарабрин, Е.Н. Салех, И.А. Лёшенко// Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. –2013. – № 1-д. – С. 156-158.

Здобувачу належать ідея та дизайн роботи, нею зібрано клінічний матеріал, проведена статистична обробка та написано текст роботи.

8. Салех Е.Н. Применение метода низкочастотной вибратионной пьезоелектрической гемовискозиметрии в акушерстве для исследования системы гемостаза/ Е.Н. Салех // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2013. – № 2д. – С. 417-420.

Здобувачем написані розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки».

АНОТАЦІЯ

Салех О.М. Оптимізація лікування тромботичних ускладнень у вагітних та породіль з тяжкою прееклампсією. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.30 - анестезіологія та інтенсивна терапія. - Донецький національний медичний університет імені М.Горького МОЗ України, Донецьк, 2014.

Дисертація присвячена проблемі оцінки стану системи гемостазу та ретикулоендотеліальної системи шляхом дослідження системи гемокоагуляції методом низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовискозиметрії (НВПГ) та ретикулоендотеліальної системи модифікованим методом Я. Хладовека по підрахунку кількості десквамованих ендотеліоцитів, методом О.П. Григоровій по підрахунку моноцитограми; оптимізації лікування тромботичних ускладнень за допомогою використання запропонованої комплексної схеми корекції виявлених порушень, яка полягає у призначенні беміпарину у дозі 2500 МО на добу та препарату ацетилсаліцилової кислоти (75 мг) та магній гідроксид (15,2 мг) у дозирівці 1 таблетка на добу у вагітних та породіль з тяжкою прееклампсією.

На підставі отриманих результатів показано, що вагітність супроводжується станом фізіологічної гіперкоагуляції, яка при виникненні прееклампсії, на тлі ендотеліальної дисфункції, призводить до тромбонебезпеки і потребує раціонального профілактичного лікування.

Доведено, що використання запропонованої комплексної корекції порушень у системі гемостазу та спинальної анестезії у якості анестезіологічного забезпечення кесаревого розтину у вагітних з тяжкою прееклампсією забезпечує усунення тромбонебезпеки у вагітних та породіль з тяжкою прееклампсією.

Ключові слова: вагітність, прееклампсія, гемостаз, тромботичні ускладнення, гемовискозиметрія, ендотелій, моноцити.

АННОТАЦИЯ

Салех Е.Н. Оптимизация лечения тромботических осложнений у беременных и рожениц с тяжёлой преэклампсией. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.30 — анестезиология и интенсивная терапия. — Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького МЗ Украины, Донецк, 2014.

Диссертация посвящена проблеме оценки состояния системы гемостаза и ретикулоэндотелиальной системы путем исследования системы гемокоагуляции методом низкочастотной вибрационной пьезоэлектричной гемовискозиметрии (НВПГ) и ретикулоэндотелиальной системы модифицированным методом Я. Хладовека по исчислению количества десквамированных эндотелиоцитов, методом А.П. Григоровой по исчислению моноцитогаммы; оптимизации лечения тромботических осложнений посредством использования предложенной комплексной схемы коррекции выявленных нарушений, которая заключается в назначении бемипарина в дозе 2500 МЕ в сутки и препарата ацетилсалициловой кислоты (75 мг) и магний гидроксид (15,2 мг) в дозировке 1 таблетка в сутки у беременных и рожениц с тяжелой преэклампсией.

На основании полученных результатов показано, что беременность сопровождается состоянием «физиологической» гиперкоагуляции, которая проявляется активацией коагуляционного звена гемостаза, что проявлялось статистически значимым ($p < 0,05$) повышением показателей, характеризующих второе звено свёртывания крови: константы тромбиновой активности (КТА), интенсивности коагуляционного драйва (ИКД), интенсивности полимеризации сгустка (ИТС), интенсивности тотального свёртывания (ИТС). При возникновении преэклампсии, на фоне эндотелиальной дисфункции, происходит повышение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, что подтверждается статистически значимым ($p < 0,05$) повышением показателей, характеризующих сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза: времени контактной фазы коагуляции (Т1), интенсивности контактной фазы коагуляции (ИКК).

В результате проведения пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности у беременных с тяжёлой преэклампсией больше, чем в 95% случаев была выявлена тромбоопасность, в виде декомпенсированного ответа системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) на тест-раздражитель. и требует рационального профилактического лечения. Для данного типа ответа системы РАСК характерно статистически значимое ($p < 0,05$) повышение всех показателей гемовискозиметрии, в сравнении с исходным состоянием. Поэтому проведение профилактического лечения тромботических осложнений в

антенатальном периоде является актуальной и нерешённой проблемой акушерской анестезиологии и интенсивной терапии.

Доказано, что использование предложенного профилактического алгоритма тромботических осложнений и применение спинальной анестезии, в качестве анестезиологического обеспечения кесарева сечения, у беременных с тяжелой преэклампсией обеспечивает устранение тромбозопасности у беременных и родильниц с тяжелой преэклампсией.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, гемостаз, тромботические осложнения, гемовискозиметрия, эндотелий, моноциты.

SUMMARY

Salekh E.N. Optimizing treatment of thrombotic complications in pregnant women and mothers with severe preeclampsia. - A Manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy (Candidate of Medical Science) in the specialty 14.01.30 – Anaesthesiology and Intensive Care, Maxim Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, 2014.

Thesis is devoted to the problem of assessing the hemostatic system and the reticuloendothelial system by studying blood coagulation system by low-frequency vibration pezoelektrichnoi gemoviskozimetrii (NVPG) and reticuloendothelial system modified by J. Hladoveka to calculate the amount of desquamated endothelial cells, by AP Grigorov to calculate monotsitogramy; optimize the treatment of thrombotic complications by using the proposed integrated circuit correction of violations, which is the appointment in bempiparin dose of 2500 IU per day and drug acetylsalicylic acid (75 mg) and magnesium hydroxide (15.2 mg) in a dosage of 1 tablet per day for pregnant and pregnant women with severe preeclampsia.

The results obtained show that pregnancy accompanied physiological hypercoagulable state which occurs during preeclampsia, against the endothelial dysfunction leads to efficient and requires tromboopasnosti prophylactic treatment.

It is proved that the use of the proposed complex correction of violations in the hemostatic system and spinal anesthesia as anesthetic management of caesarean section in pregnant women with severe preeclampsia ensure elimination trombopasnosti in pregnant and postpartum women with severe preeclampsia.

Keywords: pregnancy, pre-eclampsia hemostasis, gemoviskozimetri, endothelial cells, monocytes.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ДЕТ – десквамовані ендотеліоцити

ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву

ІКК – інтенсивність контактної фази коагуляції

ІПЗ – інтенсивність полімеризації згустку

ІРЛЗ – інтенсивність ретракції та лізису згустку

ІТЗ – інтенсивність тотального згортання

КТА – константа тромбінової активності

МА – максимальна амплітуда

НВПГ – низькочастотна вібраційна п'єзоелектрична гемо віскозиметрія

САЛЕХ ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА
Автореферат на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Відповідальний за випуск Нестеренко О.М.
Підписано до друку 16 травня 2014. Формат 60x90/16.
Папір офсетний. Друк різнографія.

Обл.- вид. арк. 0,90.
Тираж 100 прим. Замовл. № ____.

Надруковано в типографії ООО «Юго-Восток, ЛТД»
83055, Донецьк, вул.Щорса 17,
тел. 93-50-13