

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

ДИСЕРТАЦІЯ
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

ТАРАБРІН
Олег Олександрович
професор,
доктор медичних наук

Одеса – 2013

Зміст

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1 СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА РЕТИКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ВАГІТНИХ З ФІЗІОЛОГІЧНОЮ ГЕСТАЦІЄЮ ТА НА ТЛІ ТЯЖКОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	13
1.1. Етиологія та патогенез пreekлампсії.....	13
1.2. Зміни у системі гемостазу та ретикулоендотеліальній системі при фізіологічній вагітності та методи дослідження.....	21
1.3. Характер змін у системі гемостазу та ретикулоендотеліальній системі на тлі пreekлампсії.....	28
1.4. Обґрунтування можливостей використання низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії.....	33
1.5. Шляхи профілактики тромбоемболічних ускладнень у вагітних з пreekлампсією.....	39
1.5.1. Традиційні методи профілактики тромбоемболічних ускладнень в акушерській практиці	40
1.5.2. Раціональний спосіб знеболення, як метод профілактики ТЕУ у вагітних з пreekлампсією	44
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1. Програма дослідження.....	49
2.2. Клінічна характеристика обстежених вагітних.....	50
2.3. Методи дослідження системи гемостазу та ретикулоендотеліальної.....	55
2.4. Корекція тромботичних порушень у вагітних з тяжкою пreekлампсією та вибір раціонального методу знеболення	58
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА РЕТИКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ГЕСТАЦІЇ ТА У ВАГІТНИХ З ТЯЖКОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ.....	62

3.1. Стан системи гемостазу та ретикулоендотеліальної системи у вагітних з фізіологічним перебігом гестації.....	62
3.2. Стан системи гемостазу та ретикулоендотеліальної системи у вагітних з тяжкою прееклампсією.....	70
РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ у СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З ТЯЖКОЮ ПРЕКЛАМПСІЄЮ	81
РОЗДІЛ 5 СПИНАЛЬНА АНЕСТЕЗІЯ У КОМПЛЕКСІ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ТЯЖКОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ.....	96
РОЗДІЛ 6 ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	101
ВИСНОВКИ	115
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	117
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	119

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

АДФ – аденозиндифосфат

АЛТ – аланін-амінотрансфераза

АСТ – аспартат-амінотрансфераза

АТ – антитіло

АТ III - антитромбін III

АФС – антифосфоліпідний синдром

АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час

ВКП – вазоактивний кишковий пептид

ВМКА – васкулярні молекули клітинної адгезії

ГЕБ – гемато-енцефалічний бар'єр

ГЖГ – гострий жировий гепатоз

ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання

ДЕТ – десквамовані ендотеліоцити

ЕА – епідуральна анестезія

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного росту

ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву

ІКК – інтенсивність контактної фази коагуляції

ІЛ – інтерлейкін

ІПЗ – інтенсивність полімеризації згустку

ІРЛЗ – інтенсивність ретракції та лізису згустку

ІТЗ – інтенсивність тотального згортання

КР – кесарів розтин

КТА – константа тромбінової активності

МА – максимальна амплітуда

МК – мізковий кровообіг

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

МО – міжнародна одиниця

МС – материнська смертність

НВПГ – низькочастотна вібраційна п'єзоелектрична гемовіскозиметрія

НМГ – низькомолекулярні гепарини

НСЕ – нейроспецифічна енолаза

ОАА – обтяжений акушерський анамнез

ОЦК - об'єм циркулюючої крові

РАІ – інгібітор активатору плазминогену

ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти

ПДФ – продукти деградації фібрину

ППІ – протромбіновий індекс плазми

ПЧ – протромбіновий час

РАСК – регуляція агрегатного стану крові

РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси

СА – спинальна анестезія

СВ – серцевий викид

СЕФР – судинно-ендотеліальний фактор росту

СЧВ – системна червона волчанка

ТГУ – тромбогеморагічні ускладнення

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

ТЕУ – тромбоемболічні ускладнення

ТФ –тканинний фактор

ТЧ – тромбіновий час

ФНП – фактор некрозу пухлини

ЦНС – центральна нервова система

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність проблеми. Щоденно у світі від ускладнень, зв'язаних з вагітністю та пологами, помирає 1500 жінок [53]. За даними МОЗ України преєклампсія у 2012 та 2013 роках займала 5 місце в структурі материнської смертності й склала у 2012 – 3,1%, а в 2013 – 8,6%. У літературі використовують термін «ледве виживші» [53] – це та категорія хворих, яка перенесла критичний стан з порушенням вітальних функцій, які потребували проведення реанімаційних заходів, але без летального наслідку. У такій ситуації жінку вдається спасти, але перенесений критичний стан (масивна крововтрата [16], еклампсія, шок, сепсис та інші) представляє собою патогенетичну основу для розвитку тяжкої хронічної патології, яка дуже часто призводить до інвалідації [127, 148, 154]. Актуальність проблеми зумовлена важкими ускладненнями [28], які викликає преєклампсія: венозний тромбоемболізм [165, 174, 191], ураження ЦНС, нирок, печінки [65, 68]. Одним із провокуючих факторів розвитку преєклампсії є екстрагенітальна патологія [76], це сприяє розширенню показань до оперативного розродження, який підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень у 10-15 разів [172]. Висока частота розвитку тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) під час вагітності (у 5 раз частіше, порівняно з невагітними) та у післяпологовому періоді роблять проблему профілактики ТЕУ у вагітних з преєклампсією актуальною та соціально вагомою [156, 173, 190]. Адекватна профілактика ТЕУ можлива за умови своєчасного виявлення факторів ризику розвитку цього ускладнення, спроможності до динамічного прогнозування та адекватної корекції порушень гемостазу [18, 20]. Розробка надійних методів діагностики стану тромбонебезпечності дає можливість клініцисту здійснювати своєчасну, цілеспрямовану профілактику ТЕУ [187]. Тромбонебезпечністю називають стан, який характеризується глибоким розладом взаємодії ланок системи гемостазу и проявляється зниженням або виснаженням їх компенсаторних можливостей, що в умовах стресової дії на організм може призвести до розвитку тромбозу або підвищеної кровоточивості [1, 113]. У генезі тромбоутворення усі ланки гемостазу:

судинна стінка, клітини крові, фактори згортання грають однакові по важливості ролі. Тому вивчення їх у комплексі дає повну картину порушення. Перелік робіт по дослідженню коагулологічних властивостей крові дуже великі. Результати проведення досліджень свідчать про великий прогрес у цій області [57, 146, 169]. Система регуляції агрегатного стану крові РАСК повинна розглядатися у тісному зв'язку з іншими функціональними системами організму, тому вважаємо, що більш повна інформація про досліджувану систему буде отримана не у результаті розширених коагулограм, а за характером реакції судинно-тромбоцитарного, коагуляційного компонентів гемостазу та фібринолізу на дію неспецифічного тест-подразника, який дозволить виявити компенсаторні резерви РАСК [87]. Відсутність на сьогоднішній день надійних та високоінформативних діагностичних критеріїв тромбонебезпечності, висока летальність при тромбогеморагічних ускладненнях (ТГУ) [16, 20, 151], складність адекватної патогенетичної терапії під час вагітності робить проблему профілактики ТГУ актуальною, а проблему профілактики та корекції тромбонебезпечності у вагітних з прееклампсією у перинатальному періоді одною із найважливіших задач акушера та анестезіолога [72].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Одеського національного медичного університету МОЗ України «Удосконалення методів анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії при хірургічних втручаннях та критичних станах» (№ державної реєстрації 0108U010375, шифр 445/09-13, термін 2009-2013). Дисертант 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 підставі виявлення тромбонебезпечності.

Основні задачі дослідження:

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 прееклампсії, провести комплексну оцінку ефективності.
5. Визначити місце спинальної анестезії в комплексі профілактики тромботичних ускладнень у вагітних з тяжкою прееклампсією на етапі розродження.

Об'єкт дослідження – система гемостазу та ретикулоендотеліальна система у вагітних з тяжкою прееклампсією.

Предмет дослідження – зміни в системі гемостазу та в ретикулоендотеліальній системі у вагітних з тяжкою прееклампсією.

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 прееклампсії; 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 дезагреганту та антикоагулянту в антенатальному періоді, результатом чого стало статистично значиме ($p < 0,05$) зниження показників ІКК, КТА, та ІКД не менш, ніж на 20%.

Практична значимість.

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

2. Встановлено характер порушень в ретикулоендотеліальній системі у вигляді статистично значимого ($p < 0,05$) підвищення кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів в початковій і вираженій стадіях апоптозу та зсуву моноцитарної формули вліво у вагітних з тяжкою прееклампсією.
3. 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.

Особистий внесок дисертанта. 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 даної 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 Гарматіною Є.А. 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 Потаповим Є.А. провела дослідження з вивчення функціонального стану ендотеліальної системи організму за кількістю десквамованих ендотеліальних клітин згідно модифікованому методу Я. Хладовека і моноцитограми по О.Г. Грігоровій.

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 симпозіумі 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, 52 - латиницею.

РОЗДІЛ 1

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА РЕТИКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ У ВАГІТНИХ З ФІЗІОЛОГІЧНОЮ ГЕСТАЦІЄЮ ТА НА ТЛІ ТЯЖКОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ.

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіологія та патогенез прееклампсії.

Прееклампсія, як і раніше, входить до трійки основних причин материнської смертності [32, 69, 71]. Незважаючи на стрімкий розвиток фармакології та медицини, тенденції до зниження її частоти не спостерігається. Крім того, прееклампсія є не тільки медичною, а й соціальною проблемою, тому як може привести до інвалідизації жінки, народженню хворої дитини, летального результату [101]. Актуальним є визначення механізмів, що порушують фізіологічний перебіг вагітності і характерні для розвитку прееклампсії на тканинному і, особливо, на клітинному рівні [88].

Прееклампсію описували протягом багатьох століть, називаючи її пологовими судомами, пологовим нефритом, пізнім гестозом і т.п. Еклампсію аж до XVIII століття вважали специфічною формою епілепсії у вагітних. Термін «прееклампсія» ввів у клінічну практику співробітник Санкт - Петербурзької Медико - хірургічної академії С.Д. Міхнов в 1898 році, описуючи клінічні провісники еклампсії. У Росії еклампсію одним з перших почав вивчати Пирогов. На початку XX століття розвиток прееклампсії та еклампсії пов'язували з гіпотетичними токсинами, які так і не були знайдені. Однак в 1928 році Цангемейстер сказав: «Вода є тою самою отрутою, яку так довго шукали для пояснення виникнення пізніх токсикозів вагітності». І виявився правий. Протягом багатьох років у нашій країні був прийнятий термін «пізній токсикоз вагітності» який підкреслював, що основні симптоми розвиваються в другій половині вагітності. За кордоном був поширений термін «токсемія вагітних». Згідно з рекомендаціями ВООЗ (1989 р.), даних Міжнародної класифікації X (1995 р.) перегляду хвороб в національному протоколі прийнята класифікація, дотримуючись якої, будь-яку стадію гестозу до судомної форми слід розглядати, як прееклампсію [81].

Актуальність проблеми прееклампсії зумовлена:

1. Несвоечасною діагностикою (вагітна дуже часто, протягом певного часу, відчуває себе нормально, не звертаючи уваги на періодичні головні болі, незначні, на її думку, набряки і відповідно пізно звертається до лікаря) та розродженням.

2. Частою недооцінкою ступеню тяжкості, тому як прееклампсія, у ряді випадків, має атиповий перебіг, якому характерно розбіжність клініки з патофізіологічними змінами в життєво важливих органах і системах [32].

3. Відсутністю прямої кореляційної залежності між станом фетоплацентарної системи і тяжкістю порушень в материнському організмі [75].

Ризик розвитку прееклампсії є у будь-якої жінки, проте існує певна категорія осіб з найбільш ймовірним ризиком [65, 69, 138]:

1. Серцево-судинні захворювання.
2. Захворювання нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту (ШКТ)
3. Ендокринопатії
4. Багатоплідна вагітність
5. Вагітність до 18 років та жінки старші 35 років, у яких ця вагітність перша
6. Спадкова обтяженість (гестоз у матері)
7. Аутоімунні захворювання (СКВ, АФС)
8. Хронічні інфекції
9. Соціальне неблагополуччя (бідність, незареєстрований шлюб)

Етіологія прееклампсії досі не з'ясована [70, 101]. Існує безліч теорій [65, 101, 138], але всі вони висвітлювали окремі ланки патологічного процесу. У 1975 р. Page об'єднав усі теорії в одну - імунологічну, яка чітко визначила причину прееклампсії – плід, що розвивається в утробі матері [81]. Іншими

словами успішний розвиток вагітності залежить від імунологічного контролю взаємин матері і плоду [60, 70, 77]. Ця теорія дозволила зрозуміти, що преєклампсію не можна вилікувати, поки не буде перервана вагітність [69, 81, 110]. Завдяки їй вдалося знизити рівень материнської смертності шляхом своєчасного переривання вагітності [81]. Слід відзначити той факт, що гестоз (ранній або пізній) характерний лише для людини. Ні у одного виду тварин, включаючи мавп, не вдалося викликати гестоз в експерименті. Так що ж таке гестоз? Багато авторів називають преєклампсію - гострим пошкодженням ендотелію, гострим ендотеліозом [49, 81, 105], в першу чергу - спіральних артерій з подальшим розповсюдженням на нирки та печінку [Айламазян, 2013] та розвитком генералізованого периферичного спазму судин [15, 130], порушення реологічних та коагуляційних властивості крові [77, 106, 130]. Основи цієї концепції були закладені в середині ХХ століття в 1945 році австралійським патологом Г. Флорі [55, 144]. Інші автори називають преєклампсію - симптомокомплексом поліорганної та полісистемної недостатності [17, 48, 81], імунокомпетентним ускладненням [31, 60, 69]. За даними [69, 95], при виникненні преєклампсії у вагітної різко збільшується вміст «гострофазних» білків, цитокінів, що свідчить про наявність синдрому системної запальної реакції [33, 41, 133].

Таким чином, преєклампсія - це не захворювання, а ускладнення вагітності [69, 71, 138], що виникає після 20 - го тижня гестації, під час пологів і до 7 діб післяпологового періоду [31, 81]. Саме після 22 - го тижня відбувається підвищення концентрації нейроспецифічного білку кори дозріваючого мозку плоду [109, 110]. При порушенні фето-плацентарного бар'єру, вони проникають у кровотік матері. На підтвердження цьому І.С. Сідоровим із співавторами [109] у дослідженні було виявлено статистично значиме підвищення концентрації антитіл до нейроспецифічного антигену, а також збільшення вмісту нейроспецифічної енолази (НСЕ) при наростанні ступеню тяжкості преєклампсії.

Високий рівень організації людини зажадав тривалої вагітності, збільшення відносних розмірів плаценти і площі контакту між фетальною та материнською циркуляцією за рахунок складної ворсинчатої структури хоріальної тканини [81]. Це вимагає значного приливу крові до матки під час вагітності [15, 117], що стає можливим в результаті ізольованого посилення кровотоку в плацентарній ділянці внаслідок модифікації спіральних артерій [24, 31]. Цікавий той факт, що матковий кровообіг поза вагітності дорівнює 1% серцевого викиду (СВ), а при доношеній вагітності незмінна кількість маткових судин має обслуговувати і матір, і плід. Швидкість кровотоку у невагітній матці складає 45 мл/хв, а у вагітній - 750 мл/хв [15]. При фізіологічному перебігу вагітності спіральні артерії піддаються значним морфологічним змінам: їх ендотелій, внутрішня еластична мембрана і гладком'язові клітини на значному протязі заміщуються рихлим фібриноїдом [31, 81]. Спочатку на 5 - 12-му тижні гестації така перебудова відбувається в децидуальному сегменті спіральних артерій (перша хвиля інвазії трофобласту). Друга хвиля інвазії проходить на 12 – 18-му тижні і поширюється на сегмент спіральних артерій, розташованих у міометрії [31]. У результаті такої перебудови відбувається значне, в 3 - 4 рази, розширення діаметру цих судин, що забезпечує істотне збільшення матково-плацентарного кровообігу [31]. При цьому спіральні артерії перестають реагувати на вплив вазоконстрикторів [81], ендотелій здебільшого заміщається фібриноїдом, це призводить до збільшення просвіту, і як результат, підвищується швидкість і об'єм припливу крові до плаценти [138].

Всі судинні зміни спочатку відбуваються у матці, а потім і в інших життєво важливих органах, але найбільше в даній ситуації страждають нирки [24, 31] і, як результат, активується система ренін – ангіотензин - альдостерон [38, 81], підвищується викид адреналіну і норадреналіну. Одночасно знижується синтез вазодилітаторів [80]. Результатом цього є порушення мікроциркуляції із збільшенням проникаючої здатності мікросудинного руслу

[28, 31, 42], пропотіванням плазми в інтерстицій, що призводить до набряків при низькому об'ємі циркулюючої крові (ОЦК) [81].

Одним із результатів патологічних змін при прееклампсії є порушення матково-плацентарного кровотоку аж до ішемії плаценти [28, 68, 75]. Зниження швидкості кровотоку, ушкодження ендотелію, ішемія та гіпоксія в матково-плацентарного комплексі призводить до тромбоутворення. В ендотелії судин плаценти відбувається масивне відкладення імунних комплексів, цитокінів [60, 164], що порушують імунний гомеостаз і цілісність ендотелію, це сприяє розвитку плацентарної недостатності [67, 81, 105]. Порушення в системі гемостазу і мікроциркуляції, що розвиваються внаслідок аутоімунного ураження судинної стінки [103, 108, 157] призводить до ураження плоду або переривання вагітності. Розвивається хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плоду, затримка внутрішньоутробного росту (ЗВУР), а в критичній ситуації - антенатальна загибель [31, 69, 138]. При цьому обов'язковим компонентом є пошкодження ендотелію судин матки та ендотелію трофобласту [12, 102], що призводить до розвитку плацентарної недостатності та її негативного впливу на плід [106, 108].

Основні ланки патогенезу преєклампсії.



Мал. 1.1.1

Згідно номенклатури гестози до судомної форми називають преєклампсією [32, 81].

Преєклампсія - критичний зворотній стан, що передує еклампсії. У вагітних при виникненні преєклампсії спостерігається ураження нирок, печінки, гемостазу і т. п. [138]. Загальний стан погіршується, з'являються ознаки ураження ЦНС: головний біль, безсоння, нудота, блювота, порушення зору. При огляді очного дна - набряк диску зорового нерву, крововилив у сітківку. Біль в епігастрії - результат розтягування капсули печінки. З боку гемостазу спостерігається гіперкоагуляція, що переходить в коагулопатію споживання з ризиком кровотечі. Слід звертати увагу на аланін - амінотрансферазу (АЛТ) і аспартат - амінотрансферазу (АСТ) (підвищення говорить про HELLP - синдром [129], зниження - гострий жировий гепатоз (ГЖГ)) [42, 47]. Розрізняють преєклампсію легкого, середнього та важкого ступенів.

Для преєклампсії легкого ступеню характерно:

- АТ систолічний - від 140 до 149, АТ діастолічний - від 90 до 99 мм. рт. ст. (з обов'язковим урахуванням АТ до вагітності);
- протеїнурія 0,3 - 1 г / л;
- набряки тільки на нижніх кінцівках;
- сечовина до 4,5 ммоль / л;
- креатинін до 75 ммоль / л;
- діурез \geq 50 мл / год;
- тромбоцити $>$ 150000;
- гематокрит 32 -38%.

Для преєклампсії середньої тяжкості характерно:

- АТ систолічний - від 150 до 159, АТ діастолічний - від 100 до 109 мм. рт. ст.;
- протеїнурія 1 - 3 г / л;
- набряки на нижніх кінцівках і передній черевній стінці;
- сечовина 4,5 - 8,0 ммоль / л;
- креатинін 75 - 120 ммоль / л;
- діурез до 40 мл / год;
- тромбоцити 150000 - 80000;
- гематокрит 39 – 42 %.

Для прееклампсії тяжкого ступеню характерно:

- АТ систолічний - більше 160 мм. рт. ст, АТ діастолічний - більше 110 мм рт. ст.;
- протеїнурія ≥ 3 г / л;
- генералізовані набряки, характерний набряк слизової оболонки носових ходів, який ускладнює носове дихання, що нерідко помилково розцінюється як початкові прояви гострого респіраторного захворювання;
- сечовина > 8 ммоль / л;
- креатинін > 120 ммоль / л;
- діурез < 40 мл / год;
- тромбоцити < 80000 ;
- гематокрит $> 42\%$.

Еклампсія – найбільш тяжкий прояв пізнього гестозу, який супроводжується втратою свідомості, глибоким пригніченням ЦНС з швидким розвитком судом [82, 107, 137]. Причиною є спазм судин головного мозку, обумовлене критичною гіпертензією, підвищенням проникаючої здатності гемато-енцефалічного бар'єру. Виникає еклампсія у другій половині вагітності і в перші 7 діб після пологів. Еклампсія становить 1 - 1,5% всіх гестозів.

1. 2. Зміни в системі гемостазу та ретикулоендотеліальній системі при фізіологічній вагітності та методи дослідження.

Система гемостазу забезпечує нормальну життєдіяльність організму, його цілісність, пристосувальні реакції і гомеостаз [46, 116, 139]. Ця система не тільки бере участь у підтримці рідкого стану крові в судинах, а й впливає на реологічні властивості крові, мікроциркуляцію, процеси регенерації тканин, імунологічні реакції [51, 170, 178].

Гемостаз являє собою багатокomпонентну систему, основними елементами якої є кров, стінки судин і органи, що приймають участь в регуляції системи, синтезі та руйнуванні факторів згортання крові та судинно-активних речовин [46, 89, 111]. Гемостаз здійснюється при тісній взаємодії згортальної, антизгортальної, фібринолітичної та кінінової систем організму [44, 116, 130].

На систему згортання крові можуть впливати як фізіологічні (наприклад: вагітність та пологи), так і нефізіологічні (патологічні) чинники [89, 139].

Вагітність, що розвивається, супроводжується складним комплексом нейроендокринних змін, що створюють умови для формування певних особливостей кровотоку в мікроциркуляторному руслі, а також зміни в системі гемостазу [128, 149, 158]. За даними деяких авторів [166], при фізіологічному перебігу вагітності в тканині плаценти і децидуальній тканині

присутні різні популяції лейкоцитів, основними з яких є макрофаги [167, 179], причому в крові відзначається моноцитоз, на відміну від невагітних жінок [115].

Зміни показників гемостазу починають реєструватися не раніше 2-го місяця вагітності аж до пологів [130]. За даними, описаними в літературі [58, 111, 168], з II триместру відзначається підвищення вироблення і секреції в кров ендотелієм фактору Віллебранда, тромбоксану, ендотеліну - 1, тромбомодуліна і фібронектину, що дозволяє зробити припущення про адаптаційно-компенсаторне формування елементів ендотеліальної дисфункції у фето-плацентарному комплексі навіть при фізіологічному перебігу вагітності.

Дослідження параметрів гемостазу при вагітності має свої особливості: неможливість використовувати референтні величин показників невагітних жінок, необхідність врахування динаміки стану гемостазу у відповідності зі строком гестації [73, 108, 168].

Система гемостазу - це сукупність механізмів, що забезпечують збереження рідкого стану крові, попередження і зупинку кровотеч, а також цілісність кровоносних судин [44, 116, 139]. У ній беруть участь фактори згортальної, антизгортальної і фібринолітичної систем крові [46, 89, 130].

Система згортання відповідає за зупинку кровотечі і умовно поділяється на клітинний (судинно-тромбоцитарний) і плазмовий (коагуляційний) механізми, так як окремо функціонувати вони не можуть [111, 170, 175]. У судинно-тромбоцитарній ланці беруть участь судини, тканина, що оточує судини, і формені елементи (головна роль належить тромбоцитам) [44, 121, 130]. При порушенні цілісності судинної стінки ендотеліоцити синтезують і експресують на своїй поверхні біологічно активні речовини, модулюючи тромбоутворення [51, 89, 92].

Для визначення функціонального стану судинного компоненту гемостазу використовують [13, 78]:

- а) пробу щипка (проба вважається позитивною, якщо на шкірі після щипка з'являються петехії);
- б) пробу джгута (проба вважається позитивною при появі петехій на плечі після накладення манжети (джгута) на 10 хв).

Тромбоцити є головними клітинами - учасниками тромбоутворення, які також впливають на інші ланки гемокоагуляції [130], тому крім цього визначають [78]:

- а) тривалість кровотечі по Дюке (в нормі не більше 4 хвилин)
- б) тромбоцитарні індекси:
 - середній об'єм тромбоцитів (MPV)
 - ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW)
- с) агрегацію тромбоцитів з ристоцітином (даний показник характеризує активність фактору Віллебранда).

У плазмовому (коагуляційному) механізмі згортання крові, підсумком якого є утворення фібрину, основна роль належить протеїнам - плазмовим чинникам. Процес плазмового гемостазу можна умовно розділити на три фази [13, 130, 131]. Перша фаза - протромбіноутворення, являє собою багатоступеневий процес, в результаті якого в крові накопичується комплекс факторів, здатних перетворити протромбін в тромбін [192], тому комплекс називається протромбіназа. Ця фаза триває від 4 хв 50 сек до 6 хв 50 сек. Показники, що характеризують цю фазу [13, 78, 151]:

- а) активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), який характеризує процес активації факторів внутрішнього шляху згортання (XII, XI, IX, X, V, протромбіну) і є його основним скринінговим тестом [61]. За даними деяких авторів [25, 168] цей показник не має суттєвих динамічних відмінностей по триместрах і знаходиться у межах $33,3 \pm 2,8$ сек;
- б) активність XII фактору (фактору Хагемана) у нормі 65 - 150%;
- в) активність XI фактору (антигемофільного фактору С) в нормі 65 - 135%;
- г) активність IX фактору (Крістмас - фактору) у нормі 60 - 140%;

- д) активність VIII фактору (антигемофільного глобуліну А) у нормі 60 - 145%;
- е) активність X фактору (фактору Стюарта - Пауера). Даний фактор є ключовим проферментом як для внутрішнього так і для зовнішнього шляху згортання крові. У нормі 70 - 140%.

Друга фаза - тромбіноутворення. У цю фазу протромбіназа разом з факторами коагуляції V, VII, X, IV переводить неактивний фактор II (протромбін) в активний IIa - тромбін. Ця фаза триває 2 - 5 сек [130]. Для оцінки другої фази використовують дані отримані при визначенні [78,130]:

- а) протромбінового часу (ПЧ). Даний показник характеризує першу і другу фази плазмового гемостазу, відображає активність протромбінового комплексу (факторів VII, V, X і особливо - II) і є головним скринінговим тестом, що характеризує зовнішній шлях гемостазу. Даний показник під час вагітності не має значних відмінностей в залежності від терміну гестації і знаходиться в межах $15,6 \pm 0,4$ сек [25];
- б) активності V фактору (проакцелерину) у нормі 60 - 150%;
- в) активності VII фактору (проконвертину) у нормі 65 - 135%;
- г) активності II фактору (протромбіну) у нормі 60 -150%;
- д) протромбінового індексу, в нормі 80 - 120%;
- е) протромбінового відношення (міжнародного нормалізованого відношення (МНО)) в нормі 0,81 - 1,25 [151].

Третя фаза - фібриноутворення. Утворений тромбін відщеплює від молекули фібриногену два пептиду і переводить його у фібрин - мономер [192]. Ця фаза триває 2 - 5 сек [130]. Також визначають активність III фактору (фібрінстабілізуючого) в нормі 100%.

Для характеристики функціонального стану антикоагулянтної системи в клініці використовуються наступні показники [78]:

- а) активність антитромбіну III. При нормальному протіканні вагітності:
- у I триместрі - $98,4 \pm 7,7\%$;
 - у II триместрі - $100,3 \pm 9,1\%$;

- у III триместрі - $100,3 \pm 9,7\%$ за даними [25];
 б) активність гепарину в плазмі. У нормі 0,24 - 0,6 кЕД/л; дані два показники оцінюють разом.

в) вміст протеїну С в плазмі (у нормі 70 - 130%);

г) вміст протеїну S в плазмі (у нормі 60 - 140%).

Фібриноліз відображає складну реакцію між компонентами плазмінової системи організму і фібрином. В результаті фібринолізу відбувається розщеплення фібринового згустку і відновлення прохідності судини. Активація фібринолізу відбувається за зовнішнім (за допомогою тканинного активатора плазміногену, урокінази) і внутрішнім (за допомогою комплексу XIIa фактора з калікреїном) шляхами [131]. Найбільш поширені в клінічній практиці методи оцінки стану фібринолітичної системи засновані на [13, 78, 151]:

а) дослідженні часу і ступеню лізису згустків крові або еуглобулінової фракції плазми. Визначення фібринолітичної активності еуглобулінової фракції плазми крові є найважливішим базисним методом дослідження системи фібринолізу, що дозволяє оцінити стан внутрішнього та зовнішнього механізмів утворення плазміногену.

б) визначенні концентрації плазміногену, його активаторів та інгібіторів.

Референтне значення плазміногену 71 - 101%;

в) визначенні D - димера - фрагмента волокон фібрину, який утворюється в процесі фібринолізу при розщепленні фібринового згустку плазміном. Концентрація D - димеру в сироватці пропорційна активності фібринолізу та кількості фібрину, що лізується. Цей тест дозволяє судити про інтенсивність процесів утворення і руйнування фібринових згустків. У вагітних з високим ступенем ризику розвитку тромбозів цей показник вже в першому триместрі перевищує норму [120].

г) визначенні розчинних фібрин - мономерних комплексів (РФМК).

При дослідженні системи гемостазу при фізіологічній вагітності Н.К. Вереїна, С.П. Сініціна, В.С. Чулкова [25] отримали такі показники (таб. 1.1) :

Таблиця № 1.1

**Показники гемостазу при фізіологічній вагітності
(M ± m), (n = 65)**

Показники	I триместр	II триместр	III триместр
Кількість тромбоцитів у крові, г/л	234 ± 36* 10 ⁹	227 ± 39* 10 ⁹	219 ± 30* 10 ⁹
Агрегація тромбоцитів з аденозиндифосфатом (АДФ), %	59,4 ± 10,1	63,7 ± 7,1	61,9 ± 6,2
Агрегація тромбоцитів з колоеном, %	68,9 ± 4,3	71,3 ± 5,8	70,4 ± 6,5
Агрегація тромбоцитів з адреналіном, %	55,4 ± 8,7	60,1 ± 9,1	58,4 ± 7,9
Концентрація фібриногену в плазмі, г/л	3,8 ± 0,6	4,2 ± 0,5	5,3 ± 1,5
Тромбіновий час, сек	15,5 ± 0,9	15,7 ± 1,7	16,1 ± 1,8
Час XIIa залежного лізису, мин	8,0 ± 2,1	9,9 ± 2,1	11,5 ± 2,8
Еуглобуліновий лізис, хв.	192 ± 34,4	234 ± 55,0	259 ± 52,9
D – димер, нг/мл	115,7 ± 58,6	276,8 ± 55,1	469,0 ± 74,7
РФМК, мг/дл	6,0 ± 1,5	7,3 ± 2,0	9,5 ± 2,1

Примітка. Значимість відмінностей (p<0,05) при порівнянні показників: * - в I і II триместрах, ** - в I і III триместрах, *** - в II і III триместрах.

Під час фізіологічного протікання вагітності, при збільшенні терміну гестації, відбувається значне підвищення вмісту фібриногену (на 70% порівняно із здоровими невагітними та вагітними у першому триместрі) [130, 149]. Відзначається скорочення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) у другому і третьому триместрі [149], що свідчить про збільшення вмісту факторів внутрішньої прокоагулянтної ланки системи гемостазу [130]. АЧТЧ, як відомо, характеризує активність факторів I, V, VIII,

IX, X, XI, XII [61, 168, 192]. Збільшення протромбінового індексу [25, 73, 108] у кінці третього триместру вагітності вказує на підвищення активності факторів коагуляції, які відповідають за зовнішній шлях згортання крові (фактори II, V, VII, X) [149]. До кінця вагітності підвищується вміст продуктів деградації фібрину (ПДФ) в сироватці крові [149] у відповідь на його інтра- та екстраваскулярне відкладення. Їх високий рівень, мабуть, пов'язаний з активацією згортання крові в матково- плацентарного кровотоці [130]. В даний час доведено факт інгібіції фібринолізу екстрактом плаценти, за рахунок підвищеного вмісту в ній інгібіторів активаторів плазміногену PAI -1 та PAI - 2 [73, 111].

Що стосується тромбоцитарної ланки системи гемостазу, то при фізіологічному перебігу вагітності агрегаційна активність тромбоцитів практично не змінюється, адгезивність тромбоцитів незначно зростає [111, 140, 146].

Таким чином, гемостаз при фізіологічній вагітності, при збільшенні терміну гестації, змінюється у бік зростання потенціалу згортання крові [76, 128, 149], тобто мають місце підвищення швидкості згортання крові, в кінці третього триместру підвищується кількість ПДФ з паралельним збільшенням концентрації факторів I, II, V, VIII, IX, X, XII [130]. Активність факторів X (попередника тромбопластину), XIII (фібринстабілізуючого) дещо знижується в кінці вагітності на відміну від інших факторів. Зниження активності останнього при значному підвищенні рівня фібриногену [180] має величезне значення для процесу стабілізації згустку і його подальшого лізису [130]. У той же час відзначається деяке зниження рівня інгібіторів коагуляції - антитромбіну III і антифактора Ха [130].

Усі перераховані вище зміни носять адаптаційний характер [73, 168, 180]. У першому триместрі вагітності у процес включаються переважно клітинні механізми ендотеліальної системи, а на наступних триместрах домінує участь загортальної системи крові, що необхідно враховувати при плануванні та здійсненні цілеспрямованих превентивних та коригуючих

заходів. Завдяки їм організм жінки готується до майбутньої кровотечі під час пологів.

1. 3. Характер змін у системі гемостазу та ретикулоендотеліальній системі на тлі преєклампсії.

При розвитку преєклампсії усі перераховані зміни в системі гемостазу набувають патологічного забарвлення [28], в результаті чого частота порушень процесу згортання крові перевищує 83% при розвитку преєклампсії. Слід зазначити, що «чистий» гестоз [32] зустрічається вкрай рідко. Найчастіше має місце виникнення преєклампсії у жінки з уже наявною екстргенітальною патологією [72]. У результаті відбувається зрив компенсаторних механізмів.

Для нормального функціонування організму в системі гемостазу існує рівновага між згортальною та антизгортальною системами [44, 89, 139]. Для врівноваження коагулянтної і антикоагулянтної ланок у системі мати - плацента - плід необхідна цілісність шару глікокаліксу, щітинної облямівки і складаючих її мікрворсинок синцитіотрофобласту [24, 31, 75]. При преєклампсії відбуваються численні пошкодження цих структур і, як наслідок цього, відбувається вивільнення коагулюючих агентів - тромбоксану А2 і колагену [31]. Оголення колагену IV типу базального шару епітелію ворсин, що є потужним активатором фактору Хагемана, призводить до надмірної активації внутрішнього шляху утворення протромбінази [24, 31, 139]. У той же час в організмі існує макрофагально - моноцитарний механізм активації згортання крові [3, 11]. У літературі описані дані про наявну моноцитопенію у вагітних з преєклампсією середнього та важкого ступеню, як результату ендотоксикозу [3, 179], в той час як при фізіологічному перебігу вагітності кількість моноцитів підвищений, на відміну від невагітних [115]. За даними

Д.І. Соколова і співавторів [143], при преєклампсії в тканині плаценти спостерігаються мононуклеарні інфільтрати [114, 167], що підтверджує наявність запальної реакції в тканині плаценти при преєклампсії [62, 155, 179]. Центральними елементами запалення є моноцити, які в активному стані секретують прозапальні медіатори: інтерлейкін - 1, інтерлейкін - 6, інтерлейкін - 8, фактор некрозу пухлини (ФНП) [35, 117]. Крім того моноцити крові і тканинні макрофаги є джерелом речовин, що надають прямий вплив на коагуляційний потенціал крові, зокрема, адгезивних речовин: фібронектину, тромбомодуліну, протеогліканів, а також активатора плазміногену та інших біологічно активних речовин [97, 104]. Але не має ніяких даних про вивчення моноцитограми, адже функціонально активними, які впливають на процес згортання крові, є зрілі моноцити з бобовидним ядром, які відносяться до II типу клітин.

При преєклампсії відбувається зниження синтезу природних антикоагулянтів [80, 96, 186], знижується активність антитромбіну III (АТ III) [43, 45], індукція тканинного фактору (ТФ), продукція великої кількості фактору Віллебранда і фібронектину [43, 45], руйнування «аннексинового» щита (аннексина V - антикоагулянтний плацентарний протеїн - I, судинний антикоагулянт альфа) володіє потужними антикоагулянтними властивостями [31, 130].

Як відомо, у вагітних з преєклампсією спостерігається відсутність або неповна друга хвиля інвазії цитотрофобласту, в результаті чого м'язово-еластична оболонка спіральних артерій міометрію зберігає сприйнятливність до судиннозвужувальних стимулів [81, 42]. Це призводить до зниження хореодецидуального кровотоку [75]. Преєклампсія, особливо її тяжка форма, характеризується судинними змінами, що приводять до порушення мікроциркуляції [130]. Головною патогенетичною ланкою даного ускладнення вагітності є генералізований артеріолоспазм [81] і, як результат, уповільнення кровотоку, що приводить до ішемії та гіпоксії [28].

Відомо про зниження вмісту NO - ендотелій - релаксуючого фактору при преєкламписії, регулятора адгезії лейкоцитів та агрегації тромбоцитів [2, 96, 184, 186]. Саме зміни у тромбоцитарній ланці є ранніми ознаками порушень в системі гемостазу при преєкламписії [130]. Змінюється не тільки число, а й агрегаційна активність пластинок, яка значно підвищується у зв'язку з ураженням ендотелію [43, 45, 130]. Зменшення числа тромбоцитів є ранньою ознакою преєкламписії, прямо пропорційною ступеню тяжкості, однак, спостерігається також при легкій формі, яка протікає довгий час [130]. У працях деяких авторів [146] відзначено різке збільшення кількості активованих тромбоцитів, до 46 - 48%, що, в кінцевому рахунку, призводить до розвитку тромбоцитопенії і стимуляції тромбоцитопоезу, в результаті якого в кров надходять молоді незрілі форми - мегатромбоцити. Проте жоден із існуючих показників тромбоцитарного гемостазу не дає уявлення про інтенсивність процесу, що дуже важливо при преєкламписії,

Одночасно з перерахованими вище змінами при преєкламписії патологічно підвищується проникаюча здатність судин [31, 28]. Причому характерна «негативна» проникаюча здатність, яка характеризується не тільки виходом води, а й мало-дисперсних фракцій білку (альбуміну) [130]. Це призводить до протеїнурії, гемоконцентрації, порушення реологічних властивостей крові, уповільнення кровотоку, ацидозу [28].

А.А. Савченко і Ю.Н. Шевченко [103] вказують на підвищення сумарної активності факторів згортання крові, складових внутрішнього шляху активації гемостазу (VIII, I, X, XI, XII), підвищення рівня фібриногену на 20 - 30% порівняно з середньо-нормативним значенням, тоді як зростання факторів, що відповідають за зовнішній шлях активації згортання крові, було незначним.

Підводячи підсумок, можна сказати, що у вагітних з преєкламписією є усі три складові тріади Вірхова: зміна кровотоку (стаз), пошкодження стінки

судин (ендотелію), зміна складу крові (тобто підвищення згортання), які призводять до виникнення тромбозу [132].

Клінічно порушення в системі мати - плацента - плід гемостазіологічного характеру можуть проявитися: первинною і вторинною плацентарною недостатністю, випадками внутрішньоутробної загибелі плоду, передчасними пологами, синдромом ЗВУР плоду, HELLP - синдромом, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (ПОНРП), коагулопатичною кровотечею та іншими тяжкими ускладненнями [31].

При прееклампсії процес інвазії трофобласту порушується [81, 101, 138], в результаті чого судини зберігають свою будову та залишаються при цьому чутливими до вазоактивних речовин [42]. Це призводить до порушення кровотоку в системі матка – плацента - плід [101]. Крім того, деякі автори вказують на можливість гіперплазії м'язового шару. Нерідко артеріальна гіпертензія є компенсаторною реакцією при прееклампсії, яка спрямована на посилення приливу крові до міжворсинчатого простору у відповідь на недостатність другої хвилі інвазії трофобласту. Неминучим супутником порушення кровотоку є гіпоксія (циркуляторна, гіпоксемічна, гістотоксична), яка призводить до пошкодження ендотелію, це сприяє розвитку змін, що лежать в основі прееклампсії [24, 31, 69]. Важливе значення у розвитку прееклампсії відводиться стану ендотелію. Ендотелій виконує безліч важливих функцій: транспортну, метаболічну, продукцію цитокінів, регуляцію гемостазу, підтримання тонуусу та проникаючої здатності судинної стінки [105]. Природно, що при його пошкодженні всі ці функції порушуються. Але найнебезпечнішим є порушення функції регуляції гемостазу [20].

Останнім часом проведені дослідження з визначення маркерів дисфункції ендотелію [2, 92, 188]. Є.В. Фількіна та ін [1, 59, 142] отримали в 2,5 рази збільшену кількість десквамованих ендотеліоцитів у пуповинній крові.

A. Hunter та співавтори в 2000 р., а також інші дослідники [65, 91, 189] повідомили про значне зростання концентрації судинно-ендотеліального фактору росту (СЕФ) у сироватці за кілька тижнів до клінічних проявів преєклампсії, а в міру наростання ступеню тяжкості концентрація даного чинника знижується, знижується також рівень васкулярних молекул клітинної адгезії (ВМКА) (І.С. Сідоров та співавтори).

У нормі ендотелій підтримує рідкий стан крові, так як неушкоджений ендотелій має однаковий з тромбоцитами негативний заряд і тромбоцити не фіксуються на ньому [130, 134, 146]. При пошкодженні ендотелію тромбоцити спрямовуються до ушкодженої ділянки і утворюють пристінковий мікротромбоз [130, 131, 146]. Крім того, при ураженні ендотелію знижується продукція простацикліну [81, 105, 184], в результаті чого втрачається здатність судинної стінки попереджати судинний спазм, агрегацію тромбоцитів та внутрішньосудинний тромбоз [2, 42, 92]. Далі з тромбоцитів вивільняється тромбоксан [170, 175, 178], який має судиннозвужувальну, агрегантну та коагуляційну дію, викликаючи тим самим розвиток хронічної форми ДВЗ - синдрому [14, 16, 43], результатом якого в післяпологовому періоді може бути розвиток геморагічного шоку [127] і, як наслідок, - шокової матки і шокової плаценти (термін введений В.Н. Серовим та співавторами в 1983 р.) [106]. На сьогоднішній день добре вивчена роль порушення балансу тромбоксан/простациклін в генезі судинно-тромбоцитарних порушень [46, 189], що супроводжуються гіперагрегацією тромбоцитів при преєклампсії [25, 73, 108]. Крім того встановлено, що моноцити вагітних з преєклампсією експресують тканинний тромбопластин [97, 104] і володіють високим ступенем адгезії до інтактного ендотелію та ще більш високим ступенем адгезії до пошкодженого ендотелію [122, 115], тим самим ускладнюється стан передтромбозу та перебіг гестозу. Проведена велика кількість досліджень по вивченню стану ендотелію, але більшість дослідників у якості матеріалу для дослідження використовували плаценту

або пуповинну кров. Це без сумнівів має велике наукове значення, але для практичної діяльності важливо мати уяву про стан ендотелію підчас вагітності для того щоб своєчасно прогнозувати та корегувати зміни у ендотеліальній системі.

1. 4. Обґрунтування можливостей використання низькочастотного вібраційного п'єзоелектричного гемовіскозиметру.

Акушерство є дуже динамічною сферою в медицині, тому особливо потребує точного, швидкого, високоінформативного методу оцінки стану системи гемостазу в реальному часі. На сьогоднішній день в арсеналі клініцистів є безліч методів для дослідження стану системи агрегатного стану крові, однак переважна більшість цих методів є малоінформативними, і тим більше вони не дають уявлення про динаміку процесу. Крім того всі лабораторні дослідження вимагають дотримання суворих правил забору та зберігання використовуваного матеріалу, правильного приготування та використання реагентів і контрольних зразків, а також правильної роботи з коагулометрами [19]. Слід зазначити, що функціональний стан системи гемостазу залежить не тільки від плазмових і судинних факторів згортання і фібринолізу, а й від кількісного та якісного стану всіх клітин крові, інших ферментних систем, бактеріальних токсинів і лікарських засобів. У цьому зв'язку лише аналіз цільної крові здатний дати об'єктивні дані про систему гемостазу. Отримувані за допомогою лабораторних методів показники різняться в залежності від фірм виробників реактивів [61], за винятком МНВ. Найчастіше від забору крові до отримання результату проходить досить тривалий проміжок часу, що несприятливо впливає на швидкість прийняття рішення щодо лікування, що особливо небезпечно в акушерстві. Крім усього іншого, широко поширені клініко - лабораторні методи дослідження системи гемостазу вимагають дорогих реактивів і висококваліфікованого персоналу.

В даний час в м. Томську (Росія) на НВО «Меднорд - Техніка» розроблений апаратно-програмний комплекс для досліджень реологічних властивостей крові

АРП - 01М «Меднорд» [118, 177]. При дослідженні і оцінці системи регуляції агрегатного стану крові використовується метод низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскзиметрії (НВПГ). Суть даного методу полягає в реєстрації змін опору досліджуваного середовища резонансним коливанням голки - резонатора, яка закріплена на п'єзоелектричному елементі і опущена в кювету з кров'ю пацієнта [83, 169]. Даний метод не вимагає використання додаткових реактивів, необхідна кількість крові для проведення даного дослідження дорівнює 1,5 мл. Метод НВПГ призначений для дослідження реологічних характеристик крові, контролю та реєстрації самих незначних змін агрегатного стану крові або плазми в процесі їх згортання, визначенні інтенсивності процесів, що характеризують основні етапи гемокоагуляції та фібринолізу [162, 181, 185], а також для проведення оцінки ефективності лікування [83, 124, 183].

Коротка характеристика основних показників [126, 141]:

1. Показники, що характеризують I фазу коагуляції (судинно-тромбоцитарну).

- Амплітуда контактної фази коагуляції (A1) - максимальна зміна агрегатного стану досліджуваної крові на етапі контактної активації. Відображує величину протромбіназної активності, контактно – калікреїн - кініно - каскадної (КККК) реакції крові.

- Інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК) - інтенсивність КККК - реакції крові, протромбіназної активності, агрегаційну активність тромбоцитів та інших клітин крові. ІКК можна розрахувати за формулою: $(A1 - A0) / T1$.

2. Показники, що характеризують інтенсивність тромбоутворення і процес полімеризації фібрину (ІІф. - ІІІф).

- Константа тромбінової активності (КТА) - швидкість наростання тромбоутворення, інтенсивність протеолітичного етапу утворення згустку. $KTA = 100 / (T2 - T1)$.

- Інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД) - характеризує інтегративний вплив про- і антикоагуляційних систем на процес утворення згустку (I + II + III фактори). $IKD = (A3 - A0) / T3$.

- Інтенсивність полімеризації згустку (ІПС) - швидкість з'єднання мономерних молекул «бік – в - бік », «кінець – в - кінець», що формує мережу фібрину з пептидного формулою.

- Максимальна амплітуда (МА) - характеризує максимальну щільність утвореного згустку.

- Інтенсивність тотального згортання крові (ІТС) - характеризує щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку, інтегративну взаємодію всіх компонентів, що беруть участь в утворенні згустку («с» фібриногену, активного XII фактору, концентрація і функціональна активність тромбоцитів). $ІТС = (A5 - A1) / (T5 - T1)$.

- Інтенсивність ретракції та лізису згустку (ІРЛС) - характеризує спонтанний лізис згустку, відображає інтенсивність безперервного процесу гемокоагуляції, стан плазмінової активності, кількість структурованого в згусток плазміногену, ступінь лабільності активаторів плазміногену (тканинного, урокіназного, калікреїн, XIa, XIIa). $ІРЛС = (МА - (A6 - A1)) / МА \times 100 \%$.

М.Н. Шпісманом, І.І. Тютрним і співавторами (2012) [29] опубліковані референтні значення показників гемостазу невагітних жінок добровольців, отриманих методом НВПГ (таб. 1.2).

Таблиця 1.2.

Референтні значення показників НВПГ у невагітних жінок.

Показники	Значення
Початковий показник, A0	191,00 [147,00; 236,00] (відн.од.)
Амплітуда початкової фази коагуляції, A1	154,50 [107,00; 186,00] (відн.од.)
Час контактної фази коагуляції, T1	1,30 [0,80; 1,8] (хв)
Інтенсивність контактної фази коагуляції, ІКК	-18,71 [- 33,30; - 10,67] (відн.од.)
Константа тромбінової активності, КТА	30,3 [20,00; 34,48] (відн.од.)
Час згортання крові, T3	7,35 [6,00;14,80] (хв)
Інтенсивність коагуляційного драйву, ІКД	30,30 [21,42; 36,56] (відн.од.)

Амплітуда полімеризації згустку, А4	607,00 [488,00; 689,00] (відн.од.)
Час полімеризації згустку, Т4	17,35 [16,00; 24,80] (хв)
Інтенсивність полімеризації згустку, ІПС	17,90 [14,70; 23,40] (відн.од.)
Час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку, Т5	30,50 [24,40; 38,10] (хв)
Максимальна щільність згустку, МА	506,50 [422,00; 614,00] (відн.од.)
Інтенсивність тотального згортання крові, ІТС	16,25 [14,49; 19,92] (відн.од.)
Інтенсивність рефракції та лізису згустку, ІРЛС	3,45 [2,05; 4,85] (%)

У таблиці 1.3 представлена кореляція показників НВПГ з показниками загальноприйнятих лабораторно-клінічних методів діагностики [126].

Таблиця 1.3.

Кореляція показників НВПГ з показниками агрегатограми (А), коагулограми (В), тромбоеластограми (С).

А (агрегатограма)		
ІКК	Спонтанна агрегація	0,76
Т1	Спонтанна агрегація	0,59
ІКК	Адр. 2,5 мкг/мл	0,66
В (коагулограма)		
КТА	ТЧ	0,78
ТЗ	ЧС	0,86
ІКД	АЧТЧ	0,56
МА	Ф – Н	0,67
ІРЛС	СФА	0,83
С (тромбоеластограма)		
КТА	Кк	0,93
ВСК	Р	0,76
ІКД	Р	0,64
МА	АМ	0,86
ІРЛС	ФА	0,74

Саме по собі дослідження нетрудоемке, виконується біля ліжка хворого. Забір крові проводиться голкою великого діаметру (не менше 1 мм) без джгута, або з короткочасним накладенням джгута. Дані, отримані в результаті цього методу, охоплюють всі фази процесу згортання крові: від судинно–тромбоцитарної ланки до фібринолізу включно. Безсумнівними привілеями приладу є наявність програми, яка дозволяє проводити постійне спостереження за динамікою процесу гемокоагуляції і лізису згустку у реальному часі, що надзвичайно важливо для правильної та ефективної діагностики та лікування. Процес реєстрації гемокоагуляції, ретракції та лізису згустку крові можна зупинити на будь-якому етапі, забезпечуючи отримання не всіх показників, а тільки тих, які цікавлять лікаря при обстеженні конкретного пацієнта, а це економить час, що дуже важливо, особливо в акушерстві [128]. Крім того, показники, отримані методом НВПГ, є стандартними, незалежними від фірм виробників реактивів і будуть зрозумілі для всіх лікарів без винятку.

Для виявлення тромбонебезпечності [119] застосовується проба з тест-подразником у вигляді локальної гіпоксії верхньої кінцівки. І.І. Тютріним і М.Н. Шпісманом в 1985 році була запропонована проба з тест - подразником у вигляді 5 - хвилинної гіпоксії верхньої кінцівки [1]. Гіпоксія, по-перше, збільшує згортання крові і активує фібринолітичну активність, а по-друге, стимулює простагліциногенеруючу активність ендотелію. О.А. Тарабрин і співавтори (1996) удосконалили пробу з тест-подразником, випробувавши дворазовий вплив локальної гіпоксії верхньої кінцівки з інтервалом 25 - 30 хвилин. Латентний період реакції протизгортальної системи складає 15 - 20 хвилин, що достатньо для включення неферментативного компоненту фібринолізу.

Залежно від характеру реакції судинно-тромбоцитарного, коагуляційного компонентів гемостазу і фібринолізу на вплив тест-подразника виявлені три типи реакції РАСК у здорових осіб [1, 113, 159]:

- 1) компенсований, що характеризується:

- збільшенням спонтанної агрегації тромбоцитів, ослабленням інтенсивності агрегації;
 - уповільненням фази контактної коагуляції, її інтенсивності, зниженням тромбінової активності;
 - уповільненням часу згортання крові;
 - уповільненням процесу полімеризації згустку;
 - збільшенням показника ретракції та лізису згустку;
- 2) субкомпенсований, для якого характерно:
- підвищення інтенсивності спонтанної агрегації тромбоцитів;
 - підвищенням інтенсивності контактної фази коагуляції, тромбінової активності та індексу коагуляційного драйву;
 - прискоренням процесу полімеризації згустку;
 - збільшенням показника ретракції та лізису згустку;
- 3) гіперкомпенсований, який характеризується:
- відсутністю змін характеру спонтанної агрегаційної активності тромбоцитів;
 - збільшенням тривалості контактної фази коагуляції, підвищенням тромбінової активності і щільності фібринового згустку;
 - прискоренням процесу полімеризації згустку цільної крові;
 - підвищенням інтенсивності ретракції та лізису згустку.
- У хворих реєструється 2 типи реакції гемостазу на функціональну пробу.
- 1) декомпенсований тип характеризується:
- збільшенням амплітуди спонтанної агрегації тромбоцитів;
 - підвищення швидкості та інтенсивності контактної фази коагуляції, тромбінової активності та прискоренням згортання крові;
 - збільшенням часу полімеризації згустку та підвищенням щільності згустку;
 - різким збільшенням тривалості ретракції згустку при відсутності достовірних ознак лізису.
- 2) виснажений тип характеризується:
- пригніченням спонтанної агрегаційної активності тромбоцитів;
 - збільшенням тривалості контактної фази коагуляції;
 - різким пригніченням антитромбінової активності;
 - порушенням процесів полімеризації та ретракції згустку крові;
 - відсутністю ознак лізису згустку.

1. 5. Шляхи профілактики тромбоемболічних ускладнень у вагітних з преєклампсією.

1.5.1. Традиційні методи профілактики тромбоемболічних ускладнень в акушерській практиці.

Беручи до уваги поліетіологічність тромбоутворення, для профілактики тромбоемболічних ускладнень слід використовувати методи, спрямовані на нормалізацію системи регуляції агрегатного стану крові та гемостазу в цілому. Відповідно до сучасних уявлень про тромбогенез профілактика ТЕУ повинна проводитися трьома шляхами [97, 147, 153]:

- 1) гальмуванням адгезивної та агрегаційної активності тромбоцитів (дезагреганти);
- 2) уповільненням згортання крові (антикоагулянти);
- 3) активацією фібринолітичної системи крові.

В акушерстві з метою профілактики ТЕУ застосовуються такі методи [85, 153, 160]:

- 1) фізичні (механічні) засоби для прискорення венозного кровообігу, в результаті якого вдається усунути один з важливих факторів тромбоутворення - застій крові в нижніх кінцівках:
 - рання активація жінки після операції;
 - еластичні гольфи, панчохи (за показаннями);
 - адекватна гідратація;
- 2) фармакологічні засоби:
 - дезагреганти;
 - НФГ;
 - низькомолекулярні гепарини;
 - непрямі антикоагулянти.

Еластичні панчохи ефективні як у невагітних, так і у вагітних жінок. Вони попереджають перерозтягнення вен і, таким чином, рятують ендотелій від пошкодження, перешкоджають субендотеліальному відкладенню колагену [79, 161]. Інші механічні способи, такі як періодична пневматична компресія мають особливу цінність у момент кесаревого розтину і відразу після пологів. Однак, вважається, що хоча фізичні методи і призводять до поліпшення кровообігу, але ефективні вони лише у комплексі зі спеціальними медикаментозними засобами, які запобігають внутрішньосудинному тромбоутворенню [79, 123, 125].

Величезний інтерес проявляється до аспірину, як до засобу, який вибірково пригнічує синтез тромбоксану [13, 130]. Ацетилсаліцилова кислота у великій кількості міститься у корі верби і використовується людиною, як лікувальний засіб, вже більше тисячі років. У клінічну практику аспірин був впроваджений близько ста років тому, проте, про його здатність зменшувати біосинтез простагландинів шляхом пригнічення активності циклооксигенази [131, 150], стало відомо тільки через 71 рік.

Аспірин, застосовуваний у терапевтичних дозах, проникає крізь плаценту, тому існує реальна загроза пригнічення біосинтезу простагландинів і тромбоцитів в організмі плоду. Застосування малих доз (80 - 100 мг/добу) - переважно пригнічує синтез тромбоксану тромбоцитами матері, тим самим запобігає спонтанній агрегації, зберігає синтез простаглантину і не впливає при цьому на активність тромбоцитів плоду та новонародженого. За даними літератури [34, 122] при використанні аспірину в низьких дозуваннях знижується ризик розвитку еклампсії на 15 - 20% [28], призначення низьких доз аспірину (50 - 150 мг/добу) є безпечним в II та III триместрі, а застосування НМГ тривалими курсами для профілактики розвитку ТЕУ безпечно для матері та плоду і не призводить до збільшення частоти акушерських кровотеч та геморагічних ускладнень.

Курантил 25 мг 3 рази на добу за годину до прийому їжі, викликає артеріолоділятацію і гальмує адгезію та агрегацію тромбоцитів, і тим самим покращує мікроциркуляцію [28, 132].

Загальноприйнятими антитромботичними агентами, використовуваними для профілактики тромбоемболічних ускладнень, є варфарин, чи не фракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин [13]. Варфарин - антикоагулянт, ефект якого зв'язаний з пригніченням вітаміну К - залежного гамма - карбоксилування II, VII, IX і X факторів згортання і протеїнів С і S [87]. Це призводить до синтезу імунологічно зафіксованих, але біологічно неактивних форм цих коагулюючих протеїнів [36]. Варфарин, як пролонгований антикоагулянт, препарат вибору у невагітних. При

вагітності він далеко не кращий, бо вільно проникає через плацентарний бар'єр і може чинити несприятливий вплив на плід [57, 76].

Нефракціонований гепарин - непрямий інгібітор тромбіну, який в комплексі з антитромбіном III (АТ III) конвертує цей плазмований кофактор з повільного у швидкий інактиватор тромбіну, фактору Ха, і, меншою мірою, фактори XIIa, XIa і IXa [22, 23]. Серед великої кількості проблем, пов'язаних з тривалим призначенням нефракціонованого гепарину у вагітних, виділяють відносну складність підтримки стабільної терапевтичної відповіді (біодоступність при підшкірному введенні не перевищує 29%), незручне парентеральне застосування, а також ускладнення гепаринотерапії такі, як тромбоцитопенія [90], демінералізація кісток у пацієнтів, що лікувалися більше 7 тижнів [24, 27, 31]. Низькомолекулярні гепарини (НМГ) - новий клас антикоагулянтів, який містить короткий полісахаридний ланцюжок, чим і обумовлена його низька молекулярна маса. Гепарини [52], мають полісахаридні ланцюжки довжиною більше ніж 18 цукрових одиниць і молекулярну масу більше 5400 Дальтон інгібують фактор IIa, чим збільшують небезпеку кровотечі. На відміну від нефракціонованого, НМГ мають довжину полісахаридних ланцюгів від 8 до 18 цукрових одиниць та інгібують в основному Ха, а не IIa фактор з мінімальним ризиком кровотечі [9, 119]. Використання НМГ не асоційоване з ризиком вроджених каліцтв (не вище, ніж у генеральній популяції) або аномалій плода [23, 132]. Ці препарати не проникають через плаценту і, таким чином, не збільшують ризику кровотеч у плоду, не виділяються з грудним молоком і можуть використовуватися під час лактації [34, 57]. На думку В.І. Кулакова і співавторів (2009), з'явилася перспектива використання НМГ з метою профілактики ендотеліальних змін, властивих прееклампсії, так як вони мають позитивний ефект на зовнішній шлях згортання крові та ендотелій. НМГ вирішують проблему досягнення тривалого і стабільного терапевтичного ефекту і зручні при парентеральному введенні, тому, що висока біодоступність та тривалий період напіввиведення, передбачувана антикоагулянтна відповідь на відповідні дози дозволяють

призначати їх 1 або 2 рази на добу [30, 112, 176]. В Україні зареєстровані і використовуються в клінічній практиці такі НМГ: надропарин (фраксипарин), дельтепарин (фрагмін), еноксапарин (клексан), беміпарин (цибор), тропарін та ін.

Е.Н. Клігуненко та співавтори (2013) стверджують факт стабілізації показників прозапальних цитокінів при одночасному статистично значимому збільшенні протизапальних при умові доопераційному введенні беміпарину. По результатам своїх досліджень, експериментальна частина яких проводилась на 20 вагітних щурах та 20 вагітних кролях, Ампаро Сантамарія (2012) зробив висновок про безпечність використання беміпарину для плоду. Американськими вченими рекомендовано ведення жінок, з прееклампсією в анамнезі, на аспірині у малих дозах та НМГ протягом усієї вагітності [122, 152]. За даними іноземних авторів, застосування низьких доз аспірину знизило розвиток прееклампсії на 15 - 20%, а застосування НМГ - на 74,1% [122]. Кінцевим результатом даної терапії є поліпшення кровотоку, реологічних властивостей крові, запобігання розвитку прееклампсії, ЗВУР та інших ускладнень гестації. За даними Pгесог 2 (2009) НМГ призначаються при наявності трьох і більше провокуючих факторів, включаючи прееклампсію, з 28 тижня гестації до 6 тижнів післяопераційного періоду, але не менше 10 днів.

Для поліпшення функціонування системи мати – плацента - плід з успіхом застосовують актовегін та діосмін (флебодіа 600) [74, 75]. Актовегін має антигіпоксичний ефект, а діосмін - флеботонізуючий та ангіопротекторний ефект, що разом покращує гемореологію у фетоплацентарному комплексі у вагітних з прееклампсією [28].

З метою поліпшення реологічних властивостей крові і відновленню ОЦК проводять інфузійну терапію колоїдами, кристалоїдами і препаратами ГЕК [34, 52, 136]. Добовий обсяг інфузії, згідно з наказом № 676 МОЗ України від 31 грудня 2004, відповідає фізіологічним потребам (в середньому 30 - 35 мл/кг). За даними авторів [31, 130] препаратів ГЕК (20 мл/кг) дозволяє одночасно вирішувати ці два завдання. Крім того препарати ГЕК позитивно

впливають на ендотелій судинної стінки, відновляючи ушкоджений ендотелій [31, 136].

Враховуючи той факт, що преєклампсія розвивається на тлі ендотеліальної дисфункції, яка призводить до порушення усіх функцій ендотеліальної системи, у тому числі і функції регуляції гемостазу. До того ж при данному ускладненні вагітності переважають зміни спрямовані у бік гіперкоагуляції. Проте національні протоколи не містять схем комплексної корекції порушень у системі гемостазу у вагітних з тяжкою преєклампсією у перинатальному періоді.

1.5.2. Раціональний спосіб знеболення, як метод профілактики ТЕУ у вагітних з преєклампсією.

З давніх часів люди дивляться на біль як на сувору і неминучу супутницю. Французький невропатолог Болуен охарактеризував біль як «не що інше, як діяльність нервових центрів, збуджених роздратуванням, яке виникло на периферії».

Біль під час пологів - це суб'єктивне відчуття, пов'язане з розширенням шийки матки, розтягуванням її нижнього сегменту і ішемією м'язових волокон міометрію [5, 99]. Імпульси від матки, шийки матки, шиїчного та підчеревного сплетінь проводяться по волокнах типу А і С підчеревного нерва і задніх гілок субдуральних нервів, які в поперековій області з'єднуються з симпатичним стовбуром. Далі ці волокна йдуть по білим з'єднувальним гілкам T10 - T12 та L1 [84, 94], перетворюючись на задні корінці субдуральних нервів, проходять через білу речовину і потрапляють в сіру речовину спинного мозку. У задніх рогах спинного мозку є безліч функціональних і анатомічних контактів, де відбувається комплексна обробка отриманої інформації [94]. Тут же виробляється велика кількість нейромедіаторів: субстанція Р, вазоактивний кишковий пептид (ВКП),

збуджуючі амінокислоти аспартат і глутамат, які відповідають за виникнення судомного синдрому [63, 100].

Питання анестезіологічної допомоги в акушерстві виходить за межі тільки зняття больових відчуттів. Анестезія при кесаревому розтині повинна відповідати наступним вимогам:

- мінімально впливати на функції життєво важливих органів і систем плоду, породіллі;
- мінімальному проходженню анестетика через плаценту;
- забезпечувати адекватну інтра- та післяопераційну аналгезію;
- мінімальним впливом анестетика на тонус матки;
- зберігати механізми ауторегуляції життєво важливих органів і систем у породіллі після вилучення плоду.

Інтенсивна терапія та адекватне анестезіологічне забезпечення запобігають розвитку багатьох критичних станів, пов'язаних з акушерською та екстрагенітальною патологією [4, 5]. Розвиток акушерської анестезіології пов'язаний з пошуком нових методів та засобів аналгезії та інтенсивної терапії, що дозволяє забезпечити повноцінний захист від стресів, маючи при цьому мінімальний токсичний вплив на породіллю і плід.

Розродження вагітних з преєклампсією можливо через природні родові шляхи і шляхом операції кесарів розтин залежно від ситуації, яка склалася (готовність родових шляхів, загальний стан жінки, стан плоду) [69, 71]. Наявність у вагітної преєклампсії тяжкого ступеню вимагає більш обережного для матері та плоду методу розродження. У разі стабільного стану матері та плоду, зрілих родових шляхів, таким методом є вагінальні пологи. Однак, в більшості випадків виникає необхідність провести розродження не чекаючи зрілості родових шляхів на тлі нестабільної гемодинаміки. У даній ситуації краще виконати кесарів розтин (КС) [5, 94]. Згідно загальновідомими даними саме оперативне втручання підвищує ризик розвитку ТЕУ, при кесаревому розтині він в 3 рази вищий, ніж після вагінальних пологів [79]. Екстрений кесарів розтин збільшує розвитку ТЕУ в 2 - 5 разів у порівнянні з плановим (О.М. Клігуненко) [57]. Ситуація

ускладнюється вже наявним станом гіперкоагуляції, тому вибір оптимального методу знеболення є досить актуальним.

Серед причин материнської смертності анестезіологічні ускладнення знаходяться на 5 - 6 місці. Найчастіші з них: синдром Мендельсона, зупинка серця, гіпоксія, токсичні реакції на препарати для наркозу, ускладнення спинальних методів анестезії, важка інтубація [4, 94]. Дуже великий вплив на позитивний результат пологів надає вибір раціонального знеболювання [100]. При виборі анестезіологічної допомоги у вагітних з прееклампсією необхідно враховувати, що загальна анестезія та її компоненти проявляють несприятливий вплив на систему гемостазу, причому на згортання крові впливають не стільки властивості анестетика, скільки ступінь придушення або порушення симпатико-адреналової активності, тому що катехоламіни підсилюють тромбоутворення. До того ж загальне знеболювання, охороняючи головний мозок, практично не захищає спинний, що є джерелом формування післяопераційного больового синдрому [94]. Нейроаксіальна анестезія попереджає розвиток цього синдрому шляхом переривання висхідних потоків ноцицептивної інформації (близько до 100% антиноцицептивний захист), тим самим зменшуючи післяопераційні дихальні і тромбоемболічні ускладнення [39, 40]. З точки зору багатьох авторів [39, 40, 99], нейроаксіальне знеболення: епідуральна анестезія (ЕА) та спинальна анестезія (СА), які отримали стрімке розповсюдження у останні десятиріччя, володіє перевагами перед іншими методами знеболення, так як дозволяє уникнути деяких ускладнень загального знеболення. Є.К. Ніколаєв і співавтори (1995) визначили за допомогою електрокоагулографії, що судинні ефекти спинальної анестезії, пов'язані з симпатичною блокадою [99], покращують реологію і капілярний кровотік і тим самим уповільнюють протромбіназо- і тромбоутворення. Однак, у літературі не зустрічаються дані показників гемовіскозиметрії на тлі симпатичного блоку, який виникає під час проведення спинальної анестезії у вагітних з прееклампсією. На нашу думку таке дослідження представляє великий інтерес, так як дозволить

спрогнозувати розвиток тромботичних ускладнень в післяопераційному періоді у даної категорії жінок та провести профілактичні заходи по їх попередженню.

Вважається, що одним з найефективніших заходів профілактики ТЕУ є комплексне застосування нейроаксіальної анестезії та низькомолекулярних гепаринів (НМГ) [118]. Даний метод знеболення вважається найбільш адекватним у вагітних з тяжкою преєклампсією [182]. Преєклампсія супроводжується синдромом системної запальної реакції [33, 133], яка підвищує агрегаційні та адгезивні властивості тромбоцитів [95, 155, 179]. Місцеві анестетики, в малих плазмових концентраціях, проявляють системну протизапальну дію, гальмують надлишкову активацію поліморфно-ядерних гранулоцитів та їх адгезію до ендотеліальних клітин, пригнічують вивільнення гістаміну [52, 98]. Крім того, місцеві анестетики блокують вивільнення лейкотрієнів, шляхом інгібіції перекисного окислення ліпідів [50, 66], зокрема лейкотрієну В₄, який утворюється в поліморфно-ядерних нейтрофілах і моноцитах і є потужним стимулятором їхньої активності [98]. Провідні анестезіологи світу своїми роботами [39, 40] показали ефективність захисту організму від операційного стресу при даному виді анестезії. Спинальна анестезія в тому вигляді, в якому вона використовується зараз, була вперше виконана А. Біром 16 серпня 1897 при операції резекції гомілкового суглобу з приводу його туберкульозного ураження [100]. А. Бір і його учень А. Гільдебрандт особисто на собі відчули дію нового методу анестезії [99]. Надалі новий метод знеболення привернув до себе увагу хірургів, і дуже багато хто став його широко застосовувати у своїй практиці. Тут слід згадати Т. Тюффье Я.Б. Зельдовича, С.С. Юдіна. В акушерській практиці спинальну анестезію з метою знеболення пологів вперше застосував О. Крайс в 1900 році [94]. Мейер - Мей в 1948р. сказав, що «спинномозкова анестезія, подібно до язика Езопа, є кращою і гіршою річчю на світі. Кращою, коли вона застосовується розумно, на основі даних фізіології; гіршою, коли вона зводиться у систему і застосовується без дотримання її

кордонів». Тому при виборі оптимального анестезіологічного забезпечення слід керуватися індивідуальністю підходу у кожному конкретному випадку.

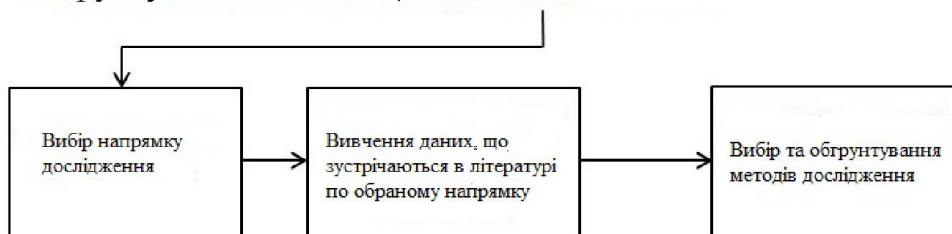
У порівнянні з загальною анестезією при спинальній та епідуральній анестезії зростає матково-плацентарний та нирковий кровообіг, знижується до мінімуму рівень катехоламінів в кровоносному руслі вагітної [182], швидко настає достатня хірургічна аналгезія [99]. Використання більш тонких голок при спинальній анестезії є кращим з точки зору ризику розвитку ТЕУ, що говорить про перевагу даного виду знеболювання при підвищеному ризику ТЕУ [145]. Згідно з даними, описаними в огляді літератури, при фізіологічній вагітності спостерігається активація коагуляційного потенціалу крові, а при прееклампсії зростає агрегаційна та адгезивна активність судинно-тромбоцитарної ланки. Результатом цих змін є підвищення ризику розвитку ТЕУ у вагітних з прееклампсією. Тому комплексна тромбопрофілактика і адекватне знеболення під час розродження є актуальними питаннями акушерської анестезіології.

РОЗДІЛ 2

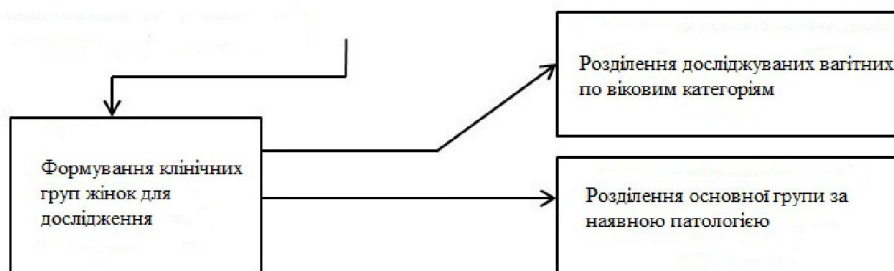
ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1. Програма дослідження

I етап (вибір напрямку, вивчення літератури, визначення задач та обґрунтування методів дослідження)



II етап (визначення досліджуваного контингенту вагітних та розділення їх на групи)



III етап (клінічне, лабораторне, інструментальне та морфологічне дослідження)



IV етап (аналіз та обробка отриманих результатів, розробка методів корекції ТЕУ)



2.2. Клінічна характеристика обстежених вагітних.

Робота виконувалася на кафедрі анестезіології, інтенсивної терапії з післядипломною підготовкою Одеського національного медичного університету. Клінічне обстеження хворих проводилося протягом 2010 - 2012 року на базі Обласного перинатального центру та жіночої консультації № 14 м. Одеси.

Дослідження проведені у 30 жінок - добровольців дітородного віку і 149 вагітних жінок у віці від 18 до 42 років, в терміні гестації 28 - 39 тижнів, з яких:

1. 50 практично здорових вагітних в терміні гестації 28 - 39 тижнів, обстежених на базі жіночої консультації № 14 м. Одеси. Жінки цієї групи не мали в анамнезі екстрагенітальної патології, обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу.
2. 99 вагітних з тяжкою прееклампсією в терміні гестації 28 - 36 тижнів на базі Одеського обласного перинатального центру.

Вагітним, що ввійшли в досліджувані групи, при шпиталюванні до обласного перинатального центру м. Одеси, був встановлений діагноз прееклампсії тяжкого ступеню на підставі слідуючих клініко-лабораторних даних:

- a) підвищення артеріального тиску сягало: САТ – 180 ± 10 мм.рт.ст., ДАТ - 110 ± 5 мм.рт.ст. (в 100% випадків);
- b) головний біль (в 78% випадків);
- c) генералізовані набряки(в 94% випадків);
- d) протеїнурія на момент поступлення сягала $1,5 \pm 0,5$ г/л (в 89% випадках).

Критерії включення вагітних у дослідження:

1. Вагітні з прееклампсією тяжкого ступеню.
2. Відсутність алергічних реакцій в анамнезі.
3. Згода жінки на участь в дослідженні.
4. Відсутність спадкових або набутих порушень згортання крові.

Критерії невключення вагітної у дослідження:

1. Відмова жінки від участі в дослідженні.
2. Алергічні реакції в анамнезі.
3. Психічні захворювання у вагітної .
4. Спадкові, набути порушення згортання крові.

5. Серцево-судинна і серцево-легенева недостатність у стадії декомпенсації, вроджені та набуті вади серця.
6. Тяжкі форми цукрового діабету.
7. Ниркова та печінкова патологія, що передує вагітності.

Критерії виключення вагітних з дослідження:

1. Відмова породіллі від подальшої участі в дослідженні.
2. Індивідуальна непереносимість основних препаратів, що використовуються в ході дослідження.
3. Виникнення у вагітної в процесі дослідження важких і/або несподіваних побічних явищ.

Були сформовані наступні групи:

Група 0 - 30 жінок - добровольців дитородного віку.

Контрольна група - практично здорові вагітні (50 жінок) зі сроком гестації 28 – 38 тижнів.

Вагітні з тяжкою прееклампсією були розподілені на 3 групи в залежності від проведеного профілактичного лікування у перинатальному періоді:

Група 1 - вагітні з тяжкою прееклампсією (29 жінок) з терміном гестації 28 - 36 тижнів, яким не проводилася корекція тромбогеморагічних ускладнень в антенатальному періоді, розроджені шляхом ургентного кесаревого розтину (3 категорії ургентності) під спинальною анестезією 0,5% розчином бупівакаїну. У післяопераційному періоді профілактика ТЕУ проводилася беміпарином через 12 годин після закінчення операції в дозуванні 2500 МО 1 раз на добу.

Група 2 - вагітні з тяжкою прееклампсією (31 жінка) з терміном гестації 28 - 35 тижнів, яким проводилася корекція наявних порушень гемостазу антикоагулянтном беміпарином (цибором) в дозуванні 2500 МО раз на добу в антенатальному періоді. Тривалість лікування визначалася характером прояву основних симптомів прееклампсії. Беміпарин скасовували за 12 годин перед операцією. Розродження проводилося шляхом кесаревого розтину (4 категорії ургентності) під спинальною анестезією 0,5% розчином бупівакаїну. У післяопераційному періоді профілактика ТЕУ проводилася беміпарином через 12 годин після закінчення операції в дозуванні 2500 МО 1 раз на добу.

Група 3 - вагітні з тяжкою преєклампсією (39 жінок) з терміном гестації 28 - 35 тижнів, яким проводилася корекція наявних порушень гемостазу дезагрегантом препаратом ацетилсаліцилової кислоти – 75 мг та магнію гідроксиду – 15,2 мг, в дозуванні 1 таблетка на добу, і антикоагулянтом беміпарином (цибором) в дозуванні 2500 МО раз на добу в антенатальному періоді. Тривалість лікування визначалася характером прояву основних симптомів преєклампсії. У даній групі розродження здійснювалося шляхом планового кесаревого розтину (4 категорія ургентності) під спинальною анестезією 0,5% розчином бупівакаїну. Беміпарин скасовували за 12 годин до операції, прийом препарату ацетилсаліцилової кислоти з магнію гідроксидом припиняли за 4 дні до операції. У післяопераційному періоді профілактика ТЕУ проводилася беміпарином через 12 годин після закінчення операції в дозуванні 2500 МО 1 раз на добу.

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).

Усім вагітним, що входили у досліджувані групи і отримували профілактичне лікування ТЕУ, проводився контроль ефективності лікування за допомогою методу НВПГ.

Вагітні трьох досліджених груп були співставні за крововтратою та тривалістю операції.

Всі вагітні були розподілені за віком, а пацієнтки трьох досліджуваних груп - ще й за видами супутньої патології (таблиці 2.1 і 2.2).

Таблиця 2.1.

Розподілення обстежених жінок за віком.

Вікові групи	Контрольна група, n = 50			Основна група, n = 99		
	Усього, %	1*, %	2*, %	Усього, %	1*, %	2*, %
До 20	12	100	0	9.1	57	43

років						
20 – 30 років	64	46.9	53.1	38,4	71	29
30 – 40 років	24	8.3	91.7	46,5	23.6	76.4
Старші 40 років	0	0	0	6.0	0	100

*- перша вагітність, **- повторна вагітність.

Більшу частину жінок, вагітність яких ускладнилася прееклампсією тяжкого ступеню, склали пацієнтки віком 30 - 40 років (46,5%), причому виникало дане ускладнення частіше при повторних вагітностях (76,4%). У вагітних, що відносились до вікових груп молодших 20 років і 20 - 30 років прееклампсія тяжкого ступеню розвивалася частіше при першій вагітності 57% і 71% відповідно (таб. № 2.1).

Розглядаючи вікову групу вагітних з тяжкою прееклампсією після 40 років, слід зазначити, що дисфункція плаценти діагностована у всіх пацієнток, у 60% жінок цієї вікової групи був обтяжений акушерський анамнез (ОАА), частіше, ніж в інших групах зустрічалися ЗВУР (40%) і дистрес плоду (20%). Однак пацієнтки з екстрагенітальною патологією в анамнезі частіше зустрічалися у вагітних з тяжкою прееклампсією, що входили до вікової групи 30 - 40 років (57,9%). Ожирінням страждали найчастіше вагітні, що входили до вікової категорії 20 - 30 років - 41,9% (таб.2.2).

Таблиця 2.2.

Частота зустрічаємості супутньої патології у обстежених вагітних (n = 99).

Патологія	Вікова категорія			
	До 20-и років, n = 9	20 – 30 років, n = 38	30 - 40 років, n = 46	Старші 40 років, n = 6
Екстрагенітальна патологія, %	28,65	38,7	57,9	40
ОАА, %	0	9,7	39,5	60
Ожиріння, %	0	41,9	28,95	20

Дисфункція плаценти, %	43,9	45,8	34,2	100
ЗВУР плоду, %	14,4	32,3	34,2	40
Дистресс плоду, %	14,3	16,1	7,9	20

Етапи дослідження системи гемостазу методом НВПГ та ретикулоендотеліальної системи:

Передопераційний період:

- Звернення вагітних до пологового будинку (первинне обстеження).
- Проведення функціональної проби з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки на момент поступлення.
- Контроль профілактичного лікування в динаміці.

Післяопераційний період:

- Перша доба післяопераційного періоду (через 24 години після операції).
- Третя доба післяопераційного періоду.

2.3. **Методи дослідження системи гемостазу та ретикулоендотеліальної системи.**

Комплекс методик для обстеження вагітних створювався з урахуванням як їх інформативності, так і простоти відтворюваності виконання методів, можливості застосування його основних показників в умовах закладу практичної охорони здоров'я, мінімальної витрати крові на дослідження. Дослідження проводилися в динаміці, часовий інтервал між забором крові і початком дослідження залишався постійною величиною.

- ✓ Дослідження системи гемостазу за допомогою апаратно-програмного комплексу АРП-01М «Меднорд».

Всім жінкам проводилося дослідження системи гемостазу за допомогою методу НВПГ апаратно-програмним комплексом АРП-01М «Меднорд»: при зверненні, після проби з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки, по ходу лікування, на тлі симпатичного блоку, на 1-у і 3-ю добу післяопераційного періоду.

В основі методики лежить реєстрація змін супротиву крові резонансним коливанням голки-резонатора, які відображають внутрішні процеси, що

відбуваються в крові при згортанні і лізису згустку. Протягом усього дослідження будується крива, яка відображає процес, розраховує амплітудні та хронометричні константи, що характеризують основні етапи гемокоагуляції. Відносна помилка реєстрації не більше 5%, робочий об'єм кювети для досліджуваної рідини - 1,5 мл, температура в термостаті під час дослідження підтримується в межах $+37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Комплекс дозволяє проводити дослідження з дестабілізованою кров'ю.

Забір крові проводився голкою великого діаметру (не менше 1 мм) з короткочасним накладенням джгута. Графік зміни агрегатного стану крові будується в системі координат, де по осі абсцис відображено час дослідження в хвилинах, а по осі ординат амплітуду у відносних одиницях.

Крім того, вагітним з тяжкою прееклампсією проводилася функціональна проба з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки для виявлення тромбонебезпечності та подальшим дослідженням крові методом НВПГ.

Проба проводилась наступним чином:

- a. вагітній вимірювалося вихідний артеріальний тиск (АТ),
- b. двічі проводився стиск артеріальних і венозних магістральних судин (шляхом роздування манжетки на 25% більше від середнього артеріального тиску (САТ)) по 5 - ть хвилин з інтервалом 20 хвилин,
- c. потім брали кров для дослідження.

✓ У всіх вагітних проводилося гістологічне дослідження плаценти.

Для гістологічного дослідження застосовували такі методи забарвлення:

- 1) забарвлення гематоксилін-еозином: на предметне скло наливають відфільтрований розчин гематоксиліну, залишають на 5 – 10 хвилин. Заливають гематоксилін назад до колби, занурюють зрізи у воду на 1 – 10 хвилин. Просвітлюють 1% солянокислим спиртом і знову занурюють у чисту водопровідну воду до посиніння зрізів (10 хв.). Забарвлюють 1% еозином протягом 1 хв. І занурюють у воду, а потім у спирт 96% спирт. Підсушують фільтрувальним папером і опускають у ксилол до просвітлення зрізів, потім заключають у бальзам;

2) забарвлення фібрину за Шуєніновим – дана методика дозволяє виявити фібрин серед мас фібриноїду. Зрізи занурюють у 3% розчин перекису водню на 12 – 24 год, після чого додають забарвлюючий розчин гематоксиліну за Шуєніновим на 15 – 20 хв. Диференціюють у 5 – 10% водному розчині фосфорно-вольфрамової кислоти 30 хв. Зрізи промивають водою, проводять через спирти, карбол-ксилол, заключають у бальзам.

Було проведено дослідження стану ретикуендотеліальної системи при фізіологічній гестації та на тлі тяжкої прееклампсії.

- ✓ Дослідження стану ендотелію за модифікованим методом Я. Хладовека.

Метод заснований на визначенні кількості та вивченні структурних характеристик десквамованих зі стінки судин і мігруючих у кров ендотеліальних клітин [171]. Дослідження проводиться наступним чином:

- 1) Проводять забір крові з кубітальної вени об'ємом 8 мл і поміщають в «гепаринизовану» пробірку, центрифугують кров протягом 10 хвилин при 1000 об/хв.
- 2) 1 мл отриманої плазми змішують з 0,2 мл натрієвої солі аденозиндифосфата в концентрації 1 мг/мл, перемішують протягом 10 хвилин струшуванням, після чого центрифугують в тому ж режимі для видалення агрегатів тромбоцитів.
- 3) Вільний від тромбоцитів супернатант переносять в іншу ємкість і центрифугують при 3000 об/хв протягом 15 хвилин для осадження ендотеліоцитів.
- 4) Отриманий осад суспендують в 0,1 мл 0,9% натрію хлориду.
- 5) Готовою суспензією заповнюють камеру Горяєва і підраховують ендотеліоцити в 2-х сітках камери методом фазово-контрастної мікроскопії.

У ході виконання роботи було проведено визначення кількості циркулюючих в крові десквамованих ендотеліоцитів у 30 жінок -

добровольців дітородного віку без супутньої патології в початковому стані і після проведеної проби з тест - подразником.

✓ Методика підрахунку моноцитограми по О.П. Грігоровій [37].

Метою даного дослідження є визначення кількості функціонально активних моноцитів, які ще називають рухливими макрофагами. Підрахунок моноцитограми проводили на звичайних мазках крові, пофарбованих за Романовським - Гімзою. Фіксацію мазку здійснювали метиловим спиртом протягом 3 - 5 хвилин. Готували по 4 мазка у кожної хворої. Підрахунок починали з кінця мазка і вели таким чином, щоб всі моноцити потрапили до рахунку. Після нарахування 100 моноцитів їх диференціювали по групах, залежно від характеру ядра. О.П. Грігорова ділить моноцити на 3 основних типи [37]:

I тип (промоноцити) - найбільш молоді, менш диференційовані клітини великого розміру з округлим або овальним ядром - резерви захисної системи. У нормі їх 20 - 28%.

II тип (моноцити) - великі мононуклеарні клітини з бобовидним ядром, єдино активні елементи, здатні здійснювати фагоцитарну функцію. У нормі їх 26 - 32%.

III тип (поліморфомоноцити) - клітини зі своєрідним поліморфізмом ядра, з ознаками старіння. Ці клітини нездатні до активної діяльності. У нормі їх 45 - 52%.

Методи Я. Хладовека та О.П. Грігорової дозволяють вивчити стан ретикулоендотеліальної системи. Підрахунок десквамованих ендотеліоцитів дає можливість виявити та оцінити ендотеліальну дисфункцію, так як десквамація є незворотною стадією цього процесу. Дослідження моноцитарної формули дозволяє визначити кількість функціонально активних рухомих макрофагів (моноцитів II типу), які приймають участь у тромбогенезі.

2.4. Корекції тромботичних порушень у вагітних з тяжкою прееклампсією та вибір раціонального методу знеболення. Інтенсивна терапія тяжкої прееклампсії.

Лікування артеріальної гіпертензії не є патогенетичним, але необхідно для матері та плоду. Зниження АТ має на меті попередження гіпертензивної енцефалопатії та мозкових крововиливів. Слід прагнути знизити АТ до безпечного рівня, який забезпечує збереження адекватного мозкового та плацентарного кровотоку. Швидке і різке зниження рівня артеріального тиску може викликати погіршення стану матері та плоду. Лікування прееклампсії проводили згідно з наказом № 676 МОЗ України від 31 грудня 2004. Антигіпертензивну терапію призначали при підвищенні діастолічного тиску > 110 мм.рт.ст., з одночасною магnezіальною терапією, за умови попереднього відновлення ОЦК.

При високих цифрах АТ застосовували лабеталол - спочатку внутрішньовенно 10 мг; через 10 хвилин при відсутності адекватної реакції (діастолічний АТ залишається вище 110 мм. рт. ст.) - додатково ще 20 мг препарату. АД контролювали кожні 10 хвилин, і, якщо діастолічний тиск залишається вище 110 мм. рт. ст., вводили 40 мг, а потім 80 мг лабеталолу (максимально до 300 мг/добу).

За відсутності лабеталолу застосовували ніфедипін 5 - 10 мг перорально. При відсутності ефекту жінка приймала через 10 хвилин ще 5 мг препарату. Метилдофа (допегіт) застосовували для планової терапії, оскільки препарат має відстрочену дію (ефект настає через 4 години). Як правило, використовували як монотерапію в дозі 1,0 - 3,0 на добу або в комбінації з ніфедипіном 0,5 мг/кг/добу. У разі недоношеної вагітності добова доза метилдофа не перевищувала 2,0 г, так як це може призвести до розвитку меконіальної непрохідності у недоношених новонароджених. Як антиконвульсант з одночасною антигіпертензивною дією, використовували сульфат магнію, що є препаратом вибору для профілактики та лікування судом, що виникають в результаті недостатньо результативного лікування тяжкої прееклампсії. Магnezіальна терапія полягає у болюсному введенні 4 г сухої речовини сульфату магнію з подальшою безперервною внутрішньовенною інфузією зі швидкістю, яка визначається станом хворої.

Дану терапію починають з моменту госпіталізації, її метою є підтримка концентрації іонів магнію в крові вагітної на рівні, достатньому для профілактики судом.

Стартову дозу (дозу насичення) - 4 г сухої речовини (16 мл 25%-го розчину сульфату магнію + 34 мл 0,9% NaCl) вводили шприцом дуже повільно, протягом 15 хвилин (у разі еклампсії - протягом 5 хвилин), попередньо розвівши 0,9 % розчином хлориду натрію або розчином Рінгера-Локка. Підтримуючу терапію починали з дози 1 г сухої речовини сульфату магнію на годину (30 мл 25% р-ну сірчанокислої магнезії + 220 мл 0,9% NaCl).

Корекцію діагностованих змін в системі гемостазу у даної категорії вагітних проводили за допомогою дезагреганту, антикоагулянту або застосовували обидва препарати.

Ключовим моментом усього коагуляційного каскаду є утворення активного фактора Ха - точки з'єднання зовнішнього і внутрішнього механізмів, що ведуть до утворення активатора протромбіну. Беміпарин володіє вираженою анти - Ха - факторної активністю в профілактичному дозуванні і тим самим інгібує подальший процес тромбоутворення. Застосовували беміпарин у профілактичній дозирівці 2500 МО один раз на добу підшкірно в припупкову зону, з подальшим скасуванням за 12 годин до операції. Таке дозування рекомендована фірмою виробником як профілактичне для осіб, у яких не було в анамнезі тромботичних ускладнень. У післяопераційному періоді відновлювали прийом препарату через 12 годин в тому ж дозуванні. Така схема застосування антикоагулянту використовується для попередження розвитку післяпункційних субарахноїдальних гематом. У якості дезагреганту використовували препарат ацетилсаліцилової кислоти 75 мг з магнію гідроксидом 15,2 мг по 1 пігулці 1 раз на добу перорально, з подальшим скасуванням за 4 дні до операції. Відомо, що кардіомагніл викликає незворотню інгібіцію циклооксигенази - 1, що, в свою чергу, призводить до зниження синтезу тромбоксану А₂, потужного фактору коагуляції, підвищуючого агрегацію тромбоцитів. Магній,

що входить до складу препарату, має ендотелійпротекторну дію, позитивно впливає на стабілізацію клітинних мембран, до того ж магній зменшує агрегаційну та адгезивну активність тромбоцитів. Дані дозування препаратів були обрані як профілактичні. Контроль за лікуванням здійснювався за допомогою методу НВПГ.

Розродження пацієток 1, 2, 3 груп проводили оперативним шляхом. Кесарів розтин у вагітних досліджуваних груп проводився під спинальною анестезією (СА).

Методика проведення спинальної анестезії.

Попередньо в операційній проводилася інфузійне навантаження 400-800 мл кристалоїдів, при надійному венозному доступі. В якості анестетика ми використовували 0,5% гіпербаричний розчин бупівакаїну (омнікаїн). При положенні пацієнтки лежачи на правому боці, в асептичних умовах, проводилася пункція спинномозкового каналу на рівні LIII - LIV. Для проколу шкіри, надостистої та міжостистої зв'язок використовували більш товсту голку - провідник. Користувалися тонкими спинальними голками G - 26, які мають в наборі стандартний провідник. Зріз голки був направлений паралельно волокнам твердої мозкової оболонки, тобто паралельно осі хребта. Після успішної пункції обов'язково проводилася контрольна аспірація ліквору (0,3 - 0,4 мл). Потім, дуже повільно, вводили розчин анестетика, при цьому міцно фіксуючи голку, щоб уникнути випадкового виходу її із спинномозкового каналу. Відчуття «потепління» у нижніх кінцівках свідчило про ефективність спинального блоку. Після цього породіллю укладали на спину при горизонтальному положенні столу. Через 5 - 6 хв наступала анестезія до рівня мечоподібного відростку (T7). Якщо АТ знижувався, збільшували швидкість і обсяг інфузії кристалоїдів.

Статистичні методи включали аналіз даних із застосуванням стандартних пакетів програм «MedStat» [6, 86] та Microsoft Excel [64]. Кількісні ознаки в роботі представлені значенням середнього арифметичного (M) та стандартної похибки середнього (m). Відмінності вважали статистично значущими за табличною величиною показника Ст'юдента (t) і $p < 0,05$ [54].

РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ТА РЕТИКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ФІЗІОЛОГІЧНІЙ ГЕСТАЦІЇ ТА У ВАГІТНИХ З ТЯЖКОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ.

1.1. Стан системи гемостазу та ретикулоендотеліальної системи у вагітних з фізіологічним перебігом гестації.

У результаті проведеного дослідження системи гемостазу вагітних з фізіологічним перебігом вагітності за допомогою методу низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НВПГ) були отримані показники, представлені в таблиці 3.1.

Першу фазу тромбогенезу (судинно-тромбоцитарну) характеризують показники гемовіскозимограми А0, А1, Т1, ІКК. Показники Т1 та ІКК відображають швидкість (Т1) та інтенсивність (ІКК) контактної фази коагуляції і залежать від кількісних та якісних властивостей тромбоцитів, а також від величини гематокриту, концентрації білкових фракцій і процесів ферментативного каскаду згортання, що починається відразу після забору крові. У вагітних контрольної групи в ході дослідження отримані статистично не значимі ($p > 0,05$) зміни даних показників у порівнянні з невагітними. У той же час в групі пацієток з фізіологічним перебігом вагітності кількість тромбоцитів знаходилась у межах фізіологічної норми ($245 \pm 23 \times 10^9$ /л).

Другу (плазменну) фазу коагуляції характеризують наступні показники гемовіскозимограми: константа тромбінової активності (КТА), час згортання крові (ТЗ), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), амплітуда полімеризації згустку (А4), час полімеризації згустку (Т4), інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ), максимальна щільність згустку (МА), час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку (Т5), інтенсивність тотального згортання (ІТЗ).

Таблиця 3.1.

Значення показників НВПГ у невагітних жінок (n =30) та при фізіологічній вагітності (n =50).

Показники	Невагітні жінки, М ± m	Беременніе с фізіологічним перебігом гестації, М ± m	p
A0 (відн.од.)	192,00 ± 14,03	166,242 ± 16,166	> 0,05
A1 (відн.од.)	156 ± 10,45	170,545 ± 13,033	> 0,05
T1 (хв.)	1,32 ± 0,12	1,381 ± 0,175	> 0,05
ІКК (відн.од.)	- 19,71 ± 0,76	- 18,754 ± 0,94	> 0,05
КТА (відн.од.)	31,6 ± 0,89	82,032 ± 2,4	< 0,01
T3 (хв.)	7,25 ± 0,85	6,861 ± 0,717	> 0,05
ІКД (відн.од.)	32,08 ± 2,44	60,552 ± 4,081	< 0,01
A4 (відн.од.)	610,00 ± 18,43	723,848 ± 26,077	> 0,05
T4 (хв.)	17,55 ± 0,64	16,845 ± 0,706	> 0,05
ПІЗ (відн.од.)	17,64 ± 1,0	19,242 ± 1,145	> 0,05
T5 (хв.)	31,20 ± 1,31	32,946 ± 1,654	> 0,05
МА (відн.од.)	504,25 ± 16,09	669,091 ± 24,103	> 0,05
ІТЗ (відн.ед.)	15,85 ± 0,87	26,685 ± 1,157	< 0,01
ІРЛЗ (%)	0,95 ± 0,02	1,885 ± 0,4	> 0,05

При порівнянні отриманих за допомогою методу НВПГ показників контрольної групи вагітних з невагітними жінками чітко простежується активація ІІ (коагуляційної) ланки гемокоагуляції. У групі вагітних з фізіологічною гестацією відзначалося статистично значиме ($p < 0,05$) збільшення показника КТА (рис.3.1), який характеризує швидкість наростання тромбіноутворення та інтенсивність протеолітичного етапу утворення згустку, з $31,6 \pm 0,89$ відн. од. у невагітних до $82,032 \pm 2,4$ відн. од. при фізіологічній вагітності. У той же час не виявлено статистично значимої зміни показника МА ($p > 0,05$), що характеризує максимальну щільність згустку. У ході виконання роботи виявлено статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення показника гемовіскозиметрії ІКД в контрольній групі до $60,552 \pm 4,081$ відн. од., на відміну від невагітних жінок ($32,08 \pm 2,44$ відн. од.), що свідчить про активацію внутрішнього шляху згортання крові (рис. 3.1).

Рис. 3.1. Відн.од.
коагуляционної
інтенсивність

іскозимограми: інтенсивності
ромбінової активності (КТА),
, інтенсивності тотального

згортання (ІТЗ) у невагітних жінок (група 0) і при фізіологічному перебігу вагітності (контрольна група).

У контрольній групі вагітних було статистично значиме підвищення показника ІТЗ ($p < 0,05$), який характеризує щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку, відтворює інтенсивність взаємодії усіх компонентів, які приймають участь в утворенні згустку, починаючи з тромбоцитів і закінчуючи фактором згортання XIIIa (рис.3.1). Однак, у показниках часових інтервалів: час згортання крові (ТЗ), час полімеризації згустку (Т4), час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку (Т5), не виявлено статистично значимих змін ($p > 0,05$) у контрольній групі, на відміну від невагітних жінок, що не призводить до прискорення стабілізації згустку і підтримує реологію крові в організмі вагітної на безпечному рівні. Підтвердженням цьому є результати лабораторних методів дослідження ПІ – $98 \pm 1\%$, фібриноген - $3 \pm 0,14$ г/л, АЧТЧ - 30 ± 2 сек.

Таким чином, результати дослідження системи гемостазу, отримані за допомогою методу НВПГ, у вагітних контрольної групи свідчать про наявний стан фізіологічної гіперкоагуляції. Активація системи гемостазу відбувається в-основному за рахунок коагуляційної ланки.

З метою оцінки стану ендотеліальної системи у вагітних з фізіологічним перебігом гестації було проведено дослідження з визначення кількості циркулюючих у периферичній крові десквамованих ендотеліоцитів. На рисунках 3.2 (А-зморщення ядра, дефекти в плазматичній мембрані, Б-апоптозне тільце) та 3.3 (В-виражена фрагментація ядра) представлені знімки десквамованих ендотеліоцитів. Стадії апоптозу виділяють на підставі мікроскопічної картини: для початкової стадії характерно для кінцевої стадії характерне повне руйнування клітини з появою апоптичних тілець. Згідно з даними, представленими у таблиці 3.2, у вагітних контрольної групи статистично значимо ($p < 0,05$) збільшилась кількість десквамованих ендотеліальних клітин (до 2,5 разів), ніж у невагітних групи 0. До того ж

отримані статистично значимі ($p < 0,05$) дані про перевагу в крові вагітної жінки з фізіологічним перебігом гестації десквамованих ендотеліоцитів (ДЕТ), що знаходяться у вираженій фазі апоптозу, які складають 37,4% від загальної кількості виявлених ДЕТ. У крові невагітних жінок не відзначено статистично значимої переваги ($p > 0,05$) ендотеліоцитів, що знаходяться в якій-небудь певній стадії апоптозу.

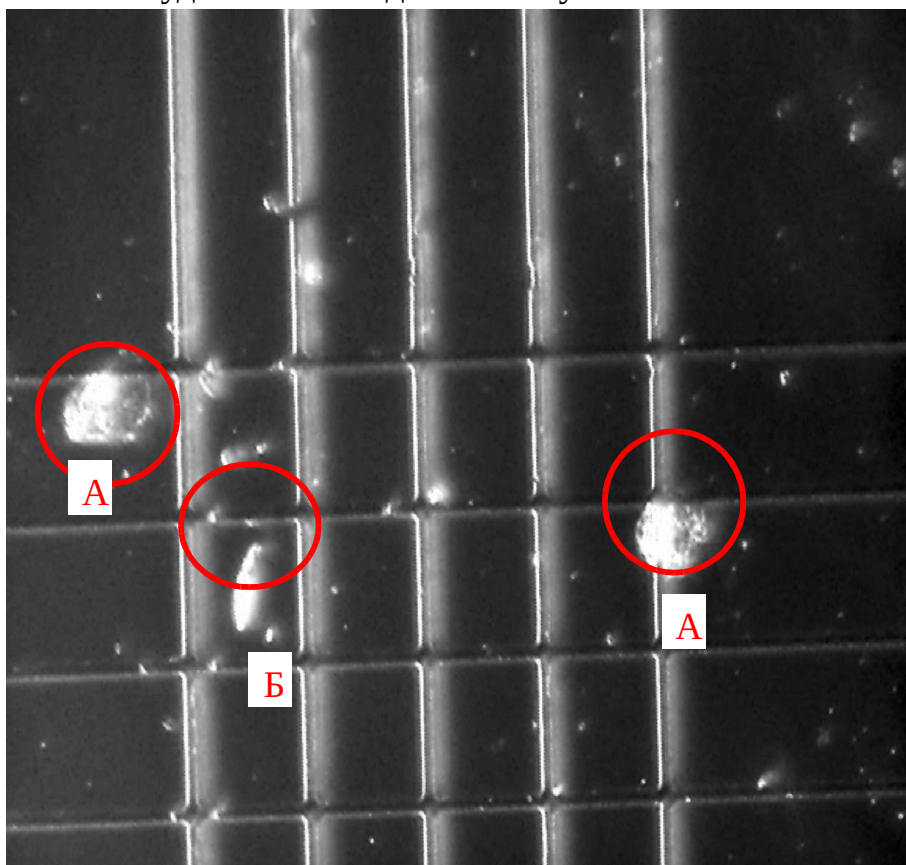
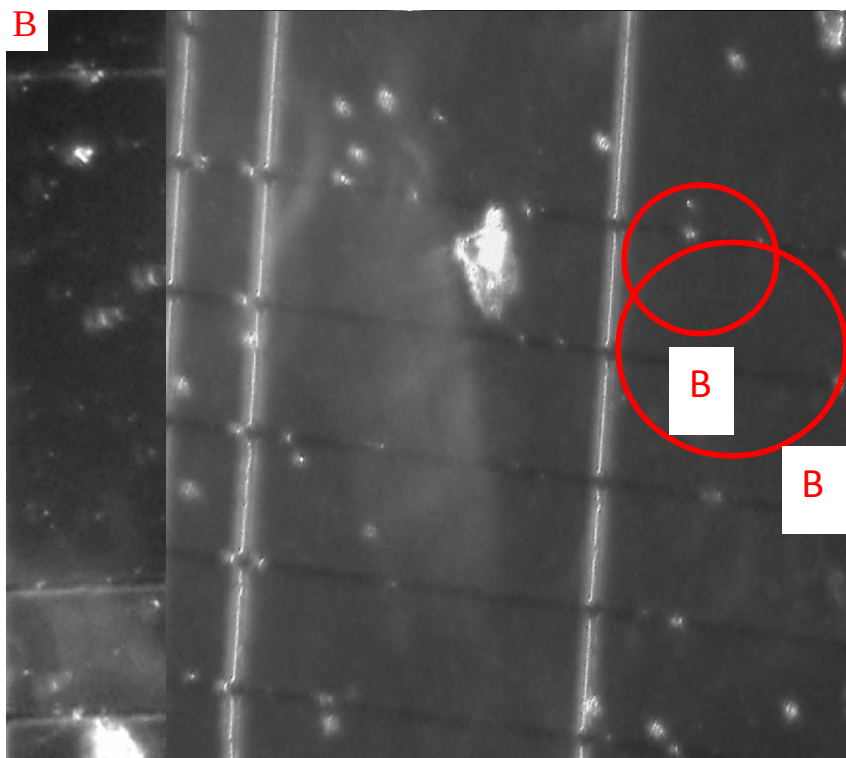


Рисунок 3.2 .
Десквамовані ендотеліоцити у початковій (А) та кінцевій (Б) стадіях апоптозу .

Рисунок 3.3. Десквамовані ендотеліоцити у вираженій стадії апоптозу (В).

Для оцінки резервних можливостей ендотелію жінкам була проведена проба з тест-подразником у вигляді 2-х разової локальної гіпоксії верхньої кінцівки.

Таблиця 3.2.
Кількість десквамованих ендотеліоцитів, які



знаходяться на різних стадіях апоптозу, у крові невагітних жінок та при фізіологічній вагітності.

Стадії апоптозу	Умови проведення дослідження		
	Початковий стан		
	Невагітні, n = 30	Фізіологічна вагітність, n = 50	p
	В 1мл плазми	В 1мл плазми	
Початкова	525 ± 41	1026 ± 64	> 0,05
Виражена	600 ± 29	1513 ± 39	< 0,05
Кінцева	570 ± 33	1507±23,8	> 0,05
Загальна кількість	1695 ±29	4046 ± 28	< 0,05

Вибір даного тест-подразника не випадковий і зумовлений рядом причин. По-перше, гіпоксія, із загальнобіологічної точки зору, є екстремальним подразником для будь-якої функціональної системи, у тому числі і для ендотеліальної. По-друге, тривала гіпоксія викликає ушкодження ендотеліальної клітини і активує апоптоз, а при короткочасному впливі відбувається активація ендотеліальної системи. В результаті проведеної проби не визначено статистично значимої ($p > 0,05$) відмінності у реакції відповіді ендотеліальної системи на тест-подразник невагітних жінок і при фізіологічній вагітності.

Під час аналізу кожного конкретного випадку відзначена неоднорідність відповіді ендотеліальної системи на тест-подразник, так у контрольній групі вагітних, після проведення проби з тест-подразником, найчастіше спостерігалось підвищення кількості ДЕТ, які знаходяться в початковій стадії апоптозу, на відміну від ДЕТ, що знаходяться в кінцевій стадії апоптозу. Це пояснюється тим, що проба з гіпоксією дозволяє виявити потенційно неповноцінні клітини, які в стресовій ситуації піддаються

процесу апоптозу, а клітини, які знаходяться в термінальній фазі апоптозу (практично мертві), цілком природньо, не реагують на гіпоксію. Під час вагітності з фізіологічним перебігом не відбувається гіпоксичного пошкодження ендотелію тому проведена проба не викликає активації апоптозу.

У процесі згортання крові беруть участь багато клітин крові, але їх, у зв'язку з поліфункціональністю, традиційно розглядають з точки зору загальної та імунної реактивності. Однак імунна реактивність передбачає не тільки антитілогенез, а й клітинні комунікації та сигнальні функції. Тому відповідні антигени, об'єкти впливу можуть бути не тільки в просвіті судини, а й безпосередньо на його стінці. Тромбогенез, проникаюча здатність судинної стінки, формування атеросклеротичної бляшки залежить, як правило, від взаємодії рухомих і нерухомих клітин. Типовим прикладом такої взаємодії є ефекти зумовлені спільною участю клітин ендотелію судин і рухливих макрофагів крові у процесі тромбогенезу.

В літературі не зустрічається даних про проведення дослідження з визначення кількісного співвідношення різних типів моноцитів. У ході виконання роботи був проведений підрахунок моноцитограми по О.П. Грігоровій [35] у вагітних контрольної групи для визначення кількості функціонально активних клітин (таб. 3.3).

Таблиця 3.3.

Моноцитограма вагітних контрольної групи.

Типи клітин	Кількість клітин, %	
	Фізіологічні норми за О.П. Грігоровою	Контрольна група, (n = 50)
Промоноцити з овальним або округлим ядром	20 – 28	26,43
Моноцити з бобовидним ядром	26 – 32	30,1

Поліморфомоноцити з сегментованим лопастним ядром	45 -52	43,47
---	--------	-------

Отримані результати моноцитограми контрольної групи вагітних не відрізняються ($p > 0,05$) від фізіологічних норм по О.П. Григоревій. Функціонально активними є тільки моноцити II типу, у вагітних контрольної групи кількість моноцитів даного типу не виходило за межі відомої фізіологічної норми.

Ретельний аналіз стану всіх «учасників» процесу гемокоагуляції у вагітних контрольної групи дозволив встановити наявність фізіологічної гіперкоагуляції, характерної для фізіологічної вагітності. Причому спостерігалася активація лише коагуляційної ланки гемостазу. Підтвердженням цьому служать високі показники константи тромбінової активності (КТА), інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД), інтенсивності тотального згортання (ІТЗ), отримані за допомогою методу НВПГ. У судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу контрольної групи не виявлено достовірних змін при порівнянні з невагітними жінками.

3.2. Стан системи гемостазу та ретикулоендотеліальної у вагітних з тяжкою преєклампсією.

У таблиці 3.4 наведені показники, отримані при дослідженні системи гемокоагуляції за допомогою методу НВПГ у вагітних з тяжкою преєклампсією при зверненні до перинатального центру. У ході проведення досліджень відзначена неоднорідність змін, що відбуваються в системі гемостазу у вагітних з тяжкою преєклампсією. У даної категорії вагітних спостерігалися статистично значимі ($p < 0,05$) зміни показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу Т1 та ІКК. Часовий показник Т1, який відображає час контактної фази коагуляції, скоротився від $1,381 \pm 0,175$ хв у вагітних контрольної групи до $0,9 \pm 0,01$ хв у вагітних з тяжкою преєклампсією (1, 2, 3, групи). Високу інформативність має показник ІКК, що характеризує інтенсивність КККК - реакції крові, протромбіназну активність,

агрегаційну активність тромбоцитів та інших клітин крові. У вагітних з тяжкою преєклампсією даний показник статистично значиме підвищення ($p < 0,05$) до $-34,7 \pm 1,4$ відн. од., порівняно з ІКК при фізіологічному перебігу вагітності ($-18,754 \pm 0,94$ відн. од.). Отримані результати свідчать про підвищену активність судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу при преєклампсії. Аналізуючи отримані дані, які характеризують судинно-тромбоцитарну фазу гемокоагуляції (Т1, ІКК), встановлена активація процесів агрегації та адгезії тромбоцитів у вагітних з тяжкою преєклампсією у порівнянні з фізіологічною гестацією. Другу фазу коагуляції характеризують ряд показників, отриманих за допомогою методу НВПГ: константа тромбінової активності (КТА), час згортання крові (ТЗ), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), амплітуда полімеризації згустку (А4), час полімеризації згустку (Т4), інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ), максимальна щільність згустку (МА), час формування фібрин-тромбоцитарної структури згустку (Т5). При проведенні дослідження не виявлено статистично значимих відмінностей ($p > 0,05$) даних показників у вагітних з тяжкою преєклампсією від жінок з фізіологічною вагітністю.

Таблиця 3.4.

Показники гемовіскозиметрії у вагітних з тяжкою преєклампсією при зверненні до перинатального центру.

Показники	Вагітні з фізіологічним перебігом гестації (n = 50), M ± m	Вагітні з тяжкою преєклампсією, (n = 99), M ± m	P
A0 (відн.од.)	166,242 ± 16,166	165,5 ± 9,0	> 0,05
A1 (відн.од.)	170,545 ± 13,033	167,5 ± 7,6	> 0,05
T1 (хв.)	1,381 ± 0,175	0,9 ± 0,01	< 0,05
ІКК (відн.од.)	-18,754 ± 0,94	-34,7 ± 1,4	< 0,05
КТА (відн.од.)	82,032 ± 2,4	77,5 ± 2,9	> 0,05
T3 (хв.)	6,861 ± 0,717	6,8 ± 0,4	> 0,05
ІКД (відн.од.)	60,552 ± 4,081	61,6 ± 2,4	> 0,05
A4 (відн.од.)	723,848 ± 26,077	724,1 ± 16,9	> 0,05
T4 (хв.)	16,845 ± 0,706	17,0 ± 0,4	> 0,05

ІПЗ (відн.од.)	19,242 ± 1,145	20,1 ± 0,7	> 0,05
Т5 (хв.)	32,946 ± 1,654	32,4 ± 1,1	> 0,05
МА (відн.од.)	669,091 ± 24,103	672 ± 15,4	> 0,05
ІТЗ (відн.од.)	26,685 ± 1,157	28,3 ± 0,9	> 0,05
ІРЛЗ (%)	1,885 ± 0,4	2,8 ± 0,02	< 0,05

У вагітних основних груп дослідження статистично значимо підвищився показник ІРЛЗ ($p < 0,05$), що характеризує стан фібринолізу і становить $2,8 \pm 0,02\%$, при фізіологічній вагітності даний показник $1,885 \pm 0,4\%$. Це говорить про активацію фібринолітичної активності у вагітних з тяжкою прееклампсією.

Для виявлення тромбонебезпечності у вагітних з тяжкою прееклампсією була проведена проба з тест-подразником у вигляді дворазової локальної гіпоксії верхньої кінцівки (таб.3.5).

Таблиця 3.5.

Показники гемовіскозиметрії у вагітних з тяжкою прееклампсією (n = 99) після проведення проби з 2-х разовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки.

Показники	Початковий стан, M ± m	Після проби з тест -подразником, M ± m	P
A0 (відн.од.)	165,5 ± 9,0	134 ± 8,9	< 0,05
A1 (відн.од.)	167,5 ± 7,6	204,7 ± 10,4	< 0,01
Т1 (хв)	0,9 ± 0,01	0,8 ± 0,05	> 0,05
ІКК (відн.од.)	-34,7 ± 1,4	-70,6 ± 8,3	< 0,01
КТА (відн.од.)	77,5 ± 2,9	108,3 ± 6,7	< 0,01
ТЗ (хв)	6,8 ± 0,4	4,1 ± 0,1	< 0,01
ІКД (відн.од.)	61,6 ± 2,4	118,2 ± 4,6	< 0,01
A4 (відн.од.)	724,1 ± 16,9	764,2 ± 13,2	> 0,05
Т4 (хв)	17,0 ± 0,4	14 ± 0,2	< 0,01
ІПЗ (відн.од.)	20,1 ± 0,7	22,1 ± 0,6	< 0,05
Т5 (хв)	32,4 ± 1,1	31,5 ± 1,1	> 0,05
МА (відн.од.)	672 ± 15,4	767,3 ± 13,4	< 0,01
ІТЗ (відн.од.)	28,3 ± 0,9	30,3 ± 0,9	> 0,05
ІРЛЗ (%)	2,8 ± 0,02	11,3 ± 1,2	< 0,01

Локальна гіпоксія, як один із стресових подразників, викликає посилення згортаючого потенціалу крові. Відповіддю на появу в кровотоці тромбіну є посилення фібринолізу і фізіологічної антикоагулянтної активності. Крім цього, локальна гіпоксія викликає посилення простацікліноутворюючої активності ендотелію судинної стінки. Дані зміни розглядаються як адаптаційно-компенсаторна реакція у відповідь на гіпоксію. В результаті проведеної проби виявлено статистично значиме ($p < 0,05$) збільшення показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) з $-34,7 \pm 1,4$ відн. од. до $-70,6 \pm 8,3$ відн. од., показників, що характеризують коагуляційну фазу процесу згортання крові: константи тромбінової активності (КТА) з $77,5 \pm 2,9$ відн. од. до $108,3 \pm 6,7$ відн. од., інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) з $61,6 \pm 2,4$ відн. од. до $118,2 \pm 4,6$ відн. од., максимальної амплітуди (МА) з $672 \pm 15,4$ відн. од. до $767,3 \pm 13,4$ відн. од. (рис. 3.4 та 3.5).

Рис. 3.4. Діаграма показує зміни показників гемовіскозиметрії: інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), константи тромбінової активності (КТА), інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД), інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ) та інтенсивності тотального згортання (ІТЗ) у вагітних з тяжкою прееклампсією після проби з тест-подразником.

Рис. 3.5. Діаграма показує зміни показника максимальної амплітуди (МА) після проведення проби з тест-подразником у вагітних з тяжкою прееклампсією.

Після проби з дворазовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки відбулося статистично значиме ($p < 0,05$) вкорочення часових інтервалів ТЗ з $6,8 \pm 0,4$ хв до $4,1 \pm 0,1$ хв і Т4 з $17,0 \pm 0,4$ хв до $14 \pm 0,2$ хв. Дані зміни свідчать про лавиноподібне наростання кількості активних прокоагулянтів і прискорення коагуляційної фази. Разом з тим статистично значимо підвищився показник ІПЗ ($p < 0,05$), що характеризує щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку. Отримані у досліджуваної групи вагітних

результати (таб. 3.5) характерні для декомпенсованого типу. У той же час у цій же групі спостерігалось статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення показника ІРЛЗ з $2,8 \pm 0,02\%$ до $11,3 \pm 1,2\%$, що свідчить про активацію фібринолізу.

Таким чином, результати, отримані після проведення проби з тест-подразником, свідчать про активацію усіх фаз гемокоагуляції внаслідок неузгодженості взаємодії ланок гемостазу. Це, в свою чергу, є прямим доказом наявності тромбонебезпечності у даної категорії жінок. З іншого боку, активація фібринолізу в умовах стресової дії збільшує імовірність геморагічних ускладнень під час пологів і у післяпологовому періоді. На рисунку 3.6 представлені графіки гемовіскозімографії у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, вагітних з тяжкою прееклампсією в початковому стані і після проби з тест-подразни

Відн.од.

Рис. 3.6. Графік гемовіскозімографії у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, вагітних з тяжкою прееклампсією в початковому стані і після проби з тест-подразником.

З метою оцінки стану ендотеліальної системи у вагітних з тяжкою преєклампсією було проведено дослідження з підрахунку кількості десквамованих ендотеліальних клітин, циркулюючих в крові (таб. 3.6).

Таблиця 3.6.

Кількість десквамованих ендотеліальних клітин по стадіям апоптозу, у крові вагітних з тяжкою преєклампсією, (n = 99).

Стадії апоптозу	Умови проведення дослідження		
	Початковий стан		
	Контрольна група, n = 50	Дослідні групи, n = 99	P
Початкова, в 1 мл плазми	1026 ± 64	3294 ± 36	<0,05
Выражена, в 1 мл плазми	1513 ± 39	3653 ± 24	<0,05
Кінцева, в 1 мл плазми	1507±23,8	3309 ± 20	<0,05
Загальна кількість, в 1 мл плазми	4046 ± 28	10630± 60	<0,05

Основною ланкою в патогенезі преєклампсії є пошкодження ендотелію. На підставі результатів, отриманих при підрахунку кількості циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин (таб. 3.6), відзначено статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення кількості десквамованих ендотеліальних клітин при преєклампсії (4046 ± 28 в 1 мл плазми), на відміну від фізіологічної вагітності (10630 ± 60 в 1 мл плазми). Причому ендотеліоцитів, що знаходяться в початковій стадії апоптозу, у вагітних з важкою преєклампсією (3294 ± 36 в 1 мл плазми) до 3 разів більше ($p < 0,05$), ніж при фізіологічній вагітності (1026 ± 64 в 1 мл плазми), у вираженій (3653 ± 24 в 1 мл плазми і 1513 ± 39 в 1 мл плазми відповідно) та кінцевій (3309 ± 20 в 1 мл плазми і $1507 \pm 23,8$ в 1 мл плазми відповідно) стадіях - до 2 разів більше ($p < 0,05$). У

той же час у самій досліджуваній групі не виявлено статистично значимого ($p > 0,5$) переважання клітин, що знаходяться у якійсь певній стадії апоптозу. Це говорить про високу динамічності процесу апоптозу ендотеліальних клітин у вагітних з тяжкою прееклампсією.

Для оцінки резервних можливостей ендотелію у жінок з тяжкою прееклампсією була проведена проба з тест-подразником у вигляді 2 - х разовою локальною гіпоксією верхньої кінцівки (рис.3,7).

Рисунок 3.7. Динаміка змін кількості десквамованих ендотеліоцитів на різних стадіях апоптозу у вагітних з тяжкою прееклампсією після тест-проби.

В результаті було виявлено статистично значиме ($p < 0,05$) збільшення кількості десквамованих ендотеліоцитів в досліджуваних групах (11915 ± 82 в 1 мл плазми), на відміну від контрольної групи ($3970 \pm 21,7$ в 1 мл плазми), що свідчить про значне зниження резервних можливостей ендотеліальної системи у пацієнок з тяжкою прееклампсією.

Під час аналізу кожного конкретного випадку в основних досліджуваних групах вагітних простежувалась однорідність відповіді ендотелію на тест-подразник у вигляді значного підвищення кількості десквамованих ендотеліоцитів та посилення процесу апоптозу. Це є результатом ендотеліальної дисфункції, хронічного гіпоксичного пошкодження та зниження адаптаційних можливостей ендотеліальних клітин.

У досліджуваних групах вагітних у 90% випадків відзначалося підвищення кількості циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин, які перебували в початковій та вираженій стадіях апоптозу у відповідь на пробу з тест-подразником, в той час як в контрольній групі лише у 50% жінок. Це говорить про наявність ендотеліальної дисфункції, так як потенційно неповноцінні клітини в стресовій ситуації піддаються процесу апоптозу.

Результати вивчення моноцитограми трьох досліджуваних груп представлені у таблиці 3.7. У вагітних з тяжкою прееклампсією виявлено зрушення вліво моноцитограми, тобто йде підвищений викид у кров молодих

клітин (їх на 20% більше, ніж у крові вагітних контрольної групи). На 14% вищий вміст функціонально активних форм моноцитів в крові жінок з тяжкою преєклампсією, на відміну від контрольної групи. Це говорить про активацію рухливих макрофагів і в першу чергу пошкодженим ендотелієм.

Таблиця 3.7.
Моноцитограма при фізіологічній вагітності і при тяжкій преєклампсії.

Типи клітин	Кількість клітин, %	
	Контрольна група, n = 50	Дослідна група, n = 99
Промоноцити з овальним або округлим ядром	26,43	31,83
Моноцити з бобовидним ядром	30,1	33,69
Поліморфомоноцити з сегментованим лопастним ядром	43,48	34,47

8% вагітних з тяжкою преєклампсією в анамнезі страждали артеріальною гіпертензією, що існувала до вагітності. При вивченні ендотеліальної системи виявлені значні відмінності кількості циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин у цих вагітних, на відміну від вагітних, що не страждали артеріальною гіпертензією до настання вагітності (таб. 3.8).

Таблиця 3.8.
Кількість десквамованих ендотеліальних клітин в крові вагітних з тяжкою преєклампсією, в залежності від наявності артеріальної гіпертензії, яка існувала до вагітності.

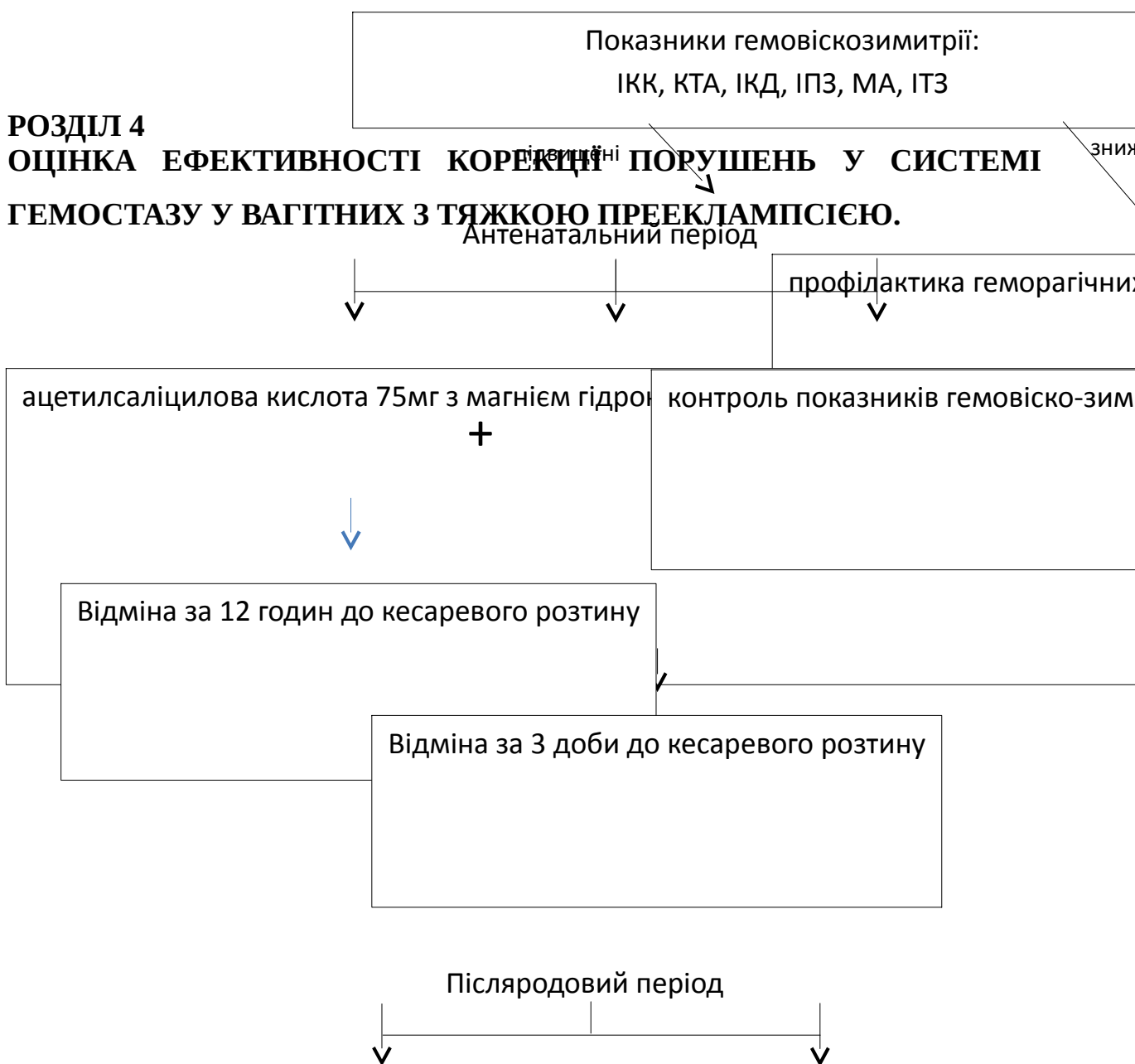
Стадії	Артеріальна гіпертензія, яка існувала до вагітності, (n = 8)		Відсутність артеріальної гіпертензії, яка існувала до вагітності, (n = 91)	
		Після		Після

апоптозу	Початковий стан	проби з тест-подразником	p	Початковий стан	проби з тест-подразником	P
Початкова, в 1 мл плазми	4600 ± 75	5300 ± 25	< 0,05	3179 ± 17	3760 ± 23	> 0,05
Виражена в 1 мл плазми	4488 ± 65	5050 ± 43	< 0,05	3580 ± 24	4195 ± 21	> 0,05
Кінцева, в 1 мл плазми	4050 ± 33	4675 ± 23	< 0,05	3244 ± 18	3820 ± 14	< 0,05

З даних, наведених у таблиці 3.8 видно, що у вагітних, досліджуваних груп, які страждали артеріальною гіпертензією до настання вагітності, кількість десквамованих ендотеліоцитів статистично значимо ($p < 0,05$) вище, особливо ендотеліоцитів, що знаходяться в початковій стадії апоптозу (4600 ± 75 в 1 мл плазми, на відміну від 3179 ± 17 в 1 мл плазми). Проба з 2 - х разовою локальною гіпоксією верхньої кінцівці не виявила достовірних змін кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у вагітних з артеріальною гіпертензією в анамнезі, не пов'язаної з вагітністю, на відміну від інших досліджуваних жінок основної групи.

Вагітність, обтяжена тяжкою преєклампсією, призводить до тяжких порушень в ендотеліальній системі, а значить і в системі гемостазу, так як основною функцією ендотелію є підтримання нормального стану реології крові. Отримані в ході роботи результати яскраве тому підтвердження. Підвищення кількості циркулюючих в крові десквамованих ендотеліоцитів і високі показники гемовіскозиметрії, що характеризують судинно-тромбоцитарну та коагуляційну ланки гемостазу, у вагітних з тяжкою преєклампсією, свідчать про наявність патологічної гіперкоагуляції і високого

ступеню тромбонебезпечності у даної категорії жінок. З іншого боку, активація фібринолізу в умовах стресової дії збільшує імовірність геморагічних ускладнень підчас пологів і в післяпологовому періоді.



На підставі проведеного профілактичного лікування, вагітні з тяжкою прееклампсією були розділені на три групи. У всіх групах лікування прееклампсії проводилося згідно з наказом № 676 МОЗ України від 31 грудня 2004.

Першу групу склали вагітні з важкою прееклампсією ($n = 29$), яким не проводилася корекція наявної гіперкоагуляції. Цим жінкам було виконано ургентне розродження шляхом операції кесаревого розтину (3 категорії ургентності) під спинальною анестезією 0,5% гіпербаричної розчином бупівакаїну (омнікаїна). У післяпологовому періоді профілактика тромбоемболічних ускладнень проводилася за загальноприйнятою тактикою: рання активація, адекватна гідратація, застосування профілактичних доз антикоагулянту через 12 годин після закінчення операції. В якості антикоагулянту використовувався беміпарин (цибор) 2500 виробництва Berlin - Chemie в дозуванні 2500 МО. Препарат вводили підшкірно в припупкову зону один раз на добу. Таке дозування беміпарину рекомендована для профілактичного застосування при загальнохірургічних втручаннях. Стан системи гемостазу, а також адекватність проведеної профілактики контролювалася за допомогою методу НВПГ на першу і третю добу післяопераційного періоду (таб. 4.1).

Таблиця 4.1.

Динаміка показників гемо віскозиметрії у вагітних з тяжкою прееклампсією, яким не проводилась корекція порушень в системі гемостазу у перинатальному періоді ($n = 29$).

Показник	При шпиталюванні	Перша доба	р	Третя доба	р
	М ± m	М ± m		М ± m	
А0 (відн.од.)	166 ± 5,8	164 ± 4,9	> 0,05	216 ± 8,2	< 0,05
А1 (відн.од.)	171 ± 6,2	155 ± 3,7	< 0,05	197 ± 7,6	< 0,05
Т1 (хв)	1,0 ± 0,01	1,1 ± 0,02	> 0,05	1,8 ± 0,06	< 0,05
ІКК (відн.од.)	- 36,8 ± 1,8	- 48,7 ± 2,01	< 0,05	- 38,7 ± 1,7	< 0,05
КТА (відн.од.)	80 ± 2,7	60 ± 1,9	< 0,05	59,4 ± 1,4	< 0,05
Т3 (хв)	6,9 ± 0,04	9,5 ± 0,04	< 0,05	11,8 ± 0,03	< 0,05
ІКД (відн.од.)	66,6 ± 1,8	68,3 ± 1,8	> 0,05	54,5 ± 0,6	< 0,05
А4 (відн.од.)	724 ± 2,6	722,4 ± 1,6	> 0,05	668 ± 0,85	< 0,05
Т4 (хв)	16,9 ± 0,3	16,5 ± 0,09	> 0,05	19,2 ± 0,1	< 0,05
ІПЗ (відн.од.)	18,3 ± 0,2	16,1 ± 0,13	< 0,05	15,7 ± 0,09	< 0,05
Т5 (хв)	31,8 ± 0,08	31,1 ± 0,07	> 0,05	34,3 ± 0,12	< 0,05
МА (відн.од.)	669 ± 3,4	750 ± 2,05	< 0,05	698 ± 1,66	< 0,05
ІТЗ (відн.од.)	28,1 ± 0,82	29,7 ± 0,13	> 0,05	23,8 ± 0,09	< 0,05
ІРЛЗ (%)	4,9 ± 0,02	3,8 ± 0,01	< 0,05	2,7 ± 0,01	< 0,05

Згідно з отриманими даними можна відзначити підвищення інтенсивності судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу в першій досліджуваній групі у кінці першої доби після операції кесаревого розтину. Цьому факту відповідає статистично значиме ($p < 0,05$) збільшення показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) від $-36,8 \pm 1,8$ відн. од. до $-48,7 \pm 2,01$ відн. од. та статистично не значиме подовження інтервалу Т1 ($p > 0,05$). На третю добу ці показники статистично значимо ($p < 0,05$) знижувалися, однак залишалися високими, порівняно з невагітними. Такі зміни у судинно-тромбоцитарній ланці відбувалися завдяки активації

тромбоцитарного гемостазу операційним стресом на тлі існуючих патологічних змін у даній ланці гемостазу, викликаних ендотеліальною дисфункцією.

Показники, що характеризують інтенсивність коагуляційної фази коагуляції: константа тромбі нової активності (КТА), інтенсивності полімеризації згустку (ІПЗ) в першу добу післяопераційного періоду статистично значимо знижувалися ($p > 0,05$), в той час як показник, що характеризує максимальну щільність згустку (МА), достовірно підвищився з $669 \pm 3,4$ відн. од. до $750 \pm 2,05$ отн.ед. Визначено статистично не значимі зміни ($p > 0,05$) показників інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) та інтенсивності тотального згортання (ІТЗ). На третю добу післяопераційного періоду відзначалося статистично значиме зниження ($p < 0,05$) всіх показників, що характеризують інтенсивність другої фази коагуляції, адже породіллям був призначений антикоагулянт, але навіть до кінця третьої доби вони не наближалися до верхньої межі норм показників гемовіскозиметрії невагітних жінок.

Показник інтенсивності рефракції та лізісу згустку (ІРЛЗ), що характеризує інтенсивність фібринолізу, в даній групі вагітних статистично значимо ($p < 0,05$) знизився уже на першу добу післяопераційного періоду ($3,8 \pm 0,01\%$), на відміну від початкового стану ($4,9 \pm 0,02\%$).

Другу групу склали вагітні з тяжкою прееклампсією ($n = 31$), яким проводилася корекція порушень у системі гемостазу у антенатальному періоді беміпарином. Розродження у даних жінок здійснювали шляхом операції кесаревого розтину (4 категорії ургентності) під спинальною анестезією 0,5% гіпербаричним розчином бупівакаїну (омнікаїну). У післяопераційному періоді профілактику ТЕУ проводили так як і в першій групі. У таблиці 4.2 представлена динаміка показників гемовіскозиметрії вагітних другої досліджуваної групи.

Таблиця 4.2.

**Динаміка показників гемовіскозиметрії у вагітних з тяжкою
пreeклампсією, які отримували з метою корекції порушень в системі
гемостазу 2500 МО беміпарину (цибору) (n = 33).**

Показники	При шпиталю - ванні	На тлі лікуванн я	р	Перша доба	р	Третя доба	Р
	М ± m	М ± m		М ± m		М ± m	
А0 (відн.од.)	180,9±15,9	186,3±10,2	>0,05	215,9±8,3	>0,05	152,1±8,6	>0,05
А1 (відн.од.)	183,2±13,2	170,4±6,4	>0,05	180,5±4,5	>0,05	140,8±9,5	<0,05
Т1 (хв)	1,0±0,02	1,8±0,03	<0,05	1,4±0,03	<0,05	1,8±0,028	>0,05
ІКК (відн.од.)	-31,5±2,5	-30±1,6	>0,05	-38,5±1,9	<0,05	-34,3±0,3	>0,05
КТА (відн.од.)	83,3±3,5	74,8±2,2	<0,05	61,1±1,8	<0,05	58,7±0,8	<0,05
Т3 (хв)	6,98±0,05	7,9±0,09	<0,05	10,7±0,06	<0,05	12,9±0,1	<0,05
ІКД (відн.од.)	60,9±3	54,3±1,4	>0,05	54,1 ± 0,7	<0,05	41,5±0,4	<0,05
А4 (відн.од.)	779,8±33,7	750,6±12,6	>0,05	759,5±15,5	>0,05	634,7±9,5	<0,05
Т4 (хв)	17±0,5	19,7±0,09	<0,05	20,8±0,96	<0,05	22,7±0,4	<0,05
ІПЗ (відн.од.)	20,1±0,4	17,7±0,05	<0,05	19,4±0,4	>0,05	13,3±0,1	<0,05
Т5 (хв)	32,3±1,1	34,0±0,9	>0,05	37,1±0,6	<0,05	42,2±0,6	<0,05
МА (відн.од.)	708,4±26,6	661,3±12,3	>0,05	674,2±11,1	>0,05	533,2±12,1	<0,05
ІТЗ (відн.од.)	30,7±1,4	25,9±0,3	<0,05	24,9±1,1	<0,05	21,1±0,3	<0,05
ІРЛЗ (%)	3,4±0,08	3,6±0,03	<0,05	3,2±0,04	<0,05	2,5±0,02	<0,05

У ході дослідження, як і в першій групі, виявлено статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення показника ІКК в першу добу післяопераційного періоду, що пояснюється адаптаційно-компенсаторною активацією гемокоагуляції у відповідь на операційну травму. Найбільш інформативними та діагностично значимими показниками, що характеризують стан плазмової ланки гемостазу, є: константа тромбінової активності (КТА) та інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД). Константа тромбінової активності (КТА), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД) є відображенням інтенсивності коагуляційної ланки гемостазу. Дані показники перебувають у прямій залежності від кількості та активності ряду факторів згортання: XII, VIII, IX, X, V, II, XI. В ході лікування отримано статистично значиме ($p < 0,05$) зниження показника КТА з $83,3 \pm 3,5$ відн. од. до $74,8 \pm 2,2$ відн. од., проте з рисунку 4.2 видно, що він все ж не досягає верхньої межі значень у невагітних жінок на третю післяопераційну добу.

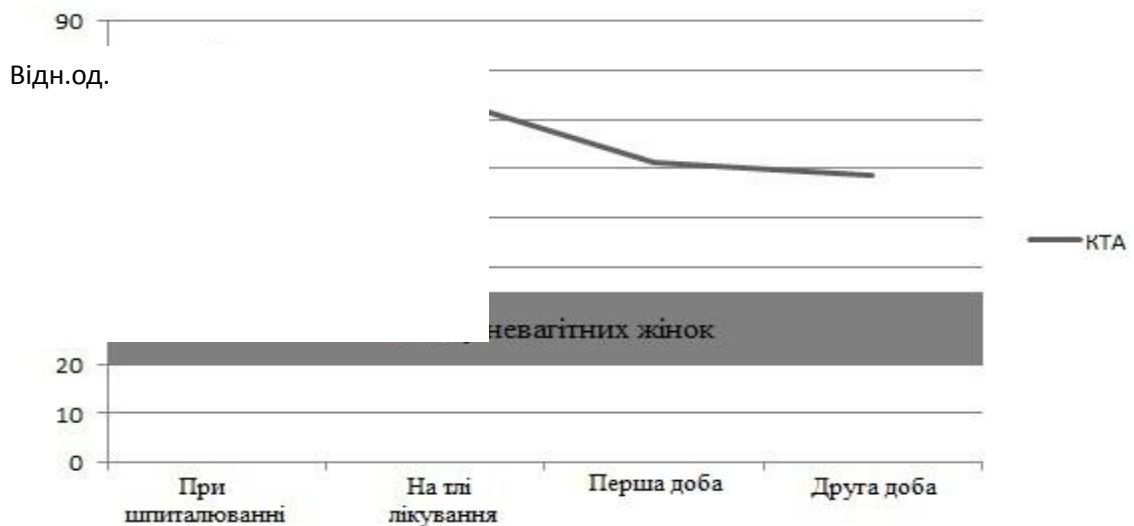


Рис. 4.2. Динаміка показника константи тромбінової активності (КТА) у вагітних з тяжкою прееклампсією на тлі застосування беміпарину (цибору).

У другій групі не спостерігалось статистично значимого ($p > 0,05$) зниження показника ІКД у доопераційному періоді на тлі проведеного профілактичного лікування антикоагулянтам у перинатальному періоді. Однак, виявлено статистично значиме ($p < 0,05$) зниження даного показника на першу (з $60,9 \pm$

З отн.ед. до $54,1 \pm 0,7$ отн.ед.) і на третю добу (до $41,5 \pm 0,4$ отн.ед.) післяопераційного періоду (рис. 4.3). Однак по закінченню третьої доби даний показник залишався вище, ніж у невагітних жінок. Наприкінці третьої доби післяопераційного періоду в даній групі, як і в першій, відбулося статистично значиме ($p < 0,05$) зниження показника ІРЛЗ (до $2,5 \pm 0,02\%$), який досяг значень невагітних жінок, що свідчить про нормалізацію фібринолізу.

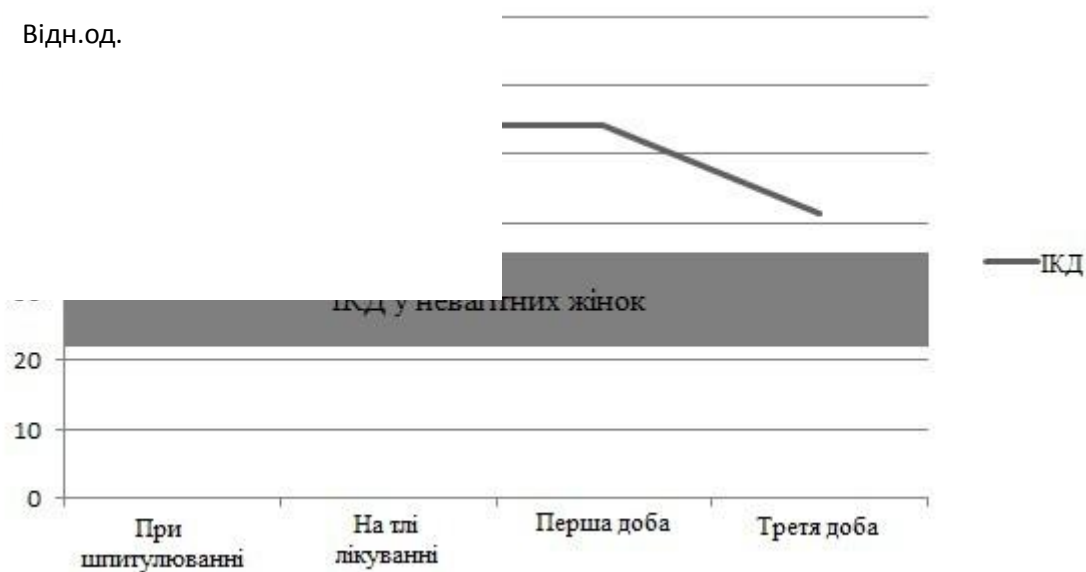


Рис. 4.3. Динаміка показника інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) у вагітних з тяжкою преєклампсією на тлі застосування беміпарину (цибору).

Третю групу склали вагітні з тяжкою преєклампсією ($n = 39$), яким проводилася комплексна корекція порушень в системі гемостазу за допомогою антикоагулянту беміпарину (цибору) у дозі 2500 МО 1 раз на добу та дезагреганту препарату ацетилсаліцилової кислоти (75 мг) з магнію гідроксидом (15,2 мг) – кардіомагнілу в антенатальному періоді. Розродження здійснювали шляхом операції кесаревого розтину (4 категорія ургентності) під спинальною анестезією 0,5% гіпербаричним розчином бупівакаїну (омнікаїну). У післяопераційному періоді профілактику ТЕУ проводили так як у перших двох групах. У таблиці 4.3 представлена динаміка показників гемовіскозиметрії.

Таблиця 4.3.

Динаміка показників гемовіскозиметрії у вагітних з тяжкою преєклампсією, які отримували беміпарин та препарату ацетилсаліцилової кислоти з магнію гідроксидом з метою корекції порушень у системі гемостазу (n = 39).

Показники	При шпиталю-ванні	На тлі лікуванн	р	Перша доба	р	Третя доба	Р
	М ± m	М ± m		М ± m		М ± m	
А0 (відн.од.)	152,6±5,6	208,6±11,9	< 0,05	227,6±10,6	<0,05	210,6±11,9	<0,05
А1 (відн.од.)	152,2 ± 3	217,2±12,4	< 0,05	186,2±6,1	<0,05	196,6±10,4	<0,05
Т1 (хв)	0,8 ± 0,02	1,8 ± 0,02	< 0,05	1,2 ± 0,03	<0,05	1,9 ± 0,03	<0,05
ІКК (відн.од.)	- 39,5±0,7	-27,1±0,2	< 0,05	-36,2 ± 0,12	<0,05	-26,1± 0,1	<0,05
КТА (відн.од.)	84,4 ± 1,2	69,3±3,9	< 0,05	58,3 ± 1,1	<0,05	42,6 ± 0,9	<0,05
Т3 (хв)	6,7 ± 0,07	10,8±0,1	< 0,05	10,8 ± 0,1	<0,05	12,6 ± 0,1	<0,05
ІКД (відн.од.)	64,8 ± 1,1	49 ± 2	< 0,05	49 ± 2	<0,05	43,5 ± 1,2	<0,05
А4 (відн.од.)	608,5±6,1	718,7±16,3	< 0,05	703,8±2,5	<0,05	677,4±8,2	<0,05
Т4 (хв)	17,2 ± 0,7	17,9±0,5	> 0,05	20,6 ± 0,3	<0,05	23,1 ± 0,9	<0,05
ІПЗ (відн.од.)	18,3 ± 0,2	18,6 ± 1,1	> 0,05	15,6 ± 0,4	<0,05	15,3 ± 0,2	<0,05
Т5 (хв)	32,7 ± 0,7	33,3 ± 1,3	> 0,05	44,3 ± 0,9	<0,05	40,4 ± 1,4	<0,05

МА (відн.од.)	645,9±4, 1	588,9±6,8	< 0,05	596,2±8,6	<0,05	512,2±2,5	<0,05
ІТЗ (відн.од.)	27,3 ± 1,2	26,4 ± 1,1	> 0,05	24,9 ± 0,3	>0,05	24,8 ±0,9	>0,05
ІРЛЗ (%)	3,6 ± 0,04	6,1 ± 0,07	< 0,05	3,0 ± 0,01	<0,05	2,3 ±0,01	<0,05

Аналізуючи дані показників гемовіскозиметрії, отримані в ході контролю проведеної комплексної корекції порушень у системі гемостазу, відзначено статистично значиме зниження ($p < 0,05$) основних показників, що характеризують судинно-тромбоцитарну: інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) на 32%; коагуляційну ланки гемостазу: константи тромбінової активності (КТА) на 20%, інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на 25%, в третій групі вагітних. У другій групі не відмічено статистично значимих змін ($p > 0,05$) цих показників на тлі профілактичного лікування.

На відміну від перших двох груп, в третій досліджуваній групі, пацієнтки якої приймали з профілактичною метою кардіомагніл у дозі 75 мг один раз на добу, відзначалося статистично значиме ($p < 0,05$) зниження значення показника судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу ІКК (на 10%) та статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення часового показнику Т1 (на 34%) в кінці першої післяопераційної доби. А в кінці третьої доби післяопераційного періоду дані показники перебували у межах фізіологічної норми невагітних жінок (рис.4.4).

Що ж до характеру змін, що відбуваються з показником КТА (рис. 4.5), то спостерігалось статистично значиме ($p < 0,05$) його зниження на 30% в кінці першої доби післяопераційного періоду. В кінці третьої післяопераційної доби даний показник знизився на 20%, але фізіологічної межі він не досяг.

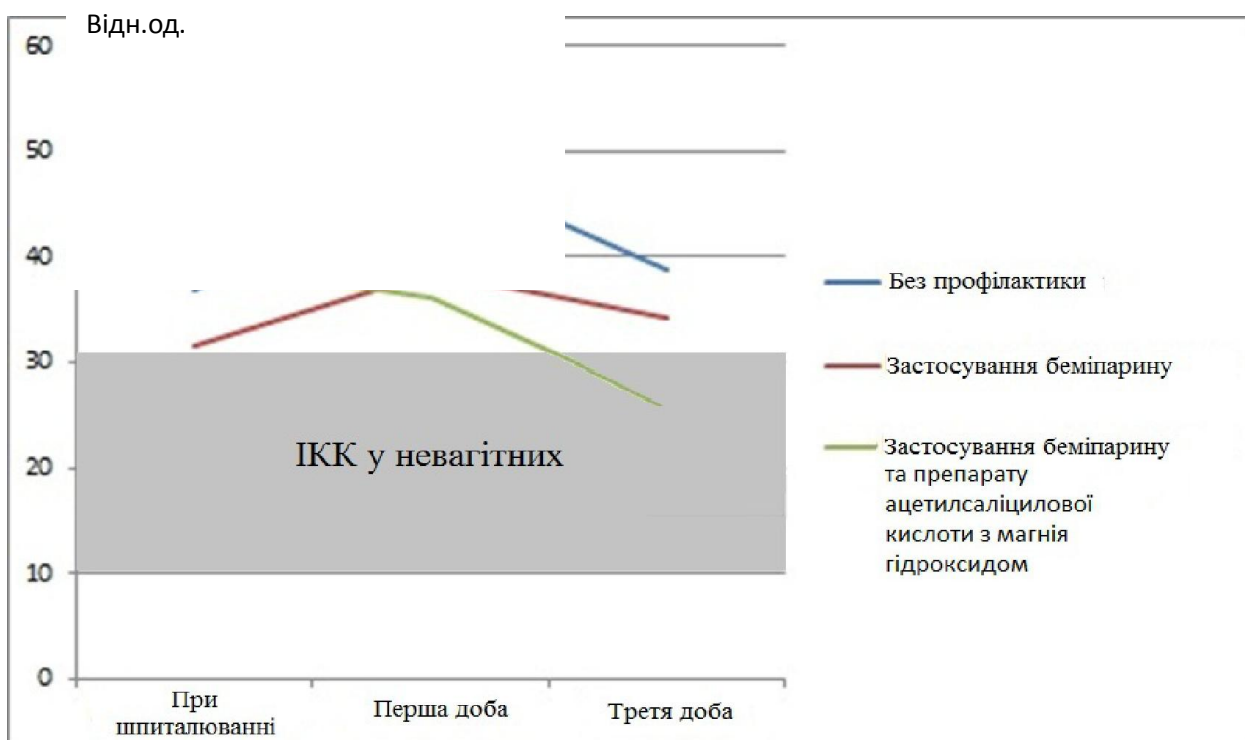


Рис. 4.4. Динаміка змін показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) вагітних з тяжкою преєклампсією на тлі проведеної корекції.

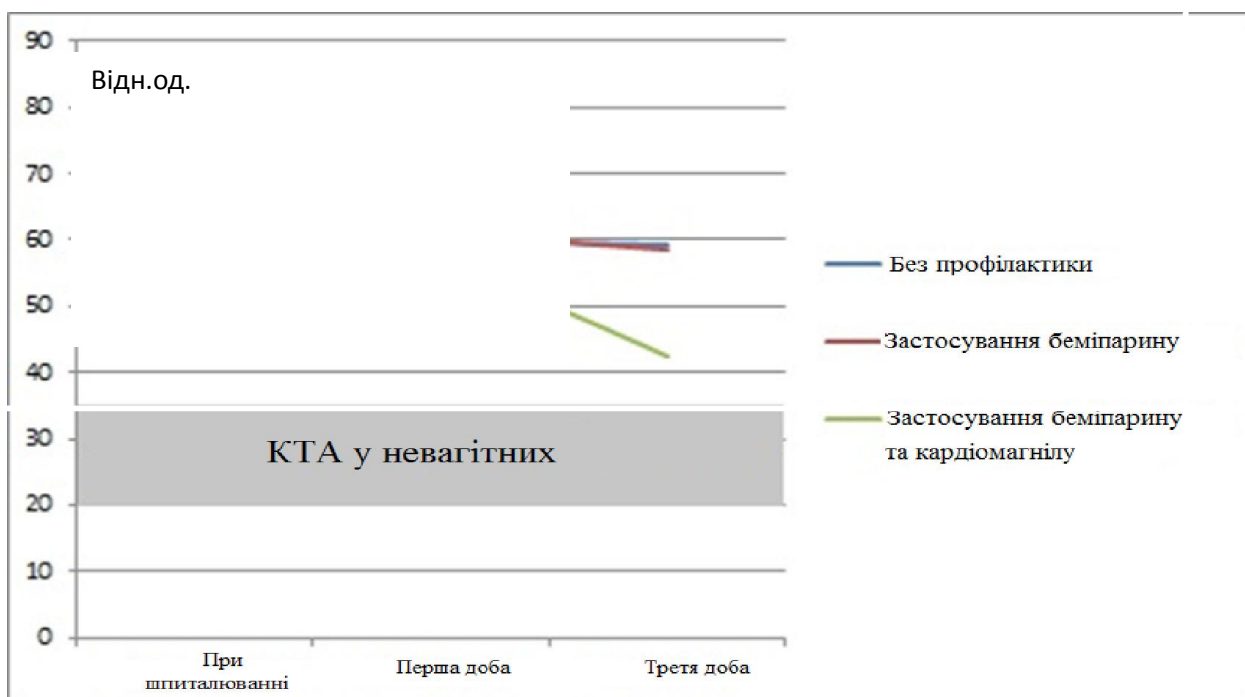


Рис. 4.5. Динаміка показника константи тромбінової активності (KTA) у вагітних з тяжкою преєклампсією на тлі проведеного профілактичного лікування.

Показник максимальної амплітуди (МА), що характеризує щільність згустку, в даній групі статистично значимо ($p < 0,05$) знизився вже наприкінці

першої післяопераційної доби, на відміну від перших двох груп вагітних з тяжкою пре еклампсією (рис.4.6).

Рисунок 4.6. Динаміка змін показника максимальної щільності згустку (МА) у вагітних з тяжкою прееклампсією в залежності від виду профілактики порушень гемостазу.

Відзначалося статистично значиме ($p < 0,05$) зниження значення показника інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на тлі профілактичного лікування. Проте в кінці першої післяопераційної доби даний показник залишався без змін у всіх трьох досліджуваних групах у порівнянні зі значеннями, які були отримані напередодні оперативного втручання. Слід зазначити, що до кінця третьої доби післяопераційного періоду, як і в перших двох досліджуваних групах, в третій групі показник ІКД залишався вище, ніж у невагітних жінок (рис. 4.7).

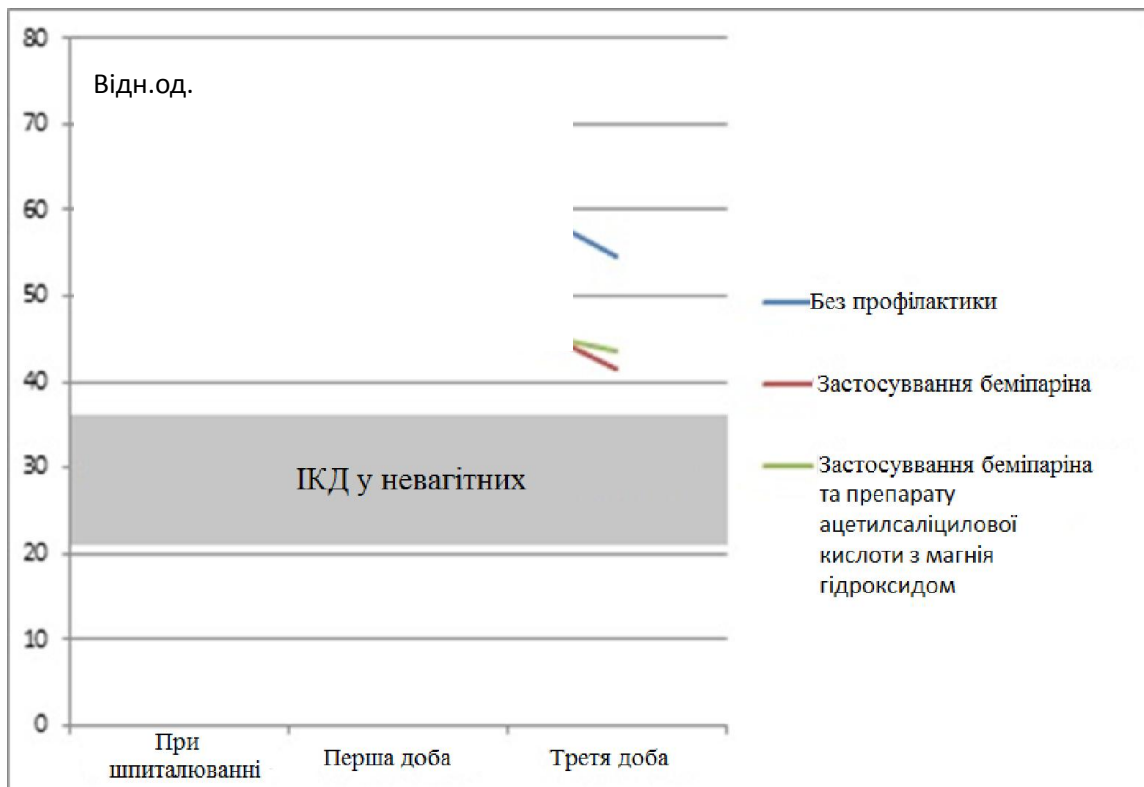


Рис. 4.7. Динаміка показника інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) у вагітних з тяжкою прееклампсією на тлі проведеного профілактичного лікування.

Так як і в попередніх двох групах вагітних з тяжкою преєклампсією, у пацієнток третьої групи відбувалося статистично значиме ($p < 0,05$) зменшення показника активності фібринолізу ІРЛЗ. Слід зазначити, що в групі вагітних з тяжкою преєклампсією, яким, з метою корекції порушень у системі гемостазу, було призначено антикоагулянт беміпарин (цибор) у дозі 2500 МО 1 раз на добу та дезагрегант препарат ацетилсаліцилової кислоти (75 мг) з магнію гідроксидом (15,2 мг) – кардіомагніл в перинатальному періоді, вдалося пролонгувати вагітність на 1 тиждень в 50% випадків.

При гістологічному дослідженні плацент породіль, не відзначено статистично значимих ($p > 0,05$) відмінностей в отриманих результатах між досліджуваними групами. Це пояснюється тим, що патологічні зміни в плаценті при розвитку преєклампсії відбуваються набагато раніше від появи основних симптомів. Відповідно корекцію порушень у системі гемостазу необхідно проводити зразу ж після їх виявлення.

На малюнку 4.8 представлений фрагмент плаценти з дисфункцією в стадії компенсації, великі незрілі ворсини (4) з різкою компенсаторною гіперплазією капілярів термінальних ворсин (5), скупчення синцитіальних бруньок (2), міжворсинчатий простір різко звужений (3), з безліччю дрібних фібринових тромбів (1), відкладення фібрину навколо ворсин (1а).

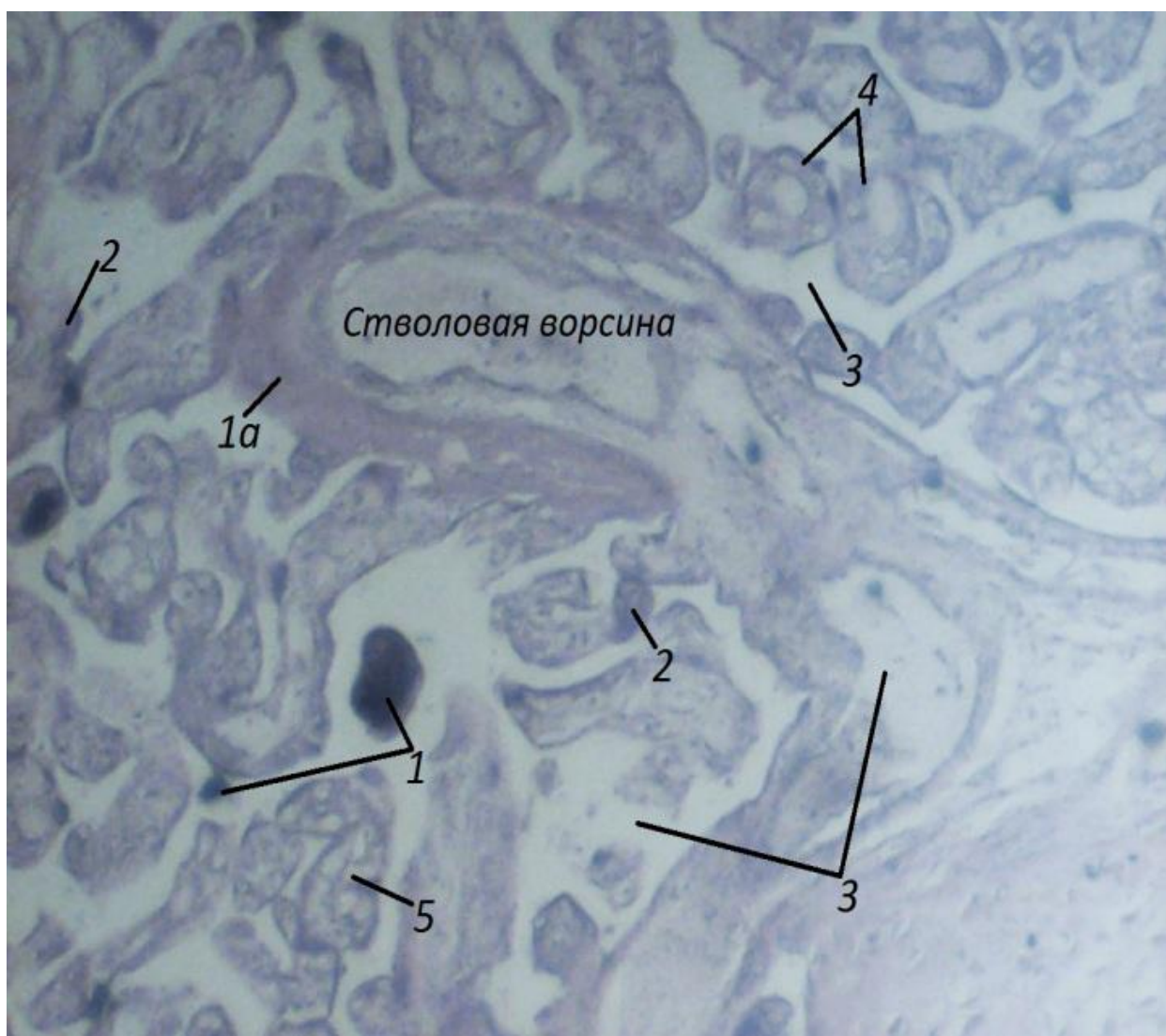


Рис. 4.8. Фрагменти плаценти породіллі з важкою прееклампсією (зabarвлення гематоксилін – еозином, збільшення×400).

На рисунку 4.9 - фрагмент плаценти з дисфункцією на тлі дисоційованого дозрівання ворсин (переважають великі незрілі), дрібні вогнища розвитку синцитіальних бруньок (2), межворсинчатий простір різко звужений (3), через різке звуження міжворсинчатого простору фібринові тромби не візуалізуються, виражений компенсаторний ангіоматоз ворсин (1), вогнищеві крововиливи в амніон.

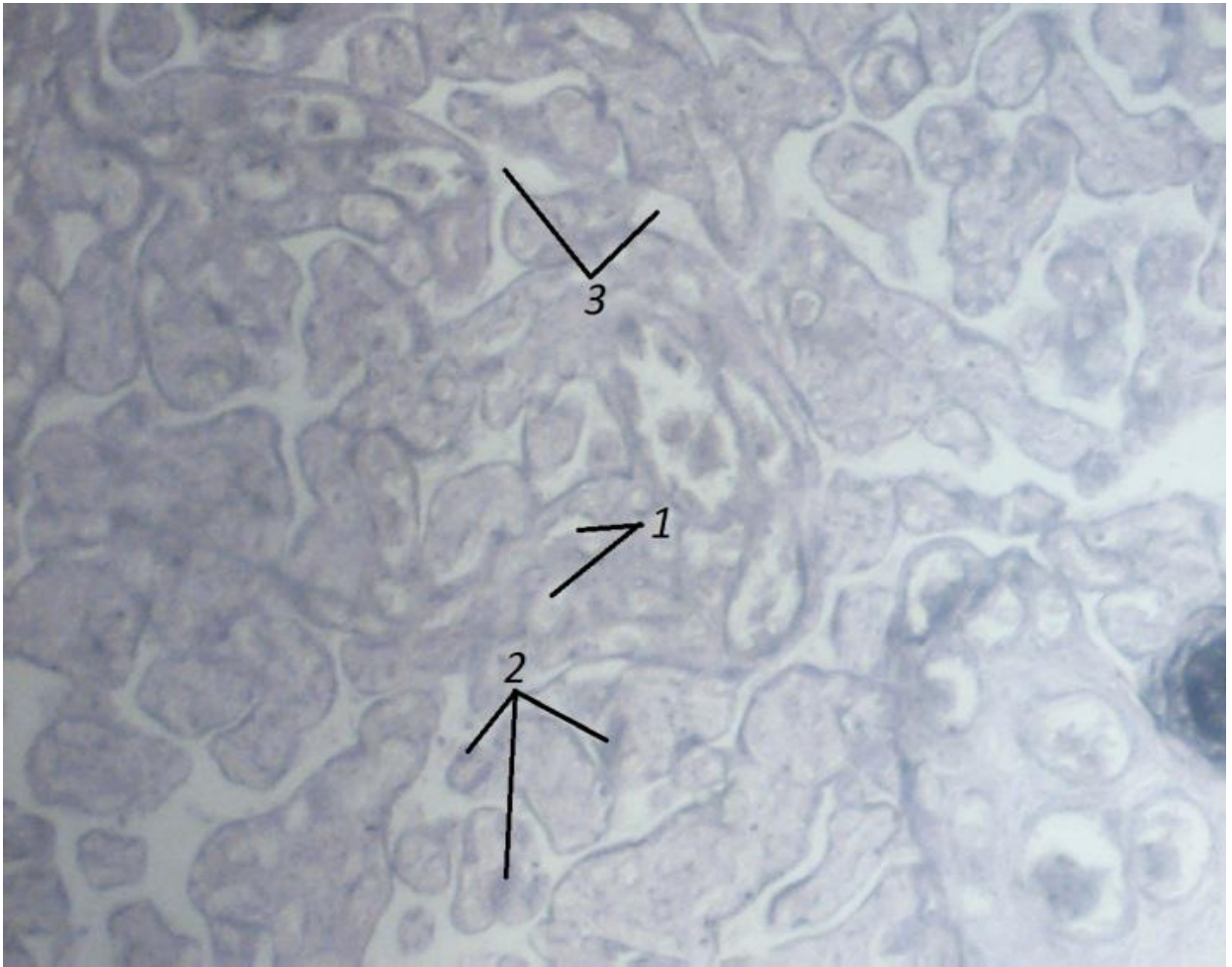


Рис. 4.9. Фрагменти плаценти породіллі з тяжкою прееклампсією (збарвлення гематоксилін – еозином, збільшення×400).

На рисунку 4.10 представлений фрагмент зрілої плаценти з вогнищами компенсаторною гіперплазією капілярів, синцитіальними бруньками (2), поодинокими фібриновими тромбами (1,1 а) і петрифікати у міжворсинчатому просторі (3).

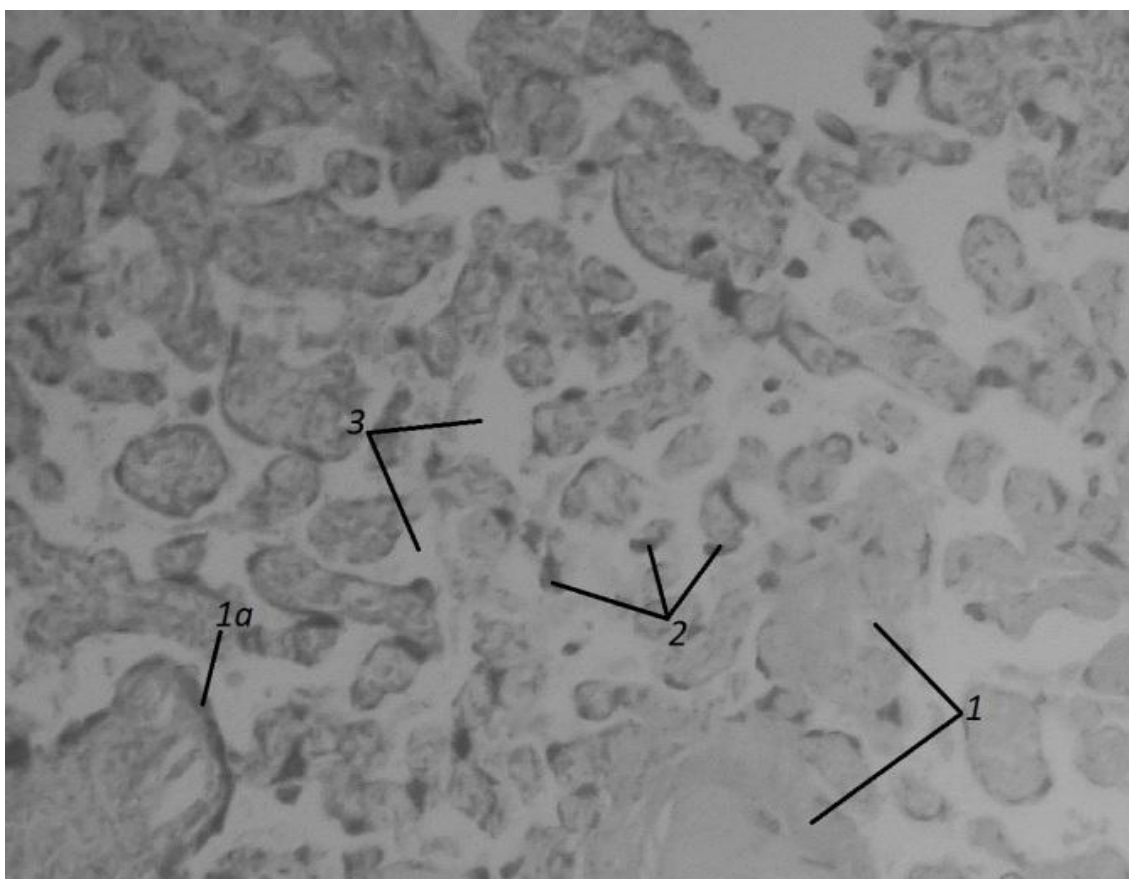


Рис. 4.10. Фрагменти плаценти породіллі з тяжкою прееклампсією (забарвлення гематоксилін – еозином, збільшення×400).

У процесі спостереження за динамікою показників гемовіскозиметрії у досліджуваних вагітних, відзначена різноспрямованість змін, яка залежала від проведеного профілактичного лікування.

У жінок з третьої групи, які приймали беміпарин та препарат ацетилсаліцилової кислоти з магнію гідроксидом, нормалізація показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відбувалася вже на першу добу після операції, незважаючи на активацію тромбоцитів операційним стресом. Але ні у однієї із груп показники, що характеризують другу фазу коагуляції (ІКД, КТА, МА, ІПЗ, ІТЗ), не досягли фізіологічної норми в кінці третьої доби післяопераційного періоду. Це дає підстави стверджувати, що породілі даної категорії потребують більш тривалої профілактики антикоагулянтам

РОЗДІЛ 5

СПИНАЛЬНА АНЕСТЕЗІЯ У КОМПЛЕКСІ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ТЯЖКОЮ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ.

Розродження у всіх трьох групах проводили шляхом операції кесаревого розтину. В якості анестезіологічного забезпечення застосовували спинальну анестезію 0,5% гіпербаричним розчином бупівакаїну (омнікаїну) в дозуванні від 12 до 15 мг після попереднього інфузійного навантаження 400 - 800 мл кристалоїдів. У таблиці 5.1 представлені показники отримані за допомогою методу НВПГ після настання симпатичного блоку у вагітних з тяжкою преєкламписією. Даний метод анестезіологічного забезпечення був обраний як найбільш доцільний для даної категорії пацієнток, тому як простий у виконанні, має найбільш короткий період розвитку хірургічної стадії та викликає симпатичну блокаду. Крім того, в результаті регіонарної анестезії збільшується кровообіг у нижніх кінцівках - найбільш небезпечній ділянці з точки зору тромбоутворення. Іншими словами ліквідується одна зі складових тріади Вірхова - стаз. Операційний стрес викликає викид катехоламінів, в результаті чого відбувається порушення мікроциркуляції. Судинні ефекти спинальної анестезії, пов'язані з симпатичною блокадою, покращують реологію та капілярний кровообіг, у тому числі і у плацентарного лоні. З отриманих результатів видно, що під час спинальної анестезії статистично значимо ($p < 0,05$) знижувалась інтенсивність судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у всіх досліджуваних групах. Про це свідчать зменшення показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) і подовження інтервалу контактної фази коагуляції (Т1). Однак найбільше зниження цих показників відбувалося в третій групі, де ІКК знизився з $-39,5 \pm 0,7$ відн. од. до $-16,4 \pm 0,6$ відн. од. ($p < 0,05$) (на 59%) на тлі симпатичного блоку. У цій же групі значно подовжився час контактної фази коагуляції Т1 з $0,8 \pm 0,02$ хв. до $2,6 \pm 0,03$ хв. ($p < 0,05$).

Таблиця 5.1.

Показники гемовіскозиметрії у вагітних з тяжкою преєклампсією на тлі симпатичного блоку (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
А0 відн.од.	166±5,8	232±16,9*	180,9±15,9	205±10,4*	152,6±5,6	202±13,4*
А1 відн.од.	171±6,2	201±17,2*	183,2±13,2	191± 7,9**	152,2 ± 3	196 ± 5,2*
Т1 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*
Т3 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*
А4 відн.од.	724 ± 2,6	727±26,6*	779.8±33,7	673±11,2*	608,5±6,1	664±11,6*
Т4 хв	16,9 ± 0,3	18,1±0,7*	17±0,5	26,1±0,9*	17,2±0,7	28,1±0,5*
ІПЗ відн.од.	18,3±0,2	6,2±0,1*	20,1±0,4	12,2±0,7*	18,3±0,2	13,1±0,1*
Т5 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*
ІТЗ 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*
ІРЛЗ %	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

Зниження інтенсивності судинно-тромбоцитарної (першої) фази гемокоагуляції при спинальній анестезії відбувається з причини пригнічення агрегації тромбоцитів анестетиком, що потрапив у кровотік. Константа тромбінової активності (КТА), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД) є відображенням інтенсивності коагуляційної ланки гемостазу. У сукупності вони характеризують швидкість та інтенсивність утворення протромбіназного комплексу.

При аналізі отриманих показників, що характеризують коагуляційну (другу) фазу гемостазу, відзначено статистично значиме ($p < 0,05$) зниження їх значень у всіх трьох групах. Однак максимальне зниження відзначене у третій групі: КТА з $84,4 \pm 1,2$ відн.од. до $49,2 \pm 0,6$ відн.од. ($p < 0,05$) (на 42%) та ІКД з $64,8 \pm 1,1$ відн.од. до $34,5 \pm 1,3$ відн.од (на 47%). В першій групі вагітних з тяжкою прееклампсією, які не отримували профілактичного лікування порушень у системі гемостазу ІКК зменшився на 19%, КТА – на 20%, ІКД – на 25%; у другій групі, пацієнтки якої у якості профілактики отримували беміпарин по 2500 МО 1 раз на добу, ІКК, КТА та ІКД знизились на 35%.

Блокада симпатичної іннервації, пригнічення процесу агрегації тромбоцитів, що виникають під час спинальної анестезії, призводять до уповільнення утворення протромбіназного комплексу, про що свідчать отримані показники КТА та ІКД.

На рисунку 5.1 представлені графіки гемовіскозиграфії трьох груп досліджуваних породіль на фоні симпатичного блоку.

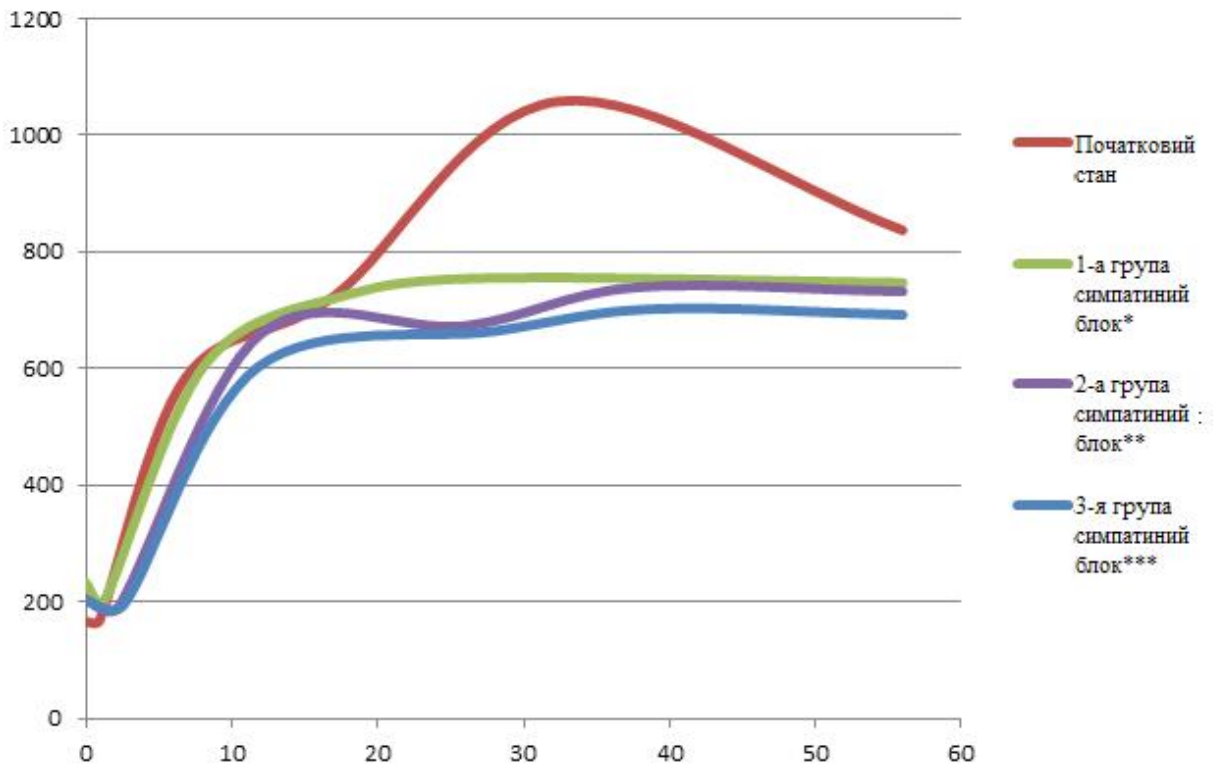


Рис. 5.1. Графіки гемовіскозиграфії трьох досліджуваних груп на тлі симпатичного блоку.

* - вагітні з тяжкою преєклампсією, яким не проводилася корекція порушень у системі гемостазу у перинатальному періоді; ** - вагітні з тяжкою преєклампсією, яким проводилася корекція порушень у системі гемостазу беміпарином в перинатальному періоді; *** - вагітні з тяжкою преєклампсією, яким проводилася корекція порушень у системі гемостазу препаратом ацетилсаліцилової кислоти з магнію гідроксиду і беміпарином в перинатальному періоді.

Щільність та швидкість утворення фібринового згустку характеризують показники МА, ІПС, ІТС. Максимальна амплітуда (МА) відображає щільність утвореного згустку. На тлі симпатичного блоку відбувалося статистично значиме зменшення ($p < 0,05$) показника МА на 20% у всіх трьох групах досліджуваних. Водночас, уповільнення фібриноутворення при симпатичному блоці пояснює значне зниження показника ІПС ($p < 0,05$), особливо у другій (на 40%) і третій (на 29%) групах.

Інтенсивність тотального згортання крові (ІТС) характеризує щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку, інтегративну взаємодію всіх компонентів, що беруть участь в утворенні згустку. Статистично значиме зниження ІТС ($p < 0,05$) при проведенні спинальної анестезії пояснюється рядом змін, які відбуваються у результаті симпатичного блоку: зниження агрегації тромбоцитів, поліпшення мікроциркуляції, уповільнення швидкості протромбіно- та тромбоутворення. Найбільше зменшення даного показника спостерігалось у другій та третій досліджуваних групах (на 33%).

У всіх трьох групах відзначено статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення показника ІРЛС, що свідчить про активацію фібринолізу. Активацію фібринолізу викликають місцеві анестетики, що потрапили у кровотік, а також медикаментозна симпатектомія. У результаті дослідження системи гемостазу у породіль з тяжкою прееклампсією на тлі симпатичного блоку за допомогою методу НВПГ зроблено висновок про антикоагуляційну властивість спинальної анестезії. Зниження показників Т1 та ІКК свідчить про антиагрегаційну дію місцевих анестетиків. Зменшення значень КТА, ІКД, ІПС, ІТС є результатом антикоагуляційного ефекту симпатичного блоку шляхом поліпшення мікроциркуляції, обмеження стрес - індукованої гіперкоагуляції. Високі цифри показника ІРЛС є ознакою активованого фібринолізу. Все вище перераховане дає підставу стверджувати, що спинальна анестезія є оптимальним видом знеболювання у вагітних з тяжкою прееклампсією, який попереджує розвиток тромбоемболічних ускладнень.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.

Вагітність та майбутні пологи висувають підвищені вимоги до материнського організму, тому, в результаті адаптаційно-приспосувальних механізмів, всі, без винятку, системи органів майбутньої матері зазнають суттєвої перебудови. Інтерес до системи гемостазу зумовлений, по-перше, високою частотою тромбогеморагічних ускладнень в акушерській практиці, а по-друге, залученням системи згортання крові у всі критичні стани акушерської та не акушерської етіології.

Система гемостазу складається з системи згортання, протизгортання і фібринолізу. Для того щоб оцінити стан системи гемостазу, характер змін, що відбулися необхідно мати уявлення про стан усіх «учасників» процесу гемокоагуляції, а також про активність кожної ланки гемокоагуляції, тому, як нормальне функціонування системи згортання крові можливе лише при тісній та злагодженій їх взаємодії.

У даній роботі фази згортання крові були вивчені за допомогою нового методу низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НВПГ), який дозволяє оцінити їх стан у динаміці і у взаємозв'язку один з одним, що є більш об'єктивним та інформативним.

Ендотелій виконує безліч важливих функцій: транспортну, метаболічну, продукцію цитокінів, регуляцію гемостазу, підтримання тону та проникаючої здатності судинної стінки. Природньо, що при його поразці всі ці функції порушуються. Але найнебезпечнішим є порушення функції регуляції гемостазу.

Враховуючи той факт, що основною ланкою патогенезу прееклампсії є пошкодження ендотелію та розвиток ендотеліальної дисфункції, було даної системи та її резервні можливості за допомогою модифікованого методу Я. Хладовека по підрахунку кількості десквамованих ендотеліоцитів у різних стадіях апоптозу.

Система згортання крові не обмежується лише судинною стінкою, факторами згортання та тромбоцитами, у процесі гемокоагуляції активно беруть участь і інші елементи крові, зокрема рухливі макрофаги. Але їх, у зв'язку з поліфункціональністю, традиційно розглядають з точки зору

загальної та імунної реактивності. Однак імунна реактивність передбачає не тільки антитілогенез, а й клітинні комунікації та сигнальні функції. Тому відповідні антигени, об'єкти впливу можуть бути не тільки в просвіті судини, а й безпосередньо на його стінці. Тромбогенез, проникаюча здатність судинної стінки, формування атеросклеротичної бляшки залежить, як правило, від взаємодії рухомих і нерухомих клітин. Типовим прикладом такої взаємодії є ефекти зумовлені спільною участю клітин ендотелію судин і рухливих макрофагів крові у процесі тромбогенезу, які активують моноцитарно - макрофагальний шлях згортання. Тому, підчас виконання роботи була вивчена моноцитограма у вагітних з фізіологічною вагітністю та при виникненні тяжкої прееклампсії. Крім того, в сучасному медичному світі існує таке поняття як тромбонебезпечність. Цей стан характеризується глибокою неузгодженістю взаємодії ланок системи гемостазу, що проявляється зниженням або виснаженням їх компенсаторних можливостей, а в умовах стресової дії на організм може призвести до розвитку тромбозу або підвищеної кровоточивості. З метою діагностики тромбонебезпечності, а також вивчення компенсаторних можливостей ендотелію у вагітних з тяжкою прееклампсією була застосована проба з тест-подразником у вигляді дворазової локальної гіпоксії верхньої кінцівки. Локальна гіпоксія, як один зі стресових подразників, викликає посилення згортаючого потенціалу крові. У відповідь на появу в кровотоці тромбіну посилюється фібриноліз і фізіологічна антикоагуляційна активність. Крім цього, локальна гіпоксія, із загальнобіологічної точки зору, є екстремальним подразником для будь-якої функціональної системи, у тому числі і для ендотеліальної. Тривала гіпоксія викликає ушкодження ендотеліальної клітини і активує апоптоз, а при короткочасному впливі - відбувається активація ендотеліальної системи з посиленням простацікліноутворюючої активності.

В результаті проведення досліджень не виявлено статистично значимих змін ($p > 0,05$) часу контактної фази коагуляції (Т1) та інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК), що характеризують стан судинно-

тромбоцитарної ланки гемокоагуляції, у жінок контрольної групи, в порівнянні з пацієнтками групи 0, яку складають невагітні жінки. Цей факт пояснюється тим, що фізіологічна гестація протікає без ендотеліальної дисфункції, основного чинника активації судинно-тромбоцитарного гемостазу.

Іншим чином виглядає стан судинно-тромбоцитарної ланки при виникненні преєклампсії. Адгезивно-агрегаційні властивості тромбоцитів регулюються простаціклінгенеруючою системою плаценти і тромбоксангенеруючою системою тромбоцитів. При виникненні преєклампсії, в результаті активації тромбоцитів пошкодженням ендотелієм, відбувається збільшення продукції тромбоксану А2, що досягає патологічних значень, ступінь коагулюючих властивостей якого визначається рівнем його антагоністу простацікліну. Продукція останнього значно знижена при преєклампсії. Крім того, у вагітних з тяжкою преєклампсією пошкоджені ендотеліоцити та активні моноцити експонують фібрoneктин, який асоціюється з α - гранулами тромбоцитів, які сприяють адгезії. У вагітних з тяжкою преєклампсією простежується зрушення моноцитограми вліво, тобто йде підвищений викид у кров молодих клітин (їх на 20% більше, ніж у крові вагітних контрольної групи) і функціонально активних форм моноцитів (на 14% підвищено вміст у крові вагітних досліджуваних груп). У той час як в контрольній групі моноцитограма знаходилася в межах фізіологічної норми.

У досліджуваних групах вагітних спостерігалось статистично значиме ($p < 0,05$) підвищення показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу Т1 та ІКК, які залежать головним чином від стану ендотелію та якісних характеристик тромбоцитів. Часовий показник Т1, що відображає час контактної фази коагуляції, скоротився до $0,9 \pm 0,01$ хв, на відміну від вагітних контрольної групи ($1,381 \pm 0,175$ хв). Високу інформативність має показник ІКК, що характеризує інтенсивність КККК - реакції крові, протромбіназну активність, агрегаційну активність тромбоцитів та інших клітин крові. У вагітних з тяжкою преєклампсією даний показник статистично значимо вище

($p < 0,05$), порівняно з ІКК при фізіологічному перебігу вагітності, що є доказом активації процесів агрегації та адгезії тромбоцитів у вагітних з тяжкою преєклампсією і виступає у ролі інформативного індикатору ендотеліальної дисфункції.

Фізіологічно протікаюча вагітність супроводжується станом фізіологічної гіперкоагуляції, яке забезпечується за рахунок коагуляційної ланки гемостазу. У результаті вивчення стану коагуляційної ланки системи гемостазу вагітних з фізіологічним перебігом гестації методом гемовіскозиметрії отримані показники, які статистично значимо перевищують такі у невагітних жінок ($p < 0,05$). Причому показники, що характеризують інтенсивність процесу протеолізу та коагуляції константа тромбінової активності (КТА підвищився в 2 рази), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД підвищився на 48%) збільшувалися більшою мірою, ніж ті, які характеризують щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ), інтенсивність тотального згустка (ІТЗ). За рахунок цього, у вагітних з фізіологічним перебігом гестації, незважаючи на наявність гіперкоагуляції, реологія крові підтримується на безпечному рівні.

При преєклампсії, у результаті ураження клітин ендотелію, в кровотік надходить підвищена кількість прокоагуляційних субстанцій. Крім того, з пошкодженого ендотелію виділяється ендотеліальний активатор протромбіну, який в результаті підвищеної експресії фактору V, активує протромбін. Однак, при проведенні дослідження, не виявлено статистично значимих відмінностей ($p > 0,05$) показників, які характеризують коагуляційну (другу) фазу гемо коагуляції: константа тромбінової активності (КТА), інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), інтенсивність полімеризації згустку (ІПЗ), максимальна щільність згустку (МА), інтенсивність тотального згортання (ІТЗ) у вагітних з тяжкою преєклампсією від жінок з фізіологічною вагітністю. Поясненням цьому служить той факт, що при тяжкій преєклампсії виявлено підвищену кількість функціонально активних моноцитів (на 14%),

яких називають рухливими макрофагами, а також промоноцитів (на 20%). Ці клітини, окрім того, що активують процес згортання крові, ще виділяють тромбомодулін, який утворює з тромбіном нестійкий комплекс, що активує протеїн С - потужний антикоагулянт. Це в свою чергу певною мірою знижує коагуляційний потенціал крові у даної категорії жінок. Все вищеписане дозволяє зробити висновок про стан гіперкоагуляції головним чином в судинно-тромбоцитарній ланці у вагітних досліджуваної групи. В додаток до всього, у вагітних з преєклампсією значно знижується кількість і активність антикоагулянтів: простацикліну, NO, анексин V, антитромбіну III.

У нормі під час вагітності в області плацентарного ложе виробляються інгібітори активаторів плазміногену: PAI-1 - в ендотелії судин, PAI-2 - в трофобласті плаценти, що викликає пригнічення фібринолізу при фізіологічному перебігу гестації. У результаті проведеного дослідження не виявлено статистично значимої зміни показника ІРЛЗ, що характеризує стан фібринолітичної системи, у вагітних контрольної групи ($p > 0,05$). У вагітних з тяжкою преєклампсією цей показник статистично значимо збільшений ($p < 0,05$) і становить $2,8 \pm 0,02\%$, на відміну від пацієнток контрольної групи ($1,885 \pm 0,4\%$) що свідчить про активацію фібринолітичної активності. Це пояснюється підвищеною продукцією активаторів плазміногену моноцитами, а також дисфункцією фето-плацентарного комплексу при преєклампсії.

Важливу роль у розвитку гіперкоагуляції відіграє зниження або уповільнення кровотоку в судинах. Для преєклампсії характерна гіперпродукція вазоконстрикторів пошкодженим ендотелієм на тлі порушення вазодилатуючої функції. У результаті тривалого ушкодження ендотелію, гіпоксії, циркуляції вільних радикалів, агресивних форм кисню, що має місце при преєклампсії, NO витрачається на зв'язування вільних радикалів, в результаті чого страждає вазодилатуюча та дезагрегаційна функція. Слід додати, що ураження ендотеліальної системи тягне за собою пошкодження ендотеліального бар'єру і, внаслідок цього, гіповолемію та

гемоконцентрацію. Все вище перераховане є сприятливим ґрунтом для розвитку тромбонебезпечності.

Для виявлення тромбонебезпеки була проведена проби з тест-подразником у вигляді локальної гіпоксії в результаті якої відзначено достовірне значиме ($p < 0,05$) збільшення показника інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) в 2 рази. У вагітних з тяжкою прееклампсією вже наявне підвищення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів посилюється гіпоксією, яка виникає під час проби. Однак компенсаторного підвищення продукції простацикліну ендотелієм не відбувається з причини його поразки. Цим пояснюється високий показник ІКК ($-70,6 \pm 8,3$ відн.од., на відміну від $-34,7 \pm 1,4$ відн.од. у вихідному стані).

Виявлено статистично значиме підвищення ($p < 0,05$) показників коагуляційної фази процесу згортання крові: константи тромбінової активності (КТА) на 29%, інтенсивності коагуляційного драйву (ІКД) на 48%, інтенсивності полімеризації згустку (ІПЗ), максимальної щільності згустку (МА), інтенсивності тотального згортання (ІТЗ). Достовірно вкорочені часові інтервали ТЗ, Т4 ($p < 0,05$). Такі зміни характерні для лавиноподібного наростання кількості активних прокоагулянтів і прискорення коагуляційної фази. Разом з тим отримані статистично значимі високі значення ($p < 0,05$) показника ІПЗ, що характеризує щільність фібрин-тромбоцитарної структури згустку, свідчать про утворення фібрин-тромбоцитарного згустку високої щільності. Отримані у досліджуваних групах вагітних дані характерні для декомпенсованого типу. Разом з тим у цих групах визначено статистично значиме підвищення ($p < 0,05$) показника ІРЛЗ після проби з тест-подразником (з $2,8 \pm 0,02$ % до $11,3 \pm 1,2$ %), що свідчить про активацію фібринолізу.

Таким чином, результати, отримані після проведення проби з тест-подразником, свідчать про активацію усіх фаз гемокоагуляції внаслідок неузгодженості взаємодії ланок гемостазу. Це, в свою чергу, є прямим доказом наявності тромбонебезпечності у вагітних з тяжкою прееклампсією. З іншого боку, активація фібринолізу в умовах стресової дії збільшує

імовірність геморагічних ускладнень під час пологів та у післяпологовому періоді.

Проведене дослідження стану ендотеліальної системи за модифікованим методом Я. Хладовека, який полягає у визначенні кількості десквамованих ендотеліальних клітин, що циркулюють у плазмі крові вагітної, виявило статистично значиме збільшення ($p < 0,05$) кількості даних клітин (у 4 рази). У результаті проведення проби з тест-подразником у вигляді 2-х разової локальної гіпоксії верхньої кінцівки у вагітних контрольної групи відзначена неоднорідність відповіді ендотеліальної системи на тест-подразник. Найчастіше спостерігалось підвищення кількості ДЕТ, що знаходяться в початковій стадії апоптозу. Що ж до ДЕТ, які знаходяться в кінцевій стадії апоптозу, то після проведення проби з тест-подразником підвищення їх кількості в плазмі зустрічається рідше, ніж зниження. Це пояснюється тим, що проба з гіпоксією дозволяє виявити потенційно не повноцінні клітини, які у стресовій ситуації піддаються процесу апоптозу, а клітини, які знаходяться у кінцевій фазі апоптозу (практично мертві), цілком природньо, не реагували на гіпоксію.

При прееклампсії, в результаті порушення інвазії трофобласту, недостатності кровообігу у системі матка-плацента-плід, відбувається пошкодження ендотелію. В результаті порушення другої хвилі інвазії трофобласту не відбувається перебудови стінки судин, в наслідок чого судини залишаються чутливими до вазоконстрикторів. Супутником судинного спазму є гіпоксія, яка погіршує пошкодження ендотелію. У ході дослідження виявлено статистично значиме підвищення ($p < 0,05$) кількості десквамованих ендотеліальних клітин, що перебувають у вираженій і кінцевій стадіях до 2 разів, а в початковій стадії апоптозу - до 3 разів, у плазмі вагітних з тяжкою прееклампсією, на відміну від контрольної групи. Перевага кількості десквамованих ендотеліальних клітин, що знаходяться в початковій стадії апоптозу, у жінок з тяжкою прееклампсією (1026 ± 46), на відміну від вагітних контрольної групи (3294 ± 36), говорить про глибоке пошкодження

ендотеліальної системи при виникненні преекламписії. У той ж час не виявлено достовірної переваги ($p > 0,05$) клітин, які знаходяться в якійсь певній стадії апоптозу в досліджуваних групах. Це свідчить про високу динамічності процесу апоптозу ендотеліальних клітин у вагітних з тяжкою преекламписією.

Проба з тест - подразником у вигляді 2 - х разової локальної гіпоксії верхньої кінцівці не виявила статистично значимих змін ($p > 0,05$) у відсотковому співвідношенні між ендотеліальними клітинами, що знаходяться на різних стадіях апоптозу.

Аналіз кожного конкретного випадку показав однорідність відповіді ендотеліальної системи на тест-подразник у вагітних з тяжкою преекламписією, на відміну від вагітних контрольної групи. Більш ніж у 90 % випадків відзначалося підвищення кількості циркулюючих десквамованих клітин, які перебували у початковій та вираженій стадіях апоптозу. Це говорить про значну дисфункцію ендотеліальної системи, так як потенційно не повноцінні клітини, які у стресовій ситуації піддаються процесу апоптозу, складають більше ніж 90%. У той же час відмічено підвищення кількості ендотеліоцитів, що знаходяться в кінцевій стадії апоптозу за рахунок високого вмісту ендотеліоцитів у вираженій стадії апоптозу. При вивченні ендотеліальної системи виявлені значні відмінності кількості циркулюючих десквамованих ендотеліальних клітин у вагітних з артеріальною гіпертензією, що існувала до вагітності, які склали 10% від загальної кількості досліджених вагітних з тяжкою преекламписією. У пацієток з діагностованою артеріальною гіпертензією до вагітності, число циркулюючих в крові ендотеліальних клітин, які знаходяться у вираженій і кінцевій стадіях апоптозу, статистично значимо вище ($p < 0,05$), однак, найбільша відмінність відзначена при аналізі кількості десквамованих ендотеліоцитів, які проходять початкову стадію апоптозу ($p < 0,05$). Поясненням цьому служить те, що сама артеріальна гіпертензія призводить до стану гіпоксії, тому в плазмі вагітних з тяжкою преекламписією на тлі

артеріальної гіпертензії, що розвилася до вагітності, виявлено статистично значиму більшу ($p < 0,05$) кількість десквамованих ендотеліоцитів, ніж у решти досліджуваних вагітних.

Після проведення проби з 2-х разової локальної гіпоксії верхньої кінцівки виявлено статистично значиме підвищення ($p < 0,05$) кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів у досліджуваних вагітних без артеріальної гіпертензії, яка виникла до вагітності. В результаті десквамації відбувається відторгнення функціонально неповноцінних ендотеліальних клітин при виникненні стресової ситуації, в даному випадку гіпоксії, піддаються апоптозу. Це є адаптаційним механізмом, з одного боку виявляє не повноцінні клітини, а з іншого - рятує від них організм. При артеріальній гіпертензії стан гіпоксії є постійним фактором, що ушкоджує ендотеліоцити. Розвиток вагітності саме по собі, та ще й приєднання преєклампсії, посилює патологічні зміни в системі ендотелію. Тому проведена проба з локальною гіпоксією у вагітних з артеріальною гіпертензією, що існувала до вагітності, не привела до значного підвищення кількості десквамованих ендотеліоцитів. Вагітність, обтяжена тяжкою преєклампсією, призводить до тяжких порушень в ендотеліальній системі, а значить і в системі гемостазу, так як основною з функцій ендотелію є підтримка нормальної реології крові. Отримані в ході роботи результати яскраве тому підтвердження. Підвищення кількості циркулюючих в крові десквамованих ендотеліоцитів і високі показники гемовіскозиметрії, що характеризують судинно-тромбоцитарну та коагуляційну ланки гемостазу, у вагітних з тяжкою преєклампсією свідчать про наявність патологічної гіперкоагуляції і високого ступеню тромбонебезпечності у даної категорії жінок.

Динамічне спостереження за кінетикою показників гемовіскозиметрії в перинатальному та післяпологовому періодах у вагітних трьох досліджуваних груп дозволило відзначити ряд тенденцій. У всіх групах відзначалося статистично значиме підвищення ($p < 0,05$) показників, що характеризують судинно-тромбоцитарну фазу гемостазу в кінці першої доби

післяопераційного періоду. Що пояснюється адаптаційно-компенсаторною активацією гемокоагуляції у відповідь на операційну травму. Однак ступінь підвищення в кожній групі значно відрізнявся.

Так найбільше підвищення показника інтенсивності судинно-тромбоцитарної ланки, ІКК, відзначено у вагітних першої групи ($p < 0,05$). На третю післяопераційну добу в першій групі не виявлено статистично значимої зміни даного показника ($p > 0,05$), в той час як у другій групі відзначено статистично значиме зниження ($p < 0,05$) ІКК наприкінці третьої післяопераційної доби, а в третій групі досліджуваних жінок, по закінченню трьох діб післяопераційного періоду, ІКК досяг фізіологічної норми невагітних жінок.

Найбільш інформативними та діагностично вагомими показниками, що характеризують коагуляційну фазу гемокоагуляції, є: константа тромбінової активності (КТА) та інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД). Вони відображать інтенсивності коагуляційної ланки гемостазу і знаходяться в прямій залежності від кількості та активності ряду факторів згортання: XII, VIII, IX, X, V, II, XI. Ключовим моментом всього коагуляційного каскаду є утворення активного фактора Ха - точки з'єднання зовнішнього та внутрішнього механізмів, що ведуть до утворення активатора протромбіну. Беміпарин володіє вираженою анти-Ха - факторною активністю в профілактичному дозуванні, тим самим пригнічуючи подальший процес тромбоутворення. Так як у трьох досліджуваних групах був призначений беміпарин в післяопераційному періоді з профілактичною метою, тому наприкінці першої доби відзначалося статистично значиме зниження ($p < 0,05$) даних показників у всіх трьох групах.

Показник інтенсивність тотального згортання (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 групі вже наприкінці першого післяопераційної

добы спостерігалось статистично значиме зниження ($p < 0,05$) показника ІТЗ, в третій групі не виявлено статистично значимих змін ($p > 0,05$).

Показник ІРЛЗ, що характеризує інтенсивність фібринолізу, статично значимо знижувався ($p < 0,05$) у всіх трьох групах. І до кінця третьої доби після операції знаходився в межах фізіологічної норми невагітних жінок.

У жінок третьої групи, нормалізація судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу відбувалася вже на першу добу після операції, незважаючи на активацію тромбоцитів операційним стресом. Але ні у однієї із груп показники, що характеризують коагуляційну фазу коагуляції (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.

Одним з результатів патологічних змін при прееклампсії є порушення матково-плацентарного кровообігу аж до ішемії плаценти. Зниження швидкості кровотоку, ушкодження ендотелію, ішемія та гіпоксія в матково-плацентарного комплексі призводить до тромбоутворення. При цьому обов'язковим компонентом є пошкодження фетоплацентарного ендотелію, ендотелію судин матки та ендотелію трофобласту, що вистилає міжворсинчатий простір та призводить до розвитку плацентарної недостатності та її негативного впливу на плід. Згідно з аналізом результатів гістологічного дослідження плацент не виявлено статистично значимих ($p > 0,05$) відмінностей між групами, в залежності від проведеного профілактичного лікування, так як патологічні зміни в фето- плацентарному комплексі розвиваються задовго до клінічних проявів прееклампсії і вимагають більш раннього призначення профілактичного лікування. Однак слід зазначити, що в третій групі в результаті проведеного комплексного лікування прееклампсії та корекції порушень у системі гемостазу, в 50% випадків вдалося пролонгувати вагітність на 1 тиждень.

Вагітна з тяжкою прееклампсією є важкою задачею для анестезіолога. Наявність, з одного боку, лабільною гіпертензії, а з іншого - різкої гіповолемії

і, в додаток до всього, поліорганної недостатності, вимагає проведення анестезіологічного забезпечення із збереженням стабільної гемодинаміки. Вагітна з преєклампсією тяжкого ступеню вимагає більш обережного методу розродження для матері та плоду. Саме оперативне втручання підвищує ризик розвитку тромботичних ускладнень. Ситуація посилюється вже наявним станом гіперкоагуляції, тому вибір оптимального методу знеболення повинен бути досить обгрунтованим. При виборі анестезіологічної допомоги у вагітних з преєклампсією враховувався той факт, що загальна анестезія та її компоненти проявляє несприятливий вплив на систему гемостазу, причому на згортання крові впливають не стільки властивості анестетика, скільки ступінь придушення або порушення симпатико-адреналової активності, тому що катехоламіни підсилюють тромбоутворення. Судинні ефекти спинальної анестезії, пов'язані з симпатичної блокадою, покращують реологію і капілярний кровотік і тим самим уповільнюють протромбіназо- і тромбоутворення. На підставі всього вище сказаного, всім досліджуваним вагітним в якості анестезіологічного забезпечення був обраний нейроаксіальний метод знеболення у вигляді спинальної анестезії.

Отримані результати дослідження системи гемостазу методом НВПГ на тлі симпатичного блоку свідчать про статистично значиме зниження ($p < 0,05$) інтенсивності показників, що характеризують судинно-тромбоцитарну і коагуляційну ланки гемостазу.

Зниження інтенсивності судинно-тромбоцитарної фази гемокоагуляції при спинальній анестезії відбувається з причини пригнічення агрегації тромбоцитів анестетиком, що потрапив у кровотік. Місцеві анестетики, в малих плазмових концентраціях, проявляють системну протизапальну дію, гальмують надлишкову активацію поліморфно-ядерних гранулоцитів та їх адгезію до ендотеліальних клітин, пригнічують вивільнення гістаміну. Крім того, операційний стрес викликає викид катехоламінів, в результаті чого відбувається порушення мікроциркуляції. Судинні ефекти спинальної анестезії, пов'язані з симпатичної блокадою, покращують реологію та

капілярний кровотік, в тому числі і у плацентарного лоні. В результаті регіонарної анестезії збільшується кровообіг у нижніх кінцівках - найбільш небезпечній області з точки зору тромбоутворення. Іншими словами ліквідується одна зі складових тріади Вірхова - стаз. Крім того, місцеві анестетики блокують вивільнення лейкотрієнів, шляхом інгібування перекисного окислення ліпідів, зокрема лейкотрієну В₄, що утворюється в поліморфно-ядерних нейтрофілах і моноцитах та є потужним стимулятором їх активності.

У третій групі вагітних сталося статистично значиме ($p < 0,05$) зниження інтенсивності контактної фази коагуляції (ІКК) і подовження часу контактної фази коагуляції (Т1), ніж у першій та другій. Однак слід зазначити, що обидва показники (Т1 та ІКК) у всіх трьох групах під час симпатичного блоку знаходилися в межах фізіологічної норми, Даний виявлений факт є досить вагомим аргументом на користь спинальної анестезії, оскільки при прееклампсії істотні зміни у бік гіперкоагуляції відбуваються саме в судинно-тромбоцитарній ланці.

Блокада симпатичної іннервації, пригнічення агрегації тромбоцитів, що виникають під час спинальної анестезії, призводять до уповільнення утворення протромбіназного комплексу. Відзначено позитивний вплив СМА і на коагуляційну ланку гемостазу, про що свідчать отримані показники КТА і ІКД. Згідно з результатами дослідження відзначено статистично значиме зниження ($p < 0,05$) цих двох показників у третій групі досліджуваних жінок. Максимальна амплітуда (МА), яка відображає щільність утвореного згустку, під час спинальної анестезії статистично значиме зменшився ($p < 0,05$) у всіх трьох групах досліджуваних, тому що при симпатичному блоці відбувається уповільнення швидкості фібріноутворення. Водночас, уповільнення фібріноутворення, зниження агрегації тромбоцитів, поліпшення мікроциркуляції, уповільнення швидкості протромбіно- і тромбоутворення при симпатичному блоці пояснює статистично значиме зниження показників ІПЗ і ІТЗ ($p < 0,05$), особливо в другій і третій групах.

У всіх трьох групах відзначена достовірна активація фібринолізу ($p < 0,05$), що відображається у підвищенні показника ІРЛЗ. Активацію фібринолізу викликають місцеві анестетики, що потрапили у кровотік, а також медикаментозна симпатектомія.

У результаті дослідження системи гемостазу у породіль з важкою прееклампсією, на тлі симпатичного блоку, за допомогою методу НВПГ, зроблено висновок про антикоагуляційні властивості спинальної анестезії. Зниження показників Т1 та ІКК свідчить про антиагрегаційну дію місцевих анестетиків. Зменшення значень КТА, ІКД, ІПЗ, ІТЗ є результатом антикоагуляційного ефекту симпатичного блоку шляхом поліпшення мікроциркуляції, обмеження стрес-індукованої гіперкоагуляції. Високі цифри показника ІРЛЗ є ознакою активованого фібринолізу. Все вище перераховане дає підставу стверджувати, що спинальна анестезія є оптимальним способом знеболювання у вагітних з тяжкою прееклампсією, який попереджує розвиток тромбоемболічних ускладнень.

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 пацієток з тяжкою прееклампсією шляхом розробки профілактичного алгоритму.

1. Дослідження стану системи гемостазу виявило:

а) у пацієток 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 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 прееклампсією 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 ЛІТЕРАТУРИ

1. А. с. 1110444 СССР, МКИ А 61 10/00 G 01 N 33/48. Способ оценки тромбоопасности / И. И. Тютрин, В. В. Удут, М. Н. Шписман. – № 3554054/28-13 ; заявл. 23.12.82 ; опубл. 30.08.84, Бюл. № 32. – 4 с.
2. Айламазян Э. К. Гестоз : теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М. : Медпресс–информ, 2008. – 272 с.
3. Алмазов В. А. Клиническая патофизиология / А. В. Алмазов, Н. Н. Петришев, Е. В. Шляхто. – М. : ВУМНЦ, 1999. – 464 с.
4. Анестезиология и интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии / В. И. Черный, Т. П. Кабанько, Н. Н. Смирнова, В. С. Костенко. – К. : Здоровье, 2004. – 500 с.
5. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. М. Абубакирова [и др.]. – М. : Триада X, 2000. – 384 с.
6. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико–биологических данных / М. Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558 с.
7. Антонова Л. В. Изменение пролиферативной активности и жизнеспособности эндотелиальных клеток человека в условиях гипоксии и последующей реоксигенации / Л. В. Антонова, В. Г. Матвеева, А. В. Понасенко // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 273–277.

8. Антонова О. А. Действие гипоксии и реоксигенации на культивируемые эндотелиальные клетки человека / О. А. Антонова, С. А. Локтионова, О. Н. Шустова // Кардиологический вестник. – 2009. – № 2. – С. 12–17.
9. Артеріальні, венозні тромбози та тромбоемболії. Профілактика та лікування / відп. ред. В. Ю. Лішневська. – К. : Віпол, 2006. – 72 с.
10. Атаджанов Т. В. Показатели гемодинамики у беременных с гестозом / Т. В. Атаджанов, Д. М. Гулакова // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 12.
11. Атаман А. В. Патологическая физиология в вопросах и ответах / А. В. Атаман. – К. : Нова Книга. – 2008. – 540 с.
12. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
13. Баркаган З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза : монография / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
14. Баркаган З. С. Очерки антитромботической профилактики и терапии / З. С. Баркаган. – М. : Ньюдиамед, 2000. – 142 с.
15. Баркан В. С. Исследование дезадаптационных реакций сердечно–сосудистой системы при гестозе в зависимости от типов центральной гемодинамики и суточных профилей артериального давления / В. С. Баркан, Т. М. Баркан, Т. Е. Белокриницкая // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент.–2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 20 – 21.
16. Бикмуллина Д. Р. Профилактика интраоперационных коагулопатических кровотечений при гестозе / Д. Р. Бикмуллина, М. С. Зайнулина, Е. С. Вашуков // Журналь акушерства и женскихъ болезней. – 2009. – Т. LVIII. – Вып. 4. – С. 3–9.

17. Блощинская И. А. Микроциркуляция при беременности: возможность доклинического прогнозирования развития плода / И. А. Блощинская // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2003. – Т. 3, № 6. – С. 4–7.
18. Бокарев И. Н. Венозный тромбоз эмболизм и тромбоз эмболия легочной артерии / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова. – М. : Медицинское информационное агенство, 2005. – 208 с.
19. Бокарев Н. И. Лабораторные методы диагностики нарушений системы гемостаза / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова, А. М. Доронина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 9. – С. 34–35.
20. Борисов Ю. В. Клинико–лабораторная эффективность аутоплазмотрансфузии для восстановления гемостатических показателей при родоразрешении беременных с гестозом / Ю. В. Борисов, М. С. Зайнулина, И. В. Красильщикова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX. – Вып. 6. – С. 19–27.
21. Буранов Ф. Б. Индекс проницаемости плаценты нифедипина при преэклампсии / Ф.Б. Буранова // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 36–37.
22. Буранов Ф. Б. Особенности фармакокинетики нифедипина при беременности и родах у женщин с преэклампсией / Ф. Б. Буранова, В. Н. Серов, Л. Е. Мурашко // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 35–36.
23. Вавилова Т. В. Тромбоз эмболические осложнения и лабораторные исследования системы гемостаза. – М : ГЕОТАР – Медиа, – 2010. – 64 с.

24. Венцківський Б. М. Гестози вагітних : навч. посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів III – IV рівнів акредитації / Б. М. Венцківський, В. М. Запорожан, А. Я. Сенчук. – К. : Аконіт, 2002. – 111 с.
25. Вереина Н. К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности / Н. К. Вереина, С. П. Синицин, В. С. Чулков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 43–45.
26. Виговська Я. І. Тромботичні мікроангіопатії / Я. І. Виговська // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2002. – № 4 (2). – С. 65–67.
27. Вишневская В. Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст / В. Ю. Вишневская // Врачебная практика. – 2003. – № 4. – С. 5–10.
28. Влияние комплексной патогенетической терапии преэклампсии на исходы и длительность пролонгирования беременности / В. Б. Цхай, Г. В. Грицан, А. И. Грицан [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 36–41.
29. Выявление тромбоопасности как раннего маркера гестоза методом низкочастотной пьезотромбоэластографии / В. Ф. Клименкова, Ю. А. Бочков, М. Н. Шписман, И. И. Тютрин // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – Ч. 2. – С. 330–333.
30. Гематологія і трансфузіологія / под ред. проф. Гайдукової С. М. – К. : ВПЦ «Три крапки», 2001. – 752 с.
31. Гестозы: руководство для врачей / Б. М. Венцовский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 312 с.
32. Глухова Т. Н. Патогенетическое обоснование принципов диагностики, прогнозирования и комплексной терапии гестоза: учебно-методическое пособие / Т. Н. Глухова, И. А. Салов, Н. П. Чеснокова. – Саратов : МЗ РФ ГОУ ВПО СарГМУ, 2005. – 47 с.

33. Гребёнкин Б. Е. Современные подходы к диагностике тяжёлой преэклампсии / Б. Е. Гребёнкин, В. П. Черемискин, Г. К. Садыкова // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 58–59.
34. Гребёнкин Б. Е. Современные подходы к лечебной тактике у пациенток с осложнённым тяжёлым гестозом / Б. Е. Гребёнкин, В. П. Черемескин, Г. К. Садыкова // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 57–58.
35. Гребенник Т. К. Возможности прогнозирования преэклампсии / Т. К. Гребенник, С. В. Павлович // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 17–21.
36. Грибаускас П. С. Антикоагулянты непрямого действия (применение, дозирование, показания и противопоказания, лабораторный контроль, осложнения и первая помощь) / П. С. Грибаускас // Український кардіологічний журнал. – 2002. – № 2. – Додаток. – С. 15–31.
37. Григорова О. П. Роль моноцитарной системы в реактивности организма / О. П. Григорова. – М. : Медгиз, 1958. – С. 18–20.
38. Гурьев Д. Л. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики / Д. Л. Гурьев, М. Б. Охалкин, Н. Ю. Карпов // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7 (2). – С. 14–19.
39. Гурьянов В. А. Оптимизация нейровегетативного торможения и управления гемодинамикой во время субарахноидальной анестезии при абдоминальном родоразрешении / В. А. Гурьянов, Г. Н. Толмачёв, А. В. Володин // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 6. – С. 17–22.

40. Гурьянов В. А. Оптимизация нейровегетативного торможения и управления гемодинамикой при субарахноидальной анестезии во время операции Кесарево сечения у беременных с гестозом / В. А. Гурьянов, И. В. Шумов // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 6. – С. 48–51.
41. Гурьянов В. А. Предоперационная подготовка беременных с гипертонической болезнью в зависимости от состояния автономной нервной системы и системы кровообращения / В. А. Гурьянов, Г. Н. Толмачев, А. В. Володин // Анестезиология и реаниматология. – 2010. – № 6. – С. 7–12.
42. Данилова О. В. Состояние функции печени при гестозе тяжёлой степени у беременных с нарушением гемостаза / О. В. Данилова, О. В. Чечулина // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 69–70.
43. Дзись Е. И. Основы гемостазиологии / Е. И. Дзись, А. Я. Томашевская. – К., 2007. – С. 121
44. Дзись Є. І. Основи гемостазіології. Ч. 1 / Є. І. Дзись, О. Я. Томашевська. – Львів, 2002. – 36 с.
45. Дзись Є. І. Основи гемостазіології. Ч. 3. Тромбози та тромбоемболії / Є. І. Дзись, О. Я. Томашевська. – Львів, 2003. – 47 с.
46. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М., 2005. – 227 с.
47. Ермакова Н. Р. Исследование биохимических показателей сыворотки крови при гестозе / Н. Р. Ермакова, С. М. Архангельский, В. Б. Бородулин, Ю. С. Дудакова // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 84.

48. Журова А. А. Непрерывная низкообъёмная инфузия гидроксипропилированного крахмала как вариант коррекции водного обмена у больных с гестозом / А. А. Журова, А. В. Экстрем, А. С. Попова // *Анестезиология и реаниматология*. – 2010. – № 6. – С. 68–71.
49. Зайнулина М. С. Тромбофилия и ее роль в развитии акушерской патологии / М. С. Зайнулина, Э. К. Айламазян, Н. Н. Петрищев // *Эфферентная терапия*. – 2004. – № 3. – С. 13–18.
50. Здирук С. В. Влияние общей и спинномозговой анестезии на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему у больных эндоэтриозом / С. В. Здирук, Д. В. Ярцева // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 1. – С. 71–75.
51. Зубаиров Д. М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д. М. Зубаиров. – Казань : ФЭН, 2007. – 364 с.
52. Калви Т. Н. Фармакология для анестезиолога / Т. Н. Калви, Н. Е. Уильямс. – М. : БИНОМ, 2007. – 176 с.
53. Каминский В. В. Материнская смертность и место эмболии в её структуре / В. В. Каминский, С. И. Жук, В. И. Медведь // *Жіночий лікар*. – 2009. – № 2. – С. 4.
54. Каминский Л. С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных / Л. С. Каминский. – Л. : Медицина, 1964. – 252 с.
55. Киселёва Н. И. Дисфункция эндотелия: Эксперим. И клинические исследования / Н. И. Киселёва, С. Н. Занько, А. П. Солодков // III междунар. науч.–практ. конф., 18 – 20 мая 2004 г., Витебск : труды. – Витебск, 2004. – С. 197–200.
56. Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування / за ред. В. З. Нетяженка. – К., 2001. – 280 с.

57. Клигуненко Е. Н. Современные рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений в акушерстве / Е. Н. Клигуненко // Медицина неотложных состояний. – 2010. – № 3 (28). – С. 20–25.
58. Климов В. А. Эндотелий при физиологической беременности / В. А. Климов // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5. – С. 11–14.
59. Клиническая и морфофункциональная характеристика эндотелиальной дисфункции в сосудах пупочного канатика при гестозах / Е. В. Филькина, С. Б. Назаров, Л. В. Посисеева [и др.] // IV Съезд акушеров–гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 266.
60. Колгушкина Т. Н. Гестоз : этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение : метод. рекомендации / Т. Н. Колгушкина. – Минск : МГМИ, 2000. – 36 с.
61. Красівська В. В. Алгоритм діагностики порушень у коагуляційному гемостазі на основі тесту активованого парціального (часткового) тромбопластинового часу / В. В. Красівська // Лабораторна діагностика. – 2011. – № 4 (58). – С. 6–10.
62. Кудряшова А. В. Дозовая зависимость регуляции этапов апоптоза периферических лимфоцитов трансформирующим фактором роста – бета 2 при физиологической беременности и гестозе / А. В. Кудряшова, И. А. Панова, Л. Ю. Мельгина // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 135–136.
63. Ланге М. Регионарное обезболивание : краткое руководство / М. Ланге, А. Глуз, Р. Веезе. – Луганск : Луганский гос. мед. ун–т, 2007. – 64 с.
64. Лапач С. Н. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

65. Левченко В. Г. Некоторые аспекты патогенеза преэклампсии у беременных / В. Г. Левченко, В. Н. Зорина, Л. Г. Баженова // Российский вестник акушера гинеколога. – 2010. – № 3. – С. 21–25.
66. Лукьянчук В. Д. Побочное действие местных анестетиков: проблемы сегодняшнего дня / В. Д. Лукьянчук, О. А. Шпулина, Д. С. Кравец // Украинский журнал экстремальной медицины им. Можаяева. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 5–9.
67. Луценко Н. С. Пути оптимизации гемодинамики в фето–плацентарном бассейне, как фактор влияния на перинатальный результат / Н. С. Луценко, Н. В. Гайдай, Н. Ф. Шапран // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 97–99.
68. Макаров О. В. Антигипертензивная терапия у беременных / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, И. Н. Винокурова // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2011. – № 6. – С.33–40.
69. Макаров О. В. Клинические аспекты преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2011. – № 4. – С. 29–35.
70. Макаров О. В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии / О. В. Макаров, Е. В. Волкова, Л. С. Джохадзе // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2012. – № 1. – С. 35–42.
71. Макаров О. В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия : клинические аспекты / О. В. Макаров, О. Н. Ткачева, Е. В. Волкова. – М. : ГЭОАР – Медия, 2010. – 138 с.
72. Макацария А. Д. Принципы ведения и исходы беременности у пациенток с венозными тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе / А. Д. Макацария,

С. В. Акиншина, Е. С. Коркоташвили // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – 2008. – С. 154 – 155.

73. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерко–гинекологической клинике: молекулярно–генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М. : Руссо, 2007. – 1064 с.
74. Манухин И. Б. Оптимизация комплексного лечения беременных с гестозом и фетоплацентарной недостаточностью / И. Б. Манухин, Е. В. Макаров, Р. И. Стрюк // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 2. – С. 81–84.
75. Марусов А. П. Влияние терапии гестоза на систему гемостаза и маточно–плацентарно–плодовой гемодинамики беременных / А. П. Марусова, Е. П. Федоткина // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 161.
76. Мельников А. П. Рациональная антикоагулянтная терапия при беременности / А. П. Мельников, В. А. Петрухин, И. А. Половинкина // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2010. – Т 10, № 1. – С. 23–28.
77. Мисайлова Н. Ю. Профилактика гестоза у беременных высокого тромботического риска / Н. Ю. Мисайлова, И. А. Блощинская // IV съезд акушеров – гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 165–166.
78. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико–лабораторной диагностики. – СПб. : ФормаТ, 2006. – 208 с.

79. Мурашко Л. В. Механические методы профилактики ТЭО в акушерстве и гинекологии / Л. В. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 21–24.
80. Мурашко Л. В. Оксид азота в генезе преэклампсии / Л. В. Мурашко // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 24–27.
81. Нагорная В. Ф. Паталогическое акушерство / В. Ф. Нагорная. – Нежин : Гидромакс, 2008. – 216 с.
82. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології. / Г. К. Степанківська, Б. М. Венцківський, Л. В. Тимошенко [та ін.] ; за ред. Г. К. Степанківської, Б. М. Венцківського. - К. : Здоров'я, 2000. – 672 с.
83. Новое в диагностике расстройств гемостаза при гестозах : зб. наук. праць Асоціації акушерів–гінекологів України / А. В. Сімовських, О. О. Кодруль, П. М. Чуєв, В. Ю. Земцов. – К. : Інтермед, 2002. – С. 117–119.
84. Ньюмен М. Основы регионарной анестезии / М. Ньюмен. – СПб., 2005. – 56 с.
85. Озолия Л. А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии / Л. А. Озолия // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2011. – № 5. – С. 98–101.
86. Основы компьютерной биostatистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк, 2006. – 214 с.
87. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоэмболий антикоагулянтами непрямого действия : метод. рекомендации / З. С. Баркаган, А. П. Мамот, И. А. Тараненко [и др.]. – Барнаул, 2005. – 64 с.

88. Особенности трансэндотелиальной миграции моноклеаров периферической крови при физиологической беременности и гестозе / В. А. Михайлова, О. М. Овчинникова, С. А. Сельков, Д. И. Соколов // Иммунология. – 2012. – № 5. – С. 236–240.
89. Папаян Л. П. Трансфузиология. Новое в представлении процесса свертывания крови / Л. П. Папаян // Трансфузиология. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 7–22.
90. Пархоменко Ф. Р. Гепарин–индуцированная тромбоцитопения: механизмы развития, профилактика, лечение / Ф. Р. Пархоменко, Я. М. Лутай // Український медичний часопис. – 2000. – № 4. – С. 68–74.
91. Петрищев Н. Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови / Н. Н. Петрищев, О. А. Беркович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
92. Петрищев Н. Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Петрищева Н. Н. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. – С. 4–38.
93. Платонова Т. Н. Оценка информативности и прогностической значимости традиционный скрининговых и дополнительных лабораторных тестов для диагностики тромбофилии / Т. Н. Платонова, Н. В. Заичко, Т. М. Чернышенко // Лабораторная диагностика. – 2010. – № 4. – С. 3–11.
94. Пономарев В. В. Периоперационное ведение и анестезия в акушерстве и гинекологии / В. В. Пономарев, В. В. Мясникова. – Краснодар : Совет. Кубань, 2007. – 464 с.

95. Попова Л. А. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиций общей теории систем / Л. А. Попова, О. Е. Ваизова // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 2. – С. 328–332.
96. Потапова И. А. Применение донатора оксида азота для профилактики и лечения гестоза / И. А. Потапова // *IV Съезд акушеров–гинекологов России, 30 сентября–2 октября 2008г., Москва : материалы*. – М., 2008. – С. 205–206.
97. Профілактика венозних тромбозів та емболій / В. Ф. Саєнко, М. В. Костилюєв, В. І. Сморжевський, Ю. В. Поляченко. – К. : ЮМАНА, 2001. – 120 с.
98. Пырегов А. В. Анестезия и интенсивная терапия тяжёлой преэклампсии и эклампсии / А. В. Пырегов // *Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии : I междисциплинарный симпозиум анестезиологов и акушеров–гинекологов с междунар. участием, 23 – 25 мая 2013г., Одесса*. – Одесса, 2013. – С. 132-134.
99. Рафмелл Д. Регионарная анестезия / Д. Рафмелл, Д. М. Нил, К. М. Вискоуми. – М. : МЕДпресс–информ, 2007. – 262 с.
100. Руководство по анестезиологии: учебное пособие / М. М. Багиров, М. В. Бондарь, В. В. Суслов [и др.] ; под ред. Ф. С. Глумчера, А. И. Трещинского. – К. : Медицина, 2008. – 608 с.
101. Савельева Г. М. Гестоз в современном акушерстве / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
102. Савельева Г. М. Материнская смертность и пути её снижения / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, Р. И. Шалина // *Акушерство и гинекология*. – 2009. – № 3. – С. 11–15.
103. Савченко А. А. Особенности системы гемостаза и метаболизма тромбоцитов у беременных с гестозом для прогноза клинического состояния

новорожденных / А. А. Савченко, Ю. Н. Шевченко, Г. В. Грицан // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 6. – С. 33–36.

104. Салахиева Г. С. Динамика изменений показателей периферической крови у беременных с гестозом различной степени тяжести / Г. С. Салахиева, Е. В. Понукалина, Т. Н. Глухова // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 10. – С. 20 – 23.
105. Салахиева Г. С. О значении эндотелиальной дисфункции в патогенезе гестоза / Г. С. Салахиева, Е. В. Понукалина // Мать и дитя : VIII Российский форум. – М., 2006. – С. 223.
106. Серов В. Н. Морфологические изменения в плаценте при синдроме потере плода на фоне острой и хронической плацентарной недостаточности, развившейся в следствии гестоза и тромбофилических состояниях / В. Н. Серов, В. С. Музыкантова, В. О. Лопухин // IV Съезд акушеров–гинекологов России, 30 сентября–2 октября 2008г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 231–233.
107. Серов В. Н. Эклампсия / В. Н. Серов, С. А. Маркин, А. Ю. Лубнин. – М. : Медицинское информационное агенство, 2002. – 464 с.
108. Сидельникова В. Н. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В. Н. Сидельникова, Р. Г. Шмаков. – М. : Триада–Х, 2004. – 192 с.
109. Сидорова И. С. Клинико–диагностическое значение определения маркёров дисфункции эндотелия при лечении беременных с гестозом / И. С. Сидорова, Н. Б. Зарубенко, О. И. Гурина // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2010. – № 6. – С. 9–13.

110. Сидорова И. С. Современная тактика лечения пациенток с преэклампсией различной степени тяжести / И. С. Сидорова, Н. Б. Зарубенко, О. И. Гурина // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 6. – С. 42–46.
111. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови в акушерской практике / А. Д. Макарация, А. Л. Мищенко, В. О. Бицадзе, С. В. Мааров. – М. : Триада–Х, 2002. – 496 с.
112. Система крові. Фізіологічні та клінічні основи : навч. посібник / М. Р. Гжегоцький, О. С. Заячківська. – Львів : Світ, 2001. – 176 с.
113. Сімовських А. В. Застосування проби з двократною локальною гіпоксією верхньої кінцівки для оцінки ефективності комплексної корекції стану тромбонебезпеки / А. В. Сімовських // *Фізіологічний журнал*. – 2000. – № 2. – С. 103.
114. Соколов Д. И. Иммунологический контроль формирования сосудистой сети плаценты / Д. И. Соколов, С. А. Сельков. – СПб., 2012. – 208 с.
115. Соколов Д. И. Оценка функции адгезии к эндотелиальным клеткам различных субпопуляций мононуклеаров периферической крови беременных женщин в норме и при гестозе / Д. И. Соколов, М. В. Лесничия, А. В. Селютин // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2008. – № 4. – С. 34–41.
116. Способ оценки функционального состояния гемостаза / П. М. Воротняк, А. В. Симовских, И. А. Афанасьева, Д. Н. Щербина // VII–ой Всероссийский съезд анестезиологов и реаниматологов, 25 – 29 сент. 2000 г., Санкт–Петербург : тез. докл. – СПб., 2000. – С. 265.
117. Сухих Г. Т. Преэклампсия / Г. Т. Сухих, Л. Е. Мурашко. – М. : ГЭОТАР–Медиа. – 2010. – 576 с.

118. Тарабрин О. А. Некоторые вопросы диагностики расстройств гемостаза и прогноз развития тромбгеморрагических осложнений у беременных с преэклампсией. Регионарная анестезия с позиции оценки коагулопатий / О. А. Тарабрин, А. В. Симовских, В. Н. Мазур // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. – № 3. – С. 42–48.
119. Тромбоопасность в хирургии : пути диагностики, профилактики и коррекции // III національний конгрес (VIII з'їзд) анестезіологів України, 2000 р. : матеріали / А. А. Лобенко, П. Н. Чуєв та ін. – 2000. – С.74-75
120. Тромбофилии в акушерской практике : метод. рекомендации / М. С. Зайнулина, Е. А. Корнюшина, А. С. Глотов [и др.]. – СПб., 2009. – 56 с.
121. Тромбофилические осложнения в практике врача акушера–гинеколога и значение их профилактики / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, В. А. Пушкарь : информ. письмо. – Хабаровск, 2008. – 11 с.
122. Тромбофилия и принципы тромбопрофилактики в акушерстве / С. В. Синьков, И. Б. Заболотских, Г. А. Пенжоян [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 2. – С. 66–70.
123. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: лечение, патофизиология, клиника, диагностика, лечение / А. М. Шилов, М. В. Мельник, И. Д. Санадзе [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 9. – С. 530–535.
124. Тромбоэмболия легочной артерии. Современная концепция, базовые принципы терапии: метод. рекомендации / О.А. Тарабрин. – Одесса, 2009.–32 с.
125. Тромбоэмболия легочной артерии: современные стандарты диагностики и лечения: метод. рекомендации / уклад. Ю. М. Мостовой, Т. В. Константинович–Чичирелью. – Винница, 2003. – 49 с.

126. Тютрин И. И. Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств : метод. руководство для врачей / И. И. Тютрин, В. В. Удут, М. Н. Шписман. – Томск, 2013. – 68 с.
127. Федорова Т. А. Принципы инфузионно–трансфузионной терапии массивного акушерского коагулопатического кровотечения / Т. А. Федорова, О. В. Рогачевский, А. В. Ан // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 142–148.
128. Функциональное состояние системы гемостаза при физиологической беременности и позднем токсикозе: зб. наук. праць Асоціації акушерів–гінекологів України / А. В. Сімовських, О. О. Кодруль, П. М. Чуєв, В. Ю. Земцов. – К. : Интермед, 2002. – С.120–122.
129. HELLP–синдром / М. А. Шамара, Е. М. Шулутко, Л. С. Бирюкова, А. Е. Сорокина // Проблемы гематологии. – 2001. – № 1. – С. 41–52.
130. Черний В. И. Нарушения в системе гемостаза при критических состояниях / В. И. Черний, Т. П. Кабанько, И. В. Кузнецова. – К. : Здоров'я, 2000. – 206 с.
131. Черний В. И. Принципы интенсивной терапии нарушений в системе гемостаза при критических состояниях / В. И. Черний // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 5. – С. 13–21.
132. Шабанова Н. А. Современные методы медикаментозной и хирургической профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при беременности и в послеродовом периодах / Н. А. Шабанова, М. С. Зайнулина, Н. А. Гордеев // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2010. – № 5. – С. 54–58.
133. Шано В. Н. Аналитическая анестезиология и интенсивная терапия / В. Н. Шано, А. Н. Нестеренко, Т. В. Джоджуа // Юбилейный сборник научных работ, посвящ. 45–летнему юбилею науч., пед. и лечебной деятельности д–ра мед. наук, проф. Р.И. Новиковой. – М., 2000. – С. 354

134. Шитникова А. С. Тромбоцитарный гемостаз / А. С. Шитникова. – СПб. : СПб ГМУ, 2000. – 227 с.
135. Шифман Е. М. Влияние на новорожденного магниальной терапии, проводимой матери по поводу преэклампсии / Е. М. Шифман, Е. Н. Байбарина, Д. С. Крючко // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 1. – С. 9–16.
136. Шифман Е. М. Инфузионно–трансфузионная терапия в акушерстве / Е. М. Шифман, А. Д. Тиканадзе, В. Я. Вартанов. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2001. – 304 с.
137. Шифман Е. М. Клинико–физиологические особенности развития неврологических осложнений эклампсии / Е. М. Шифман, Г. П. Тихова, С. Е. Флока // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 5. – С. 6–14.
138. Шифман Е. М. Преэклампсия, эклампсия HELLP–синдром / Е. М. Шифман. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2003. – 429 с.
139. Шифман Ф. Д. Патофизиология крови / Ф. Д. Шифман ; пер. с англ. – М. ; СПб. : БИОНОМ, Невский Диалект, 2000. – 448 с.
140. Шмаков Р. Г. Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности / Р. Г. Шмаков, А. В. Савушкин, В. М. Сидельникова // *Акушерство и гинекология*. – 2003. – № 3. – С. 17–21.
141. Шписман М. Н. Перспектива инструментального мониторинга функционального состояния системы гемостаза в медицине критических состояний / М. Н. Шписман, И. И. Тютрин, В. В. Удут // *Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий : I междунар. конф.* – Томск, 2011. – С. 85–93.

142. Эклампсия в современном акушерстве / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, М. А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 4–9.
143. Экспрессия цитокинов тканью плаценты в норме и при гестозе / Д. И. Соколов, А. В. Колобов, М. В. Лесничия, К. В. Боля // IV Съезд акушеров–гинекологов России, 30 сентября – 2 октября 2008г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 240–241.
144. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика : метод. рекомендации / Е. В. Мозговая, О. В. Малышева, Т. Э. Иващенко [и др.]. – СПб., 2003. – 32 с.
145. Якубович О. И. Влияние различных методов анестезиологического пособия на состояние плода и новорожденного / О. И. Якубович, С. В. Кинжалова, А. А. Матковский // IV Съезд акушеров–гинекологов России, 30 сент. – 2 окт. 2008 г., Москва : материалы. – М., 2008. – С. 571–572.
146. Ящук А. Г. Состояние сосудисто–тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / А. Г. Ящук, А. Г. Масленников, И. Р. Тимершина // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 17–19.
147. Ageno W. Treatment of venous thromboembolism / W. Ageno // International Journal of Hematology. – 2002. – Suppl. II. – P. 40–43.
148. Albenc M. Venous thromboembolic disease (risk factors and laboratory investigation) / M. Albenc, M. Aich, P. de Moerloose–Gelas // Seminars in vascular Medicine. – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 81.
149. Bates S. M. Pregnancy and deep vein thrombosis / S. M. Bates, J. S. Ginsberg // Seminars in vascular Medicine. – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 96–104.

150. Becker R. C. Antithrombotic therapy / R. C. Becker, D. J. Fintel, D. Green. – N. Y. : Professional Communicationns, Inc., 2006. – 452 p.
151. Bounameaux H. Clinical and laboratory diagnosis of deep vein thrombosis (new cost-effective strategies) / H. Bounameaux, A. Perrier, P. S. Wells // *Seminars in vascular Medicine*. – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 39–43.
152. Clinical management using low molecular weight heparin (LMWH) in pregnant women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilirelated maternoplacental syndrome: experience in one center / A. Santamaria, J. Vila, A. Marco [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 5. – Suppl. 2. – P. 587–590.
153. Couturraud F. Treatment of deep vein thrombosis / F. Couturraud, C. Kearon // *Seminars in vascular Medicine*. – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 43–55.
154. Craici I. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? / I. Craici, S. Wagner, V. D. Garovich // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2008. – Vol. 2. – P. 249–259.
155. Cytokine production by monocytes, NK cells, and lymphocytes is different in preeclamptic patients as compared with normal pregnant women / van A. L. Nieuwenhoven, H. Moes, M. J. Hieneman [et al.] // *Hypertens pregnancy*. – 2008. – Vol. 27, № 3. – P. 207–224.
156. Dalen J. E. Thrombolysis for submassive pulmonary embolism / J. E. Dalen // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – Vol. 1. – P. 1130–1132.
157. Eastabrook G. The role of decidual natural killer cells in normal placentation and in the pathogenesis of preeclampsia / G. Eastabrook, Y. Hu, P. J. von Dadelszen // *Obstetrics and gynaecology*. – 2008. – Vol. 30, № 6. – P. 467–476.

158. Estrogens, progesterone and thrombosis / F. R. Rosendal, V. A. van Hylekama, A. Tanis [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – Vol. 1, № 7. – P. 80–91.
159. Evaluation of coagulopathies in obstetric using double local ischemia test of the upper limb / O. Tarabrin, V. Simovskikh, A. Mazur [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2008. – Vol. 25. – Suppl. 44. – P. 159 (14th World Congress of Anaesthesiologist, 2–7 March 2008, Cape Town).
160. Fondaparinux vs placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patient (ARTEMIS) / A. T. Cohen, A. S. Gallus, M. R. Lassen [et al.] // *Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 12–18 2003, Birmingham*. – Birmingham, 2003. – P. 2406.
161. Frequency and prevention of symptomless deepvein thrombosis in long-haul flights: a randomized trial / J. H. Scurr, S. J. Machin, S. Bailey-King [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357, № 9. – P. 1485.
162. Functional state of the hemostasis system in physiological pregnancy and late / O. Tarabrin, V. Mazur, A. Suhanov, S. Shcherbakov // *28th International symposium on intensive care and emergency medicine, 18–21 March 2008, Brussels*. – Brussel, 2008. – P. 143.
163. Gerhardt A. Effect of haemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and puerperium / A. Gerhardt, R. E. Sehara, R. B. Zotz // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – Vol. 90, № 1. – P. 77–85.
164. Gilbert J. S. Placental ischemia and cardiovascular dysfunction in preeclampsia and beyond: making the connection / J. S. Gilbert, M. J. Nijland, P. Knoblich // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2008. – Vol. 6, № 10. – P. 1367–1377.
165. Goldhaber S. Z. Thrombolysis of pulmonary embolism / S. Z. Goldhaber // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 347, № 15. – P. 1131–1132.

166. Goldhaber S. Z. Thrombosis in pulmonary embolism: a debatable / S. Z. Goldhaber // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2001. – Vol. 86, № 1. – P. 444–451.
167. Gomez–Lopez N. Invasion of leukocytes into the fetal–maternal interface during pregnancy / N. Gomez–Lopez, L. Guilbert, D. M. Olson // *Journal of leukocyte biology*. – 2010. – Vol. 88, № 4. – P. 625–633.
168. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P. B. Szecsi, M. Jorgensen, A. Klajnbard [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 103, № 4. – P. 718–727.
169. Haemoviscoelastografy as aperioperative measure of enoxaparin antikoagulation therapy / O. Tarabrin [et al.] // 20–th EISM Annual Congress, 7–10 october 2007, Berlin. – Berlin, 2007. – P. 84
170. Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice / Ed. by R. W. Colman [et al.]. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 1827 p.
171. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiologia Bohemoslovaca*. – 1978. – Vol. 27. – P. 140–144.
172. Hylton V. J. Upper extremity deep vein thrombosis (risk, factors, diagnosis and management) / V. J. Hylton, S. Z. Goldhaber // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1874–1880.
173. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism / C. Kearon // *Seminars in vascular Medicine*. – 2001. – Vol. 1, № 1. – P. 7–27.
174. Kearon C. Four Topics in Venous Thromboembolis. Natural History of venous thromboembolism / C. Kearon // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 1. – P. 22–30.
175. Kolde H. J. Haemostasis: Physiology, Pathology, Diagnostics / J. H. Kolde. – Basel : Pentapharm Ltd., 2004. – 164 p.

176. Lambert J. R. Audit of the peri-delivery use of unfractionated heparin in women or therapeutic low-molecular weight heparin / J. R. Lambert, S. K. Austin, D. Peebles // *British journal of haematology*. – 2008. – Vol. 142, № 3. – P. 53–56.
177. Lowfrequency hemoviscoelastography – new method diagnostics coagulation disorders after surgery / O. Tarabrin // 19-th ESICM Annual Congress, 24 – 27 September 2006, Barcelona. – Barcelona, 2006. – P. 87
178. Lutze G. Useful facts about coagulation : questions/answers / G. Lutze, Ch. Naumann. – Mannheim : Roshe Dragnostics, 2004. – 378 S.
179. Lymphocyte subsets and preeclampsia / L. M. Balderas Pena, Vizcaino C. V. Mogana, S. Hernander Higareda [et al.] // *Ginecología y Obstetricia de México*. – 2008. – Vol. 76, № 6. – P. 327–335.
180. Mufson D. Pathophysiology: Pretest Self-Assessment & Review / D. Mufson. – Hill : McGraw-Hill Companies, 2008. – 480 p.
181. New aspects of risk assessment for development of deep venous thromboembolism in pregnant / O. Tarabrin, V. Simovskykh, A. Mazur [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2008. – Vol. 25. – Suppl. 4. – P. 11–12.
182. Obstetric anaesthesia : Oxford specialist hand books / P. Clyburn, R. Collis, S. Harries, S. Davies. – N. Y. : Oxford University Press, 2008. – P. 176–182.
183. Perioperative monitoring of coagulation / O. Tarabrin // 13th World Congress of Anaesthesiologists, 21.01.2004, Paris. – Paris, 2004. – № 702. – P. 157
184. Potential biomarkers of preeclampsia: inverse correlation between hydrogen peroxide and nitric oxide early in maternal circulation and at term in placenta of women with preeclampsia / A. Aris, S. Benali, A. Ouellet [et al.] // *Placenta*. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 342–347.

185. Rapid identification of patients at risk of deep venous thromboembolism in obstetrics / O. Tarabrin, A. Samovskikh, V. Mazur // 37-th Critical Care Congress, 2–6 febr. 2008, Honolulu Hawaii. – Honolulu Hawaii, 2008. – P. 92
186. Redman C. W. The pathogenesis of preeclampsia / C. W. Redman, I. L. Sargent // *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. – 2001. – Vol. 29, № 7/8. – P. 518–522.
187. Rheometry and associated techniques for blood coagulation studies / P. A. Evans, K. Hawkins, M. Lawrence [et al.] // *Medical Engineering and Physics*. – 2008. – Vol. 30, № 6. – P. 671–679.
188. Smith G. C. The perenatal implications of angiogenic factor / G. C. Smith, H. Wear // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2009 – Vol. 94, № 1. – P. 111–116.
189. Stepan H. Angiogenic factors and preeclampsia: an early marker is needed / H. Stepan // *Clinical Science*. – 2009. – Vol. 116, № 3. – P. 231–232.
190. The electrocardiogram as a predictor of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism / A. Volschan, M. Knibel, P. C. P. Souza [et al.] // *Critical Care*. – 2001. – Vol. 5, № 3. – P. 16.
191. Wells P. S. Thrombolysis in deep vein thrombosis: is there still an indication / P. S. Wells, A. J. Forster // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2001. – Vol. 86. – P. 499–508.
192. Wolberg A. S. Trombin generation and fibrin clot structure / Wolberg A. S. // *Blood Reviews*. – 2007. – Vol. 21, № 3. – P. 131–142.