

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

На правах рукописи

Бочков Юрий Александрович

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ГЕМОСТАЗА В ПРОФИЛАКТИКЕ
ТРОМБОГЕМОРРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ОПЕРАЦИИ
КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ
ЭПИДУРАЛЬНОЙ И КЕТАМИНОВОЙ АНЕСТЕЗИИ**

14.00.01 – акушерство и гинекология

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор И.Д. Евтушенко

доктор медицинских наук,
профессор И.И. Тютрин

Томск- 2002

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ-----	4
ВВЕДЕНИЕ-----	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ-----	11
1.1. Функциональное состояние системы гемостаза у беременных, рожениц и родильниц-----	11
1.2. Современные представления о механизмах развития тромбогеморрагического синдрома в акушерстве-----	14
1.3. Функциональное состояние системы гемостаза у рожениц при абдоминальном родоразрешении-----	19
1.4. Возможности оценки и экспресс-контроля функционального состояния системы гемостаза на современном этапе-----	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ-----	29
2.1. Клиническая характеристика групп-----	29
2.2. Методы выполненных анестезиологических пособий -----	33
2.2.1. Метод комбинированной кетаминовой анестезии-----	33
2.2.2. Метод длительной эпидуральной анестезии-----	34
2.3. Методы исследования системы гемостаза-----	35
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов-----	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ-----	43
3.1. Особенности функционального состояния системы гемостаза рожениц и ро- дильниц при физиологических родах -----	43
3.1.1. Особенности функционального состояния системы гемостаза в III триместре физиологической беременности-----	43
3.1.2. Динамика показателей тромбоцитарного, прокоагулянтного звеньев гемостаза и фибринолиза у рожениц в родах и у родильниц в послеродовом периоде-----	46

3.2. Динамика показателей гемостаза в процессе операции кесарева сечения и в раннем послеоперационном периоде при различных видах анестезии-----	51
3.2.1. Гемостазиологическая характеристика беременных перед проведением операции кесарева сечения-----	51
3.2.2. Динамика показателей тромбоцитарного, прокоагулянтного звеньев гемостаза и фибринолиза у рожениц и родильниц в условиях применения комбинированной кетаминовой анестезии-----	54
3.2.3. Динамика показателей тромбоцитарного, прокоагулянтного звеньев гемостаза и фибринолиза у рожениц и родильниц в условиях применения длительной эпидуральной анестезии-----	66
3.2.4. Сравнительная характеристика влияния кетаминовой и эпидуральной анестезии на систему гемостаза рожениц и родильниц при абдоминальном родоразрешении-----	71
3.3. Особенности клинического состояния новорожденных при абдоминальном родоразрешении в зависимости от вида анестезиологического обеспечения-----	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ-----	85
ВЫВОДЫ-----	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ-----	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ-----	100

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДФ - аденозиндифосфат

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АРП-01 - портативный анализатор реологических свойств
крови НПО «Меднорд» (г. Томск)

АТ III – антитромбин III

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

мкл - микролитр

мм рт.ст. - миллиметр ртутного столба

МОВ – минутный объем вентиляции легких

НЛА - нейролептаналгезия

отн.ед. - относительные единицы

ОЦК - объем циркулирующей крови

ПДФФ - продукты деградации фибрин/фибриногена

ПТИ - протромбиновый индекс

РКМФ - растворимые комплексы мономеров фибрина

СЗП – свежезамороженная плазма

СМФ - система мононуклеарных фагоцитов

ТГС - тромбгеморрагический синдром

ТЭГ - тромбоэластография

ЧД - частота дыхания

ЭКГ - электрокардиография, электрокардиограмма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Современный этап развития клинической медицины характеризуется достижением значительных успехов в изучении механизмов свертывания крови, поиском новых методов комплексной оценки и контроля за эффективностью патофизиологически обоснованных средств терапии нарушений гемостаза. Анестезиология и акушерство являются такими клиническими дисциплинами, где внедрения современных достижений гемостазиологии имеет важное клиническое значение [1, 9, 10, 11, 26, 38, 87, 150, 153, 161, 210].

Физиологическое течение беременности и роды сопровождаются повышением концентрации большинства факторов свертывания крови, усилением адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов с одновременным снижением содержания ингибиторов коагуляции и фибринолитической активности крови. Указанные изменения с одной стороны способствуют обеспечению послеродового гемостаза, а с другой являются фоном для возникновения ДВС-синдрома [11, 30, 83, 89, 101, 131, 147, 155, 185, 189, 212].

Тромботические и геморрагические нарушения - одни из наиболее опасных осложнений в акушерской практике. Значительно повышается риск этих осложнений у беременных женщин с гестозами и экстрагенитальной патологией, что составляет в среднем 0,3 – 5% случаев, достигая 10 % и более при осложненных родах и абдоминальном родоразрешении [12, 17, 44, 85, 110, 141].

В последнее время отмечается рост количества родоразрешений путем кесарева сечения. Частота абдоминального родоразрешения составляет от 12% до 20,4% от общего количества родов. Во многих клинических учреждениях России частота выполнения кесарева сечения увеличилась в 3 раза, превышая 30% и продолжает расти [5, 59, 70, 71, 77, 125, 216].

Оперативное вмешательство и связанные с ним патофизиологические нарушения оказывают комплексное воздействие на гомеостаз и соответственно, вызывают существенные изменения процессов гемокоагуляции – как одной из наиболее лабильных систем человеческого организма. Риск развития тромбoge-

моррагического синдрома (ТГС) в процессе абдоминального родоразрешения в 10-15 раз выше, чем при родах через естественные родовые пути [78, 92, 113].

Выраженность и характер гемокоагуляционных нарушений будут определяться в каждом конкретном случае соотношением двух факторов – травматичности хирургического воздействия и адекватности анестезиологической защиты [33, 41, 56, 118, 126, 158].

Так, кесарево сечение, проведенное в условиях общего комбинированного обезболивания с применением кетамина и препаратов нейролептаналгезии, протекает на фоне выраженной гиперкоагуляции и усиления внутрисосудистого микросвертывания крови [52, 78, 81, 124, 130, 207, 210].

За последние годы в области акушерской анестезиологии широкое распространение получила эпидуральная анестезия. В связи с её минимальным воздействием на состояние матери и плода, она рассматривается как один из наиболее щадящих методов обезболивания при операции кесарева сечения [6, 58, 74, 94, 100, 109, 126, 131, 142, 159, 190].

Однако несмотря на пристальный интерес клиницистов-исследователей к вопросам влияния анестезиологического пособия на гемостазиологический потенциал крови при абдоминальном родоразрешении, имеющиеся результаты по состоянию системы гемостаза и фибринолиза в условиях применения эпидуральной анестезии неоднозначны, и, в ряде случаев, противоречивы. При этом в послеоперационном периоде роль эпидуральной аналгезии по влиянию на систему свертывания крови остается неясной [57, 80, 91, 96, 104, 112, 162].

В свете вышеизложенного, реализация качественно нового подхода к оценке системы функционального состояния гемостаза и фибринолиза позволит получить необходимую и более полную информацию о влиянии вида анестезии на адаптивные и компенсаторные механизмы регуляции агрегатного состояния крови при абдоминальном родоразрешении и в раннем послеоперационном периоде.

Цель исследования.

Изучить влияние кетаминовой и эпидуральной анестезии на динамику показателей функционального состояния системы гемостаза у женщин на этапах абдоминального родоразрешения и в раннем послеоперационном периоде.

Задачи исследования:

1. Исследовать функциональное состояние сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звеньев гемостаза и фибринолиза у женщин в конце III триместра физиологической беременности, у рожениц и родильниц при физиологических родах.

2. Изучить состояние различных звеньев гемостаза на этапах абдоминального родоразрешения и в раннем послеоперационном периоде в условиях применения комбинированной кетаминовой анестезии.

3. Изучить состояние различных звеньев гемостаза на этапах абдоминального родоразрешения и в раннем послеоперационном периоде в условиях применения длительной эпидуральной анестезии.

4. Определить степень воздействия на систему гемостаза рожениц и родильниц кетаминовой и эпидуральной анестезии при операции кесарева сечения.

5. Оценить значение комплексного экспресс-гемостазиологического контроля системы гемостаза у рожениц и родильниц на этапах операции кесарева сечения и в раннем послеоперационном периоде.

Научная новизна:

В работе проведено комплексное экспресс-гемостазитологическое исследование параметров различных звеньев системы гемостаза у беременных, рожениц и родильниц, родоразрешенных путем операции кесарева сечения.

Впервые для определения степени выраженности гемостазиологических нарушений у женщин на этапах абдоминального родоразрешения и в раннем по-

слеоперационном периоде был использован портативный анализатор реологических свойств крови АРП-01 «Меднорд».

Продемонстрирована зависимость основных патогенетических механизмов развития изменений свертывания крови на этапах абдоминального родоразрешения и в раннем послеоперационном периоде от видов применяемого анестезиологического пособия.

Установлено, что комбинированная кетаминная анестезия в процессе абдоминального родоразрешения существенно усиливает состояние гиперкоагуляции у женщин, наблюдаемое перед операцией. В раннем послеоперационном периоде чрезмерная активация и потребление компонентов свертывания крови и их ингибиторов сопровождаются развитием подострой формы ДВС – синдрома, что может привести к развитию как геморрагий при кесаревом сечении, так и тромбоэмболических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Показано, что эпидуральная анестезия-аналгезия способствует снижению общего коагуляционного потенциала крови у рожениц и родильниц. Колебания показателей свертывания крови не выходят за критические пределы, сохраняется динамическое равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами крови.

Практическая значимость работы:

В работе показано, что динамическое комплексное экспресс-исследование системы гемостаза позволяет быстро и своевременно выявить срыв компенсации адаптивных изменений гемостаза у женщин на этапах абдоминального родоразрешения и в раннем послеоперационном периоде.

На основании результатов экспресс-диагностики гемокоагуляции разработаны практические рекомендации по выбору вида анестезиологического пособия для проведения операции кесарева сечения.

Полученные данные могут быть использованы для лечебно-профилактических мероприятий при операции кесарева сечения и в раннем по-

слеоперационном периоде в работе анестезиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Расстройства со стороны системы гемостаза у рожениц и родильниц в процессе операции кесарева сечения и в раннем послеродовом периоде характеризуются гиперкоагуляционным сдвигом, проявляющейся гиперагрегацией тромбоцитов, активацией коагуляционного звена, угнетением антитромботической системы, интенсификацией внутрисосудистого микросвертывания крови.

2. Изменения функционального состояния системы гемостаза у женщин при операции кесарева сечения и в раннем послеоперационном периоде находятся в прямой зависимости от вида применяемого анестезиологического пособия: эпидуральная анестезия способствует снижению общего потенциала свертывания крови; комбинированная кетаминовая анестезия усиливает состояние гиперкоагуляции, за счет значительной активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза.

3. Динамическая комплексная оценка функционального состояния системы гемостаза с применением низкочастотной гемостазиографии позволяет проводить раннюю диагностику и профилактику тромбогеморрагических осложнений.

Апробация работы.

Основные результаты работы доложены на Всероссийской научно-практической конференции: “Перинатальная анестезиология, интенсивная терапия матери, плода и новорожденного” (Екатеринбург, 1999), на научно-практической конференции: “Актуальные проблемы клинических исследований агрегатного состояния крови” (Томск, 2000); на международном конгрессе: “Научная молодежь на пороге XXI века” (Томск, 2000), на заседаниях кафедры анестезиологии и реаниматологии СГМУ (1997, 1998, 1999, 2000 гг.), на совместном

заседании Томского общества акушеров-гинекологов и анестезиологов-реаниматологов (2002 г).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 120 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (1-ая глава), материалов и методов исследования (2-ая глава), результатов собственных наблюдений (3-ая глава), заключения, выводов, практических рекомендаций. Данные, приведенные в диссертации, иллюстрированы 13 таблицами и 3 рисунками. Библиографический указатель содержит 222 источника (130 отечественных и 92 иностранных авторов).

ГЛАВА 1**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****1.1. Функциональное состояние системы гемостаза у беременных, рожениц и родильниц**

Беременность и роды - физиологический процесс, при котором практически во всех функциональных звеньях женского организма происходят изменения, направленные на адаптацию к качественно новым условиям существования. Не представляется в этом отношении исключением и одна из наиболее лабильных систем организма – гемостаз [3, 18, 29, 44, 53, 100, 115, 156, 185, 212].

Известно, что физиологически протекающие беременность и роды сопровождаются изменением гемокоагуляции, чему посвящено значительное количество исследований. Большинство авторов [11, 29, 44, 86, 93, 101, 120, 132, 148, 185] отмечают, что к концу II триместра физиологической гестации повышается концентрация большинства факторов свёртывания, увеличивается активность прокоагулянтов и тромбоцитов с одновременным снижением содержания ингибиторов коагуляции. Это состояние гиперкоагуляции является результатом непрерывного внутрисосудистого свёртывания крови и отложения фибрина вокруг ворсин плаценты [14, 85, 87]. В создании коагуляционного потенциала крови (особенно в реализации его функции сохранения целостности сосудистой стенки и обеспечения первичного сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза) исключительную роль играют тромбоциты и их функциональная полноценность [42, 83, 117, 140]. По данным J.A. Coplestone (1992), число тромбоцитов начинает снижаться с 8 недель беременности, а объём клеток, наоборот, после 4 недели увеличивается, что расценивается как проявление потребления и повышенной деструкции кровяных пластинок. Снижение количества тромбоцитов в периферической крови на протяжении беременности, по мнению ряда авторов [66, 111, 135, 187], связано с физиологической гемодилюцией и утилизацией тромбоцитов в плаценте.

Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у женщин с неосложненным течением беременности характеризуется достаточно высоким гемостатическим

потенциалом, увеличением интенсивности высвобождения эндогенных стимуляторов агрегации из тромбоцитов (АДФ, тромбоксан А₂). Так, к концу III триместра беременности адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов возрастает в 1,2 - 1,8 раза. Адгезия и агрегация тромбоцитов в микрососудах, в том числе и в сосудах плаценты, сбалансирована взаимодействием тромбоксангенерирующей функцией тромбоцитов с простаглицлиногенерирующей функцией эндотелия сосудистой стенки. При патологическом течении беременности продукция простаглицлина существенно редуцирована, а преобладание тромбоксана наряду с прессорным эффектом вызывает значительное усиление агрегационной активности тромбоцитов и нарушение микроциркуляции [38, 42, 87, 114, 173, 215].

В конце второго и, особенно, в третьем триместре нормально протекающей беременности значительно повышается содержание в плазме крови фибриногена, достигающего максимума (4-5 - г/л перед родами). При этом наряду с увеличением количества фибриногена изменяется и его качество, в крови здоровых беременных нередко присутствуют такие маркеры тромбинемии, как мономеры и продукты деградации фибрина [12, 114, 130, 148, 185].

Установлено укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) плазмы беременных в III триместре гестации. Снижение длительности АЧТВ свидетельствует о возрастании концентрации и активности факторов внутреннего пути активации прокоагулянтного звена системы гемостаза, а именно: XII (фактор Хагемана), XI (плазменный предшественник тромбопластина), IX (фактор Крисмаса), X (фактор Стюарта - Прауэра), VIII (антигемофильный фактор), II (протромбин) и V (проакцелерин).

К концу III триместра беременности наблюдается увеличение протромбинового индекса и параллельное снижение протромбинового времени. Укорочение протромбинового времени свидетельствует о повышении концентрации и активности в плазме факторов свёртывания, участвующих, в основном, во внешнем пути активации прокоагулянтного гемостаза: III (тканевой тромбопластин), VII (проконвертин), X (фактор Стюарта-Прауэра), V (проакцелерин) и II (протромбин) [11, 14, 22, 29, 85, 155, 177, 154, 185].

По мере прогрессирования неосложненной беременности, особенно в III триместре происходят значительные изменения не только в тромбоцитарном и прокоагулянтном звеньях гемостаза, но и в антитромботической системе крови.

Высокий коагуляционный потенциал крови к концу беременности в определенной степени связан, прежде всего, со снижением концентрации и активности антитромбина III и других естественных антикоагулянтов. В отличие от стимулирующего влияния местного потребления прокоагулянтов на их синтез, потребление активного АТ III может истощать резервные возможности естественных антикоагулянтов и создавать условия для патологической активации внутрисосудистого свертывания крови [1, 23, 29, 30, 46, 84, 86, 114, 150, 184].

С увеличением срока беременности наблюдается и возрастающее снижение фибринолитической активности крови в 2 раза, ферментного фибринолиза в 3 раза по сравнению с небеременными женщинами. Это может быть связано как с увеличением общей концентрации фибриногена, так и с продуцируемыми плацентой и плодными оболочками биологически активных веществ, вызывающих ингибирующее действие на ферментативный фибринолитический процесс [68, 85, 132, 175, 185].

С началом родовой деятельности (особенно во втором и третьем периодах родов) происходит дальнейшее повышение свертываемости крови, на участке плаценты происходит массивное высвобождение тромбопластинов, активным действующим началом которых являются фосфолипиды, активизирующие внутренний механизм свертывания крови. У здоровых женщин тромботический процесс не распространяется за пределы маточно-плацентарного комплекса, а блокируется на месте за счёт сокращения сосудов, мышечных волокон, активации фибринолитической системы крови [11, 23, 86, 136, 154, 177, 180, 215].

При осложненных родах, особенно при манипуляциях в полости матки, гипекоагуляционные сдвиги усиливаются. Концентрация фибриногена снижается почти в 3 раза, активизируется фибринолиз, снижается в 1,5 раза активность основных тромбоцитарных факторов, возрастает уровень ПДФФ в 1,2-1,5 раза [82, 101, 113, 170].

В раннем послеродовом периоде происходит активация свёртывания крови, достигающая наибольшей выраженности к третьему - четвёртому дню. На это указывает ускорение свёртывания крови в среднем на 36%, повышение толерантности плазмы к гепарину на 17%, увеличение протромбиновой активности на 11% и концентрации фибриногена на 27%, количества тромбоцитов на 22% [11]. Отмечается некоторое ускорение агрегации тромбоцитов. Антикоагулянтная фибринолитическая активность снижается, в среднем, на 40%, в сосудистом русле появляются растворимые комплексы мономеров фибрина. На этом фоне происходит вторичное повышение активности факторов VII, IX, X и увеличение концентрации и функциональной активности антитромбина-III; величина этих показателей возвращается к норме только через 3-4 недели [87, 141, 220]. Возможно, именно поэтому в послеродовом периоде тромболитические осложнения наблюдаются в 3-4 раза чаще, чем во время беременности [22, 77, 101].

Таким образом, беременность, роды и послеродовой период протекают со всеми элементами реакции напряжения функционального состояния системы гемостаза, особенно когда обнажаются зияющие сосуды после отделения последа, гиперкоагуляция может перейти за счет проникновения тканевых факторов свертывания в качественно новое состояние - диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

1.2. Современные представления о механизмах развития тромбгеморрагического синдрома (ТГС) в акушерстве

Тромбгеморрагический синдром (ТГС) – сложный патологический синдром, охватывающий крайние состояния от тромбообразования до геморрагий. В основе его лежит диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ведущее к блокаде микроциркуляции рыхлыми массами фибрина и агрегатами клеток в жизненно важных органах (легких, почках, печени, надпочечниках и др.) с развитием их дисфункции. Кроме того, свежееобразованный фибрин, обладающий высокой адгезивной способностью, легко адсорбирует тромбоциты с образованием конгломератов [27, 66, 176].

Потребление факторов коагуляции, тромбоцитов и других клеток в многочисленных тромбах и сгустки крови, наряду с активацией фибринолиза и накоплением в кровотоке продуктов протеолиза, оказывающих антикоагулянтное действие и токсическое действие на эндотелий сосудов, приводит к значительной убыли этих компонентов из циркулирующей крови, в связи с чем, она может частично или полностью утратить способность к свертыванию. В результате указанных нарушений в конечной фазе процесса может развиваться тяжелый геморрагический синдром, зачастую имеющий характер “неудержимой” кровоточивости [27, 113, 130, 144, 166].

Таким образом, возникает парадоксальная ситуация – сосуществования двух внешне противоположных, а на самом деле патогенетически тесно связанных между собой явлений – множественного микротромбирования и прогрессирующей кровоточивости.

Несмотря на множество этиологических факторов, реализация ДВС-синдрома возможна лишь при наличии особых условий. Главным из них является интенсивное или длительное активирование коагуляционного потенциала крови, которое приводит к истощению и срыву противосвертывающих механизмов (в первую очередь, антитромбина III и протеина C). Вследствие этого, происходит свертывание крови, преимущественно в зоне микроциркуляции, активирование фибринолиза, системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ – новое название взамен устаревшего термина “ретикулоэндотелиальная система”) и калликреин-кининовой системы [27, 79, 174].

В современной отечественной литературе [9, 79, 27, 66, 73] выделяют 4 стадии ДВС-синдрома:

I стадия - гиперкоагуляции и агрегации тромбоцитов (достаточно кратковременна, особенно при острых формах);

II стадия - переходная (гиперкоагуляция - нормокоагуляция - гипокоагуляция);

III стадия – выраженная гипокоагуляция и коагулопатия потребления;

IV стадия - стадия исходов и осложнений, тромбозов и геморрагий.

I стадия ДВС - синдрома характеризуется нарастанием гиперкоагуляции и внутрисосудистой агрегации клеток крови. Это проявляется, в частности, укорочением времени свертывания. Появление в кровотоке достаточного количества активированного фактора X (Стюарта-Прауэра) неуклонно ведет к превращению протромбина в тромбин и накоплению последнего в кровотоке. Срыв противосвертывающих механизмов (истощение и функциональная неполноценность антитромбина III, плазминогена, протеина C, базисного Хагеман-зависимого фибринолиза) обуславливает переход процесса во II стадию - фазу нарастающей коагулопатии потребления. В этой же фазе отмечается наиболее низкий уровень гепарин-кофакторной активности плазмы (высокая гепаринрезистентность), наряду с выраженной внутрисосудистой активацией тромбоцитов [14, 43, 66, 146, 214].

Во II стадии нарастает гиперкоагуляция, которая может характеризоваться, с одной стороны, нормокоагуляцией вследствие сочетания повышенного коагуляционного потенциала (короткая активация факторов VIII, V, наличие активного фактора X и тромбина) и начинающегося потребления плазменных факторов свертывания (протромбина, фибриногена) и тромбоцитов. В этой стадии укорочение времени свертывания и аутокоагуляционного теста может сопровождаться дальнейшим снижением содержания фибриногена до 0,9-1,1 г/л, тромбоцитов до $50,0-100,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Фибринолиз может быть заторможенным вследствие потребления активных компонентов фибринолитической системы или активизированным при еще достаточном количестве плазминогена и его активаторов [25, 27, 43, 79]. ДВС-синдром I и II стадии при своевременном выявлении можно купировать, а ранняя диагностика его является залогом профилактики распространенного внутрисосудистого свертывания и развития тяжелых тромбофилических и геморрагических осложнений. Трудность диагностики этих стадий заключается в том, что они протекают, как правило, скрыто, и длительность их составляет иногда минуты [10, 12, 20, 27, 43, 73].

III стадия является следствием продолжающегося внутрисосудистого полимикросвертывания и образования множественных тромбоцитарных, фибрино-

вых тромбов и агрегатов в условиях, когда свертывающие и противосвертывающие компоненты уже исчерпаны. Быстрое нарастание концентрации тромбина приводит к образованию из фибриногена большого количества фибрин-мономеров, некоторые из которых не успевают полимеризоваться и соединяются с молекулами фибриногена с образованием макромолекулярных комплексов. Идущий параллельно процесс активации фибринолиза достигает в этой стадии своего максимума. Во всех сосудах наблюдается активный лизис тромбов, вследствие чего в кровотоке накапливаются продукты деградации фибрина. Одновременно происходит и фибриногенолиз, что приводит к появлению в кровотоке продуктов деградации фибриногена, которые соединяются с молекулами фибрин-мономеров, препятствуя их дальнейшей полимеризации. Таким образом, формируются растворимые фибрин-мономерные комплексы. Часть из них (в составе которых высокомолекулярные фрагменты фибриногена) плохо свертываются, а остальные не свертываются тромбином. Вследствие этого, тромбин лишается субстрата, на который он должен действовать. На этом этапе фибриногенолиза достигает максимальной степени (содержание фибриногена меньше 50% или не определяется), выражена тромбоцитопения (тромбоциты в большом количестве потребляются в микротромбы и агрегаты) и тромбоцитопатия (образующиеся в большом количестве ПДФФ ингибируют агрегацию, а тромбоциты утрачивают свои функциональные свойства). Все это приводит к такому состоянию, когда кровь, вытекающая из поврежденного сосуда или взятая в пробирку, часами не свертывается, а кровоточивость носит нередко “неудержимый” характер. Третья стадия ДВС-синдрома нередко является критической [27, 43, 66, 99, 113, 130, 144].

Активация фактора XII (фактор Хагемана) приводит к переходу в активное состояние кининовой, калликреиновой и простагландиновой систем. Калликреин способствует образованию кининов из кининогенов, что ведет к гипотензии, увеличению сосудистой проницаемости, болевому синдрому и другим клиническим проявлениям ДВС-синдрома. Фибринолиз нарушает деятельность важнейших гормональных и иммунных систем организма, разрушая АКТГ, гормон рос-

та, инсулин, комплемент. Клиническое состояние больных на этом фоне тяжелое. Нарастают сердечно-сосудистая, почечная и легочная недостаточность, проявляющиеся признаки генерализованной кровоточивости по петехиальному и гематомному типу (кишечные, носовые кровотечения, кровавая рвота, кровохаркание, гематурия, пурпура, межмышечные и подкожные гематомы) [22, 43, 68, 99, 105, 114, 126, 141].

В акушерско-гинекологической практике ДВС-синдром развивается особенно часто и носит крайне тяжелый характер, он встречается при септическом аборте, послеродовом сепсисе, тяжелых формах токсикоза беременных, кесаревом сечении. Причины, приведшие к развитию акушерской патологии, нарушают процессы физиологического свёртывания крови. Надёжность гемокоагуляционной системы организма при этом снижается, нередко развивается коагулопатия потребления, что характерно для крайних стадий ДВС-синдрома [92, 115, 141, 144, 194, 209].

Синдром ДВС одно из грозных осложнений и является важным компонентом в звене патогенеза токсикозов беременных. В основе акушерского ДВС - синдрома, по мнению ряда исследователей [22, 27, 30, 44, 45, 82, 111, 114, 122, 141, 148] лежат два основных фактора:

Первый - грубые нарушения мягких тканей, сосудов (венозных и особенно артериальных), нарушение моторно-сократительной функции матки, а также её разрыв. В результате этого возникают первичная острая массивная кровопотеря и, как правило, геморрагический шок (при разрыве матки – травматический). Гипотония, паралич системы микроциркуляции, стаз, выделение в кровяное русло тканевой жидкости, богатой тканевым тромбапластином, ведут к распространённому внутрисосудистому свертыванию, потреблению фибриногена и активации фибринолитической системы.

Второй фактор - периодическое или постоянное проникновение тканевого тромбoplastина в кровенное русло. Это имеет место при эмболии околоплодными водами, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, ретроплацентарной гематоме, мертвом плоде, обширной травме матки или мяг-

ких тканей родовых путей, когда создаются условия для перехода тканевой жидкости в кровь.

Таким образом, быстрота развития и степень выраженности акушерского ДВС-синдрома зависит прежде всего от активности и количества попавшего в кровотоки тромбопластина, скорости его смещения с кровью, исходного функционального состояния системы гемостаза, ее защитных механизмов и резервных возможностей, нервной регуляции.

1.3. Функциональное состояние системы гемостаза у рожениц при абдоминальном родоразрешении

Операционная травма и стресс, кровопотеря, гемотрансфузии, анестезиологическое пособие и другие факторы существенно влияют на регуляцию процессов гемокоагуляции и фибринолиза и могут стать причиной развития послеоперационных тромбозов и геморрагий [39, 44, 71, 157, 208].

Во время операции создаются физиологически неблагоприятные условия для венозного кровотока. Длительная иммобилизация больного и применение миорелаксантов блокируют механизм “мышечной помпы” [183]. Искусственная вентиляция легких приводит к уменьшению венозного возврата. Кардиодепрессивное действие общих анестетиков наряду с кровопотерей снижает системное давление и сердечный выброс. Все это, несмотря на относительно благополучие показателей центральной гемодинамики, приводит к нарушению естественного механизма гидродинамической дезагрегации форменных элементов крови, длительным периодам стаза и сопровождается выраженными микроциркуляторными нарушениями, что, по мнению большинства исследователей [17, 19, 40, 52, 78, 124, 183], создает благоприятные условия для тромбогенеза.

В поддержании в организме сложного динамического равновесия свертывающих и противосвертывающих факторов существенную роль играют вегетативная нервная система и её медиаторы. В осуществлении этих процессов имеют значение не только плазменные и тромбоцитарные факторы свертывания крови и фибринолитическая система, но и состояние сосудистой стенки, влияние её

факторов при повреждении эндотелия. Повреждения стенки сосуда могут быть не только макро- или микроморфологические, но и функциональные. Одним из эндогенных факторов повреждения могут быть катехоламины, выделяемые в значительном количестве при стрессе [5, 39, 63].

Выраженная катехоламинемия приводит, прежде всего, к активации клеточного звена системы гемостаза с агрегацией, адгезией и деструкцией клеток крови, высвобождением из тромбоцитов и лейкоцитов активаторов свертывания крови, а также интерлейкинов, протеаз, вызывающих дезорганизацию стенок микрососудов и развитие периваскулярного отека в различных органах. Происходит снижение тромборезистентности эндотелия за счет продукции тканевого тромбопластина (протеолитический фермент, способный превращать протромбин в тромбин) и снижение образования простациклина, тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена и гиперпродукция его ингибитора. Эти изменения нередко приводят к микротромбообразованию, нарушению микроциркуляции с последующей дистрофией и дисфункцией органов-мишеней, метаболическим нарушениям (ацидоз), явлениям полиорганной недостаточности [45, 50, 67, 69, 76, 126, 207].

Непосредственное указание на участие гормонов в регуляции свертывающей системы крови дают наблюдения, согласно которым адренкортикотропный гормон (АКТГ), являющийся главным стимулятором коры надпочечников, играет роль антагониста гепарина и блокирует его тормозящее действие на процесс гемокоагуляции [18].

Характер влияния операционной травмы на систему гемостаза определить трудно, без учета неблагоприятного влияния на этот процесс кровопотери, скорости и степени её возмещения [71, 206].

Циркуляторные и метаболические изменения во время беременности (гиповолемия, нарушение осмотического гомеостаза, кислородно-транспортной функции эритрона, латентно протекающий ДВС-синдром), особенно при осложнении её гестозом или при выраженной экстрагенитальной патологии снижают толерантность рожениц и родильниц к кровопотере. В связи с этим, кровопоте-

ря в пределах 800-1000 мл (1-1,5% от массы тела) способствует развитию состояния, сходного с патогенезом травматического шока. Для акушерских кровотечений характерно острое развитие дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК), нарушение сердечной деятельности, анемической и циркуляторной формы гипоксии [17, 26, 56, 60, 68, 77, 169, 179].

Считают, что изменения в системе свертывания крови связаны не только с операционной травмой, но и с влиянием вида анестезиологической защиты, ее уровня и фармакологических свойств препаратов, применяемых с целью обезболивания. В части исследований, посвященных изучению влияния различных видов общей анестезии на систему гемостаза, была отмечена тенденция к ускорению свертывания крови [17, 19, 40, 41, 48, 52, 54, 78, 118, 124].

Так, при исследовании свертывающей системы крови в процессе абдоминального родоразрешения в условиях применения кетамина выявлено, что, обладая симпатомиметическим действием, кетамин индуцирует усиление периферического сосудистого тонуса, умеренно выраженную гемоконцентрацию и повышение вязкостных свойств крови. На тромбоэластограмме происходит уменьшение показателей "r+k" (уменьшение комплексного показателя и увеличение максимальной амплитуды), указывающие на избыток тромбопластина и тромбина. Отмечено ускорение I-II фазы свертывания крови на 24 - 43%, угнетение фибринолиза на 34% и нарастание уровня ПДФФ, РКМФ в 3 раза. В послеоперационном периоде выявлено нарастание гиперкоагуляции к 3-4 дню с последующей нормализацией показателей гемокоагуляции к 10-12 дню. Так же показано, что первопричинность возникновения усиления внутрисосудистого микросвертывания крови у рожениц и родильниц связана, прежде всего, с изменением тромбоцитарного звена гемокоагуляции (увеличение количества тромбоцитов на 25,6%, возрастание уровня 4 фактора тромбоцитов в 3 раза) [78, 124].

Наблюдения ряда исследований показывают, что при проведении наркоза закисью азота с кислородом, сомбревином, атарактиками изменения показателей системы гемокоагуляции, фибринолиза, тромбиновой активности зависят не от типа анестетика, а от глубины наркотического сна [4, 19, 41, 48, 198, 207].

При проведении общего обезболивания препаратами для нейролептаналгезии (НЛА) наблюдается умеренная склонность к гиперкоагуляции. При этом угнетения противосвертывающей системы крови и каких-либо специфических изменений в агрегации тромбоцитов не отмечается [32, 56, 197]. Другие авторы [124, 210] отмечают, что кесарево сечение, проведенное в условиях комбинированной НЛА и ранний послеоперационный период протекают на фоне выраженной гиперкоагуляции (в основном за счет ускорения времени протромбиназо- и тромбинообразования и удлинения времени ретракции и фибринолиза – по данным электрокоагулографии), а интенсивность и скорость фибринолиза были минимальными, что чревато развитием тромбофилических осложнений. При этом парентеральное введение опиоидов с целью аналгезии не оказывает существенного влияния на послеоперационные изменения в системе гемостаза [190, 210].

В последнее время представлены убедительные сведения, объективно подтверждающие преимущества методов регионарной анестезии перед различными вариантами общей анестезии как в свете защиты организма женщины от операционного стресса, так и влияния на новорожденного [6, 58, 74, 75, 94, 98, 100, 131]. Это является одной из причин широкого распространения регионарных методов обезболивания, среди которых эпидуральная анестезия занимает преимущественное положение.

Однако до настоящего времени нет полного представления об истинных механизмах действия регионарной анестезии на свертывающую и противосвертывающую системы, которыми можно было бы объяснить более чем 3-кратное уменьшение частоты тромбоэмболических осложнений [97, 104, 112].

Наглядным примером могут служить реконструктивные операции на сосудах нижних конечностей. В частности, проведенные исследования [62, 91] состояния системы гемостаза при операциях в аорто-подвздошно-бедренной зоне в условиях эпидуральной анестезии показали, что, по данным тромбоэластографии (ТЭГ) и коагулограммы, у всех больных атеросклерозом сосудов нижней конечностей исходные показатели гемостаза характеризовались умеренным гипокоагуляционным сдвигом гемостатического потенциала крови. Так, после раз-

вития сенсорно-моторного эпидурального блока и до начала операции – время свертывания крови удлинилось на 3,8%, время начала реакции (r) удлинялась на 3,5 мин, тромбоэластографическая константа тромбина (k) – на 2,3 мин, фибринолитическая активность крови возрастала в 1,6 раз, а максимальная амплитуда ТЭГ снижалась на 5,1 мм. Предполагают, что симпатолитический эффект и связанная с ним периферическая вазодилатация сопровождаются повышением выделения эндогенного гепарина и увеличением концентрации ингибитора тромбина, что вызывает отчетливое удлинение свертывания крови [96, 106, 162, 193].

Убедительно доказано, что местные анестетики, поступающие в системный кровоток, сами по себе уменьшают адгезивность тромбоцитов и их агрегацию [34, 50, 72, 102, 197].

Необходимо подчеркнуть, что прямое благоприятное воздействие на гемокоагуляцию и уменьшение риска возникновения послеоперационных тромбоэмболических осложнений установлено только в отношении интраоперационной эпидуральной анестезии.

Более важным в наблюдениях ряда исследователей представляется значение того, что эпидуральная анестезия способствует значительному увеличению активности антитромбина III, снижению активности свертывающих факторов и фибринолиза [80, 91, 104, 112]. Однако по сообщениям других авторов эпидуральная анестезия-аналгезия усиливает фибринолитическую активность плазмы, предотвращая послеоперационное повышение ингибитора активатора пламиногена I, способствует более быстрому снижению уровня антитромбина III [162].

1.4. Возможности оценки и экспресс-контроля функционального состояния системы гемостаза на современном этапе

Постоянно нарастающая потребность в доступной и легко используемой в ежедневной практике информации о системе гемостаза обусловила многочисленные исследования функций, разработки методов лабораторной диагностики нарушений гемокоагуляции и функции тромбоцитов. Несмотря на то, что современная медицина располагает очень большим набором биохимических, иммуно-

химических и инструментальных методов, задача своевременной и точной диагностики тромбогеморрагических расстройств еще не решена и поэтому актуальна [20, 79, 130, 146].

Многие авторы отмечают, что для получения полной и достоверной информации о функциональном состоянии всех звеньев системы гемостаза приходится применять большое количество различных коагулологических методик. Единого мнения о необходимом минимуме тестов и методик для получения комплексных сведений о гемостазе нет [28, 68].

Вследствие необходимости точной и быстрой диагностики гемостазиологических фаз ДВС-синдрома и использования результатов экспресс-диагностики для выбора тактики проведения интенсивной терапии резко повысились требования к точности гемостазиологических исследований, их квалифицированной клинической интерпретации [23]. При выполнении гемостазиологических тестов легко нарушить методику исследования, а на основании полученных данных можно неверно оценить активность коагулологических процессов, как прямо противоположную существующей в реальности. На этом основании, в свою очередь, будет назначена неправильная терапия больного со всеми вытекающими отсюда нежелательными последствиями [22, 199].

Е.П. Иванов [49] подчеркивает, что выполнение полного комплекса исследований гемостаза весьма трудоемко, занимает длительное время и требует большого количества дорогостоящих реактивов. Проведение полного, углубленного исследования в клинических условиях, особенно в urgentных ситуациях, вызывает значительные трудности. В связи с этим, понятно стремление клиники к экономному, целенаправленному и оперативному исследованию системы гемостаза.

По данным литературы [203], клиническая значимость одной и той же коагулологической методики оценивается разными авторами по-разному. Часто отсутствуют корреляционные сдвиги между результатами биохимических тестов и инструментальных методов исследования системы гемостаза. Достоверность и качество всех показателей коагулограммы зависят от различных субъективных и

объективных условий (качества подготовки врачей-лаборантов, подготовки лабораторной посуды, правильности забора крови, соблюдения оптимальной температуры, быстроты и последовательности в выполнении исследования).

Установлено, что выполнение биохимических методов коагулограммы с целью всесторонней оценки гемостаза в лаборатории занимает в среднем 165,2 минуты, а на исследование фибринолитической системы уходит еще 180 минут [107].

По мнению В.Г. Лычева [79], в настоящее время набор лабораторных показателей, используемых для диагностики ДВС-синдрома в разных лабораториях, уже насчитывает не один десяток методов и продолжает увеличиваться, поскольку до сих пор нет простого и надежного специфического метода. Это усложняет работу лаборатории, удлиняет время обследования больных, затрудняет трактовку полученных результатов. В то же время обилие используемых методов не гарантирует достаточную информативность. Большинство клинических задач может быть решено с помощью ограниченного числа общедоступных методик. Автор, используя современные математические методы, доказал, что с учетом клинической ситуации набор из 6-8 простейших и быстро выполняемых проб обеспечивает экспресс-диагностику ДВС-синдрома в 96-98% наблюдений. Наиболее информативными, по его мнению, являются следующие лабораторные показатели: ПДФФ, количество тромбоцитов, уровень 4-го тромбоцитарного фактора в плазме, паракоагуляционные тесты (этаноловый и протаминсульфатный), активности антитромбина III, тромбиновое время и концентрация фибриногена, а также АЧТВ, XIIa-зависимый фибринолиз.

Обобщая вышеизложенное, можно утверждать, что гемостазиологическое обследование больных в настоящее время остается довольно трудоемкой задачей. В связи с этим, возникает необходимость в создании новых, более информативных методов ранней диагностики тромбгеморрагических расстройств и надежного контроля за проводимой терапией гемокоагуляционных нарушений. В этом отношении особую привлекательность приобретают инструментальные методы диагностики, позволяющие быстро и точно проследить весь процесс

свертывания крови и фибринолиза, выявить наиболее специфичные нарушения системы гемостаза [23, 127, 221].

Распространенным в клинической практике методом исследования системы гемостаза является тромбоэластография (ТЭГ). Клиническая значимость ТЭГ, по мнению разных авторов, далеко не однозначна. Некоторые специалисты признают метод ТЭГ наиболее удачным, в то же время подчеркивая очень низкий уровень развития инструментальных коагулологических методик. Результаты ТЭГ возможно применять для получения более или менее целостного представления о коагуляционном компоненте гемостаза и фибринолиза. Результаты ТЭГ также пригодны и для автоматизированной обработки [121, 203]. Эти качества и обеспечили ТЭГ широкое распространение в клинической практике. Было проведено множество исследований относительно информативности показателей тромбоэластограммы [8, 21, 49, 51, 121].

У разных авторов имеются данные о том, что воспроизводимость и достоверность получаемых тромбоэластограмм, их временные и амплитудные параметры во многом зависят от соотношения размеров измерительных ячеек, объема и способа обработки исследуемой пробы. Так, большое влияние на результат оказывает характер поверхностей измерительной ячейки. В измерительной ячейке происходит постоянное движение исследуемой пробы. При этом возникают физико-химические процессы, непосредственно влияющие на процесс свертывания и искажающие получаемые результаты. Вязкие напряжения, возникающие вследствие движения крови, воздействуют на форменные элементы, вызывая их деструкцию. Это, в свою очередь, способствует выходу веществ, инициирующих процесс свертывания и непосредственно в нем участвующих. Также движение крови замедляет формирование фибриновой сети, разрушая образующиеся длинные нити фибрина. При сильном освещении фотоэлемента может возникать так называемый фотоэлектрический эффект, выражающийся в изменении симметричности записи ТЭГ, а это не позволяет точно определить угол α тромбоэластограммы, а также амплитудные параметры, характеризующие плотность, ретракцию, фибринолиз и другие процессы. Искажение амплитуды ТЭГ

возникает при ограничении движения самописца. Может происходить обрыв связей сгустка со стенкой кюветы, что отрицательно сказывается на параметрах ТЭГ [20, 199].

Многие клиницисты подчеркивают, что методика ТЭГ, обладая рядом несомненных преимуществ перед традиционными биохимическими методами исследования системы гемостаза, все же является недостаточно информативной из-за низкой чувствительности и воспроизводимости, невозможности выявлять тонкие сдвиги в системе свертывания крови, проводить аналитическую оценку выявленных нарушений [24, 51, 78, 203].

Создание новых инструментальных методик оценки гемостаза является одним из приоритетных направлений развития гемостазиологии, так как это позволило бы производить комплексную оценку функционального состояния всех звеньев системы, а также повысило бы точность и информативность коагулологических исследований [49,130].

Считается, что современные коагулографические приборы должны отвечать следующим требованиям [79, 107]:

- возможность выявления тонких патологических сдвигов во всех звеньях системы гемокоагуляции;
- высокая достоверность и воспроизводимость получаемых результатов;
- надежность и оперативность диагностических и контрольных коагулологических исследований;
- пригодность результатов для систематизации, стандартизации и автоматизированной обработки;
- простота и относительная дешевизна исследовательской аппаратуры, способствующие широкому распространению инструментальных методов в клинической практике.

Создание инструментальных методик, удовлетворяющих этим требованиям, позволит улучшить качество диагностики и лечения рожениц и родильниц с гемостазиопатиями, проводить родоразрешение в более благоприятных для матери и ребенка условиях.

Портативный анализатор реологических свойств крови АРП-01 “Мед-норд”, осуществляющий комплексную оценку сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и фибринолиза в полной мере отвечает всем предъявляемым требованиям [7, 10, 107].

Таким образом, обобщая вышеизложенные материалы можно заключить следующее: оперативное вмешательство и связанные с ним патофизиологические нарушения оказывают комплексное воздействие на гомеостаз и соответственно, вызывают существенные изменения процессов гемокоагуляции – как одной из наиболее лабильных систем человеческого организма. Выраженность и характер гемокоагуляционных нарушений будут определяться в каждом конкретном случае соотношением двух факторов – травматичности хирургического воздействия и адекватности анестезиологической защиты. При этом регионарные методы обезболивания и, в частности, эпидуральная анестезия-аналгезия позволяют добиться не только адекватного уровня обезболивания и стабилизации гемореологических показателей, но и подавить звенья патологической цепи повреждающего каскада болевой стресс-реакции, что в конечном итоге способствует предупреждению развития патофизиологических и биохимических сдвигов в неблагоприятном для больного направлении.

В процессе абдоминального родоразрешения и в раннем послеоперационном периоде достаточно сложно быстро, точно и адекватно осуществить анализ сдвигов функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза, в основе которых лежат тромбогеморрагические тенденции. Вместе с тем, выявление и изучение промежуточных изменений системы гемостаза в период между началом срыва адаптивных механизмов гемокоагуляции и реализацией тромботических и геморрагических осложнений, дифференцированный подход к обезболиванию может способствовать разработке ранних методов диагностики и профилактики этих процессов у рожениц и родильниц.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа по теме “Комплексная оценка гемостаза в профилактике тромбгеморрагических расстройств при операции кесарева сечения в условиях применения длительной эпидуральной и кетаминовой анестезии” выполнена в Сибирском государственном медицинском университете, на базе акушерской клиники СГМУ.

Для достижения цели и последовательного решения задач исследования использованы клинические, гемостазиологические, инструментальные и статистические методы исследования.

2. 1. Клиническая характеристика групп

Проведено клиническо-лабораторное обследование и представлены результаты исследований функционального состояния системы гемостаза у 68 женщин, которые в соответствии с задачами исследования были разделены на 3 группы.

В первую контрольную группу вошли 12 здоровых небеременных женщин в возрасте от 18 до 36 лет, без сопутствующей гинекологической и экстрагениальной патологии, верифицированной клинико-лабораторными данными. Забор крови для исследования состояния системы гемостаза у них осуществлен во II фазе менструального цикла.

Вторую контрольную группу (группа сравнения) составили 14 женщин со сроком гестации от 38 до 40 недель беременности. Средний возраст женщин составил 28,4 года. Из общего количества здоровых беременных (14 женщин) первобеременные составили 35,7% (5), повторнобеременные – 64,3% (9).

В основную группу вошли 42 беременных, рожениц и родильниц, которым было проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. Обследованная группа рожениц и родильниц представлена женщинами в возрасте от 18 до 36 лет

Всем женщинам основной группы (при сроке беременности 38-41 неделя) выполнена плановая операция кесарево сечение, показаниями для которой в наших исследованиях были: рубец на матке (40,4%), общеравномерносуженный таз I степени (19,0%), крупный плод (14,2%), длительное первичное бесплодие в анамнезе (9,5%), центральное предлежание плаценты (9,5%), тазовое предлежание (7,1%). При поступлении в операционную все роженицы были в удовлетворительном состоянии. Операция проводилась однотипно, во всех случаях со вскрытием полости матки поперечным разрезом в нижнем сегменте.

Из 42 обследованных 20 (47,6%) составили женщины, которым кесарево сечение было проведено в условиях применения комбинированной кетаминовой анестезии (первая подгруппа). Из общего количества рожениц (20 женщин) первобеременные составили 35% (7), повторнобеременные – 65% (13). У 9 из них предыдущее родоразрешение проводилось так же оперативным путем. При указанных ранее показаниях к оперативному родоразрешению, показанием к комбинированной кетаминовой анестезии послужили: повышенная чувствительность и непереносимость местных анестетиков, исходная гипотония беременных (АД ниже 90/60 мм рт.ст.) и отказ пациентки от проведения эпидуральной анестезии.

Вторую подгруппу обследованных 22 (52,4%) составили женщины, которым оперативное родоразрешение было проведено в условиях применения длительной эпидуральной анестезии. Из общего количества рожениц (22 женщин) первобеременные составили 41 % (9), повторнобеременные – 59% (13). У 8 из них предыдущее родоразрешение проводилось так же оперативным путем. Показанием к этому виду анестезии послужили: желание роженицы и непереносимость препаратов для наркоза.

Для оценки состояния здоровья рожениц и родильниц разработана специальная карта обследования, в которую вносились паспортные данные, анамнез заболеваний, результаты клинического, лабораторного и инструментального исследования, сведения о течении беременности, подробное описание течения анестезии, операции и послеоперационного периода.

Общеклиническое обследование включало в себя сбор индивидуального и семейного анамнеза (наличие перенесенных соматических заболеваний, инфекционных, гинекологических заболеваний, факт проведения оперативных вмешательств и наркозов, наличие аллергических состояний, в том числе и на лекарственные препараты), наличие наследуемых заболеваний и т. д. При объективном исследовании определяли наличие патологических симптомов со стороны внутренних органов. Особое внимание обращалось на наличие тромбофилических и геморрагических проявлений, которые могли бы исходно оказать влияние на особенности функционального состояния системы гемостаза. Пациентки, у которых подобные состояния были диагностированы, исключались из дальнейшего обследования.

Из лабораторных методов использовались такие, как общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови. С целью выявления экстрагенитальной патологии были проведены электрокардиография (ЭКГ) со снятием стандартных отведений, ультразвуковое сканирование печени, почек и поджелудочной железы с использованием SDU-500 SHIMADZU (ЯПОНИЯ). По показаниям осуществлялись консультации соответствующих специалистов: терапевта, окулиста, эндокринолога, хирурга.

При проведении анестезии осуществлялся тщательный контроль систолического, диастолического и среднединамического артериального давления, кардиомониторинг, SpO₂, платизмография). Для динамического наблюдения за этими величинами применяли портативный кардиомонитор модель серии SC – 6000 фирмы «Siemens» (Германия) [128]. Антенатальная кардиотокография плода осуществлялась при помощи S/N-89 «Oxford» (США).

Состояние новорожденных оценивалось совместно с неонатологом по общепринятой методике на первой и пятой минуте после рождения по шкале Апгар (1956).

Исследование функционального состояния системы гемостаза рожениц и родильниц в контрольной группе (группа сравнения) проводилось за сутки до предполагаемых родов (I этап исследования), в первом периоде родов (II этап),

в конце третьего периода родов (III этап), в раннем послеродовом периоде на первые сутки после родов (IV этап) и на четвертые сутки после родов (V этап), перед выпиской из стационара на седьмые сутки после родов (VI этап).

У женщин основной группы исследование функционального состояния тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного компонентов гемостаза и фибринолитической активности крови рожениц и родильниц проводилась на следующих этапах: I этап – за 1,5 часа до операции; II этап - после выполнения анестезии, до начала операции; III этап - в конце операции; IV - на первые сутки после операции; V этап - на четвертые сутки после операции; VII этап – на седьмые сутки после операции.

Беременность у всех обследованных женщин протекала без патологических отклонений, ухудшения общего состояния во время беременности не отмечено. При проведении соматического и акушерского обследования у женщин не отмечалось аллергических реакций, наличия акушерской и экстрагенитальной патологии. Биохимические, общеклинические анализы крови и мочи не выходили за пределы возрастной нормы и соответствовали сроку гестации. Ни одна из женщин во время беременности не использовала лекарственные препараты, применение которых могло бы исказить гемокоагуляционные тесты.

Все беременные в контрольной группе (группа сравнения) были родоразрешены через естественные родовые пути. Кровопотеря в родах оценивалась гравиметрически и не превышала уровня физиологической и составляла $320,5 \pm 40$ мл. Послеродовой период у всех родильниц протекал без осложнений. У всех женщин родились живые доношенные дети с оценкой по шкале Апгар $8,05 \pm 0,11$ – $8,89 \pm 0,24$ баллов на 1-ой и 5-ой минуте соответственно. Средняя масса тела новорожденных составила 3340 ± 235 грамм. Все родильницы с новорожденными на 7 сутки в удовлетворительном состоянии выписаны домой.

У женщин в основной группе средняя продолжительность операции составила $54 \pm 2,8$ минут. Кровопотеря во время операции оценивалась гравиметрически и составила в среднем при кесаревом сечении в условиях комбинированной

кетаминовой анестезией $580,4 \pm 55$ мл, а при эпидуральной анестезии в среднем $520,8 \pm 62$ мл [150].

У всех обследованных этой группы на 7-9 минуте от начала операции извлечен живой доношенный ребенок. Средняя масса тела новорожденных составила 3460 ± 290 грамм, а средняя оценка всех новорожденных по шкале Апгар составила $7,55 \pm 0,17$ – $8,59 \pm 0,16$ баллов на 1-ой и 5-ой минуте соответственно. Все родильницы с новорожденными на 8-9 сутки в удовлетворительном состоянии выписаны домой.

В послеоперационном периоде диагностировали осложнения у 5 женщин: у 2 – заживление послеоперационной раны вторичным натяжением, у 2 женщин регистрировали лабораторные признаки подострой формы ДВС-синдрома и у 1 – тромбоз вен нижней конечностей (хотя большинство родильниц с профилактической целью получали инфузионную, противотромботическую и дезагрегационную терапию). Все осложнения встречались в группе родильниц, которым было проведено кесарево сечение в условиях комбинированной кетаминовой анестезии.

2.2. Методы выполненных анестезиологических пособий

2.2.1. Метод комбинированной кетаминовой анестезии

Комбинированную кетаминовую анестезию выполняли по следующему методу [5, 40, 72, 74, 94, 108, 207]: после венепункции и подключения внутривенной системы, проводилась премедикация: димедрол 20 мг, атропин 0,5 мг, диазепам 5 мг внутривенно в операционной за 10-15 минут до операции.

Вводный наркоз осуществляли путем внутривенного введения кетамина фирмы «Гедеон Рихтер» (Венгрия) в средней дозе 1,4 – 1,6 мг/кг массы тела. Интубацию трахеи осуществляли одноразовыми стерильными трубками фирмы «Portex» (Англия), на фоне введения деполяризирующих миорелаксантов (дитилин, листенон) в дозе 2 мг/кг массы тела. Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили аппаратом «Фаза - 5» по полуоткрытому контуру в режиме умеренной гипервентиляции (МОВ $-14,2 \pm 2,7$ л/мин, ЧД – 18 в мин). Пренатальная ане-

стезия поддерживалась путем ингаляции смеси кислорода и закиси азота в соотношении 1:1. После извлечения плода поддержание анестезии обеспечивали фракционным внутривенным введением кетамина в дозе 0,85 мг/кг каждые 15-20 минут в сочетании с 0,07 мг/кг диазепама на фоне ингаляции смеси кислорода и закиси азота в соотношении 1:2. Мышечная релаксация поддерживалась релаксантами короткого действия (дитилин, листенон) по 40-60 мг каждые 4-5 мин.

Послеоперационное обезболивание осуществлялось парентеральным введением наркотических анальгетиков (промедол в средней дозе 20 мг внутримышечно через 6-8 часов в течении 2-3 суток) [5, 72, 74] .

2.2.2. Метод длительной эпидуральной анестезии

Эпидуральную анестезию выполняли по следующему методу [3, 37, 63, 74, 102, 109, 126, 142, 171, 178, 191, 193]: после венепункции и подключения внутривенной системы, проводилась премедикация: димедрол 20 мг, атропин 0,5 мг, диазепам 5мг внутривенно, эфедрин 25-30 мг (при отсутствии высоких цифр артериального давления) подкожно - в операционной за 15-20 минут до операции. Перед пункцией эпидурального пространства проводилось внутривенное введение 600-800 мл кристаллоидных растворов.

Пункцию эпидурального пространства производили иглой Tuohy в положении пациентки на левом боку, на уровне L_{II}-L_{III} межпозвонковых промежутков. Через иглу вводился катетер с продвижением на 1 сегмент в краниальном направлении. Использовались наборы "Minipack" ("Portex", Англия). Введение местного анестетика в эпидуральное пространство начинали с тест-дозы (3мл 2%-го раствора лидокаина). В случае отсутствия признаков спинномозговой анестезии через 5 минут вводилась базис-доза. Объем базис-дозы колебался в соответствии с массой тела и ростом пациентки от 20 до 24 мл 2%-го раствора лидокаина. К раствору лидокаина добавлялся раствор 100 мкг фентанила в сочетании с адреналином в пропорции 1:250 000. Эпидуральная анестезия наступала через 15 - 20 минут после введения всей дозы анестетика. Зона анестезии рас-

пространялась от мечевидного отростка до средней трети бедер. Уровень сенсорного блока оценивался по тесту “pin prick”(утрата болевой чувствительности кожи в ответ на раздражение иглой). После извлечения плода сон обеспечивался дробным внутривенным введением 10-20 мг диазепама или натрия оксибутирата из расчета 40-50 мг/кг массы тела.

В послеоперационном периоде эпидуральный катетер оставляли на 2-3 суток для послеоперационной аналгезии. Инфузию местного анестетика (1%-1,5% лидокаин) осуществляли через перфузор. Скорость инфузии выбирали индивидуально, чтобы обеспечить адекватный аналгетический эффект при минимальных дозах анестетика. Для увеличения длительности болеутоляющего эффекта в раствор местного анестетика добавляли 100 мкг фентанила [64, 74, 126].

2.3. Методы исследования системы гемостаза

Особое внимание в работе уделялось исследованию показателей системы гемостаза. Всем обследованным на этапах, указанных ранее, выполнялась расширенная гемостазиограмма, включающая оценку показателей, характеризующих основные звенья гемокоагуляции.

Свертывающую и антитромботическую системы крови оценивали с использованием коммерческих стандартизированных наборов производства группы “Стандарт” НПО “Технология” (г. Барнаул), фирмы “Behringwerke” (Германия). Применение данных методик обеспечивало высокую точность измерения, что отражалось на достоверности полученных результатов.

С целью оценки показателей первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза проводился подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови по методу Фолио [20, 23, 49].

Для тестирования прокоагулянтного звена гемостаза применены следующие методики: определение активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени свертывания плазмы по J. Caen et al. (1968) (наборы “Pathromtin” фирмы “Behringwerke” (Германия)); определение протромбинового

индекса по методу Sigg; определение количества фибриногена в плазме унифицированным методом по Р. А. Рутберг (1961) [20, 23, 49].

Для определения параметров антикоагулянтной системы крови исследовали функциональную активность антитромбина III (иммунодиффузионные пластины “NOR-Partigen” фирмы “Behringwerke” (Германия)).

Проведено исследование концентрации в плазме патологических антикоагулянтов, маркеров тромбинемии и внутрисосудистой коагуляции: концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) методом преципитации с помощью стандартизированных коммерческих наборов группы “Стандарт”; уровня содержания продуктов деградации фибриногена / фибрина методом преципитации с помощью стандартизированных коммерческих наборов группы “Стандарт” [23, 27].

Кроме того, в работе была применена оригинальная методика, с помощью которой проводился комплексный анализ вязкостных характеристик цельной крови с возможностью функциональной оценки сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, основных этапов гемокоагуляции и активности фибринолитической системы. Осуществлялась она методом низкочастотной вибрационной гемостазиографии с применением портативного анализатора реологических свойств крови АРП-01 (НПО “Меднорд” г.Томск) [7, 10], регистрирующего изменения агрегатного состояния цельной крови, отражающие внутренние процессы при свертывании, ретракции и лизисе сгустка. В течение всего исследования строится кривая, отображающая этот процесс. На основании ее рассчитываются амплитудные и хронометрические константы, характеризующие агрегацию тромбоцитов, основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза. Построение графика изменения агрегатного состояния крови осуществляется в системе координат, где на оси абсцисс отображается время исследования в минутах, а на оси ординат – амплитуда коагуляции в относительных единицах. Интегральная гемостазиограмма здоровых небеременных женщин представлена на рис. 1 и таб. 1.

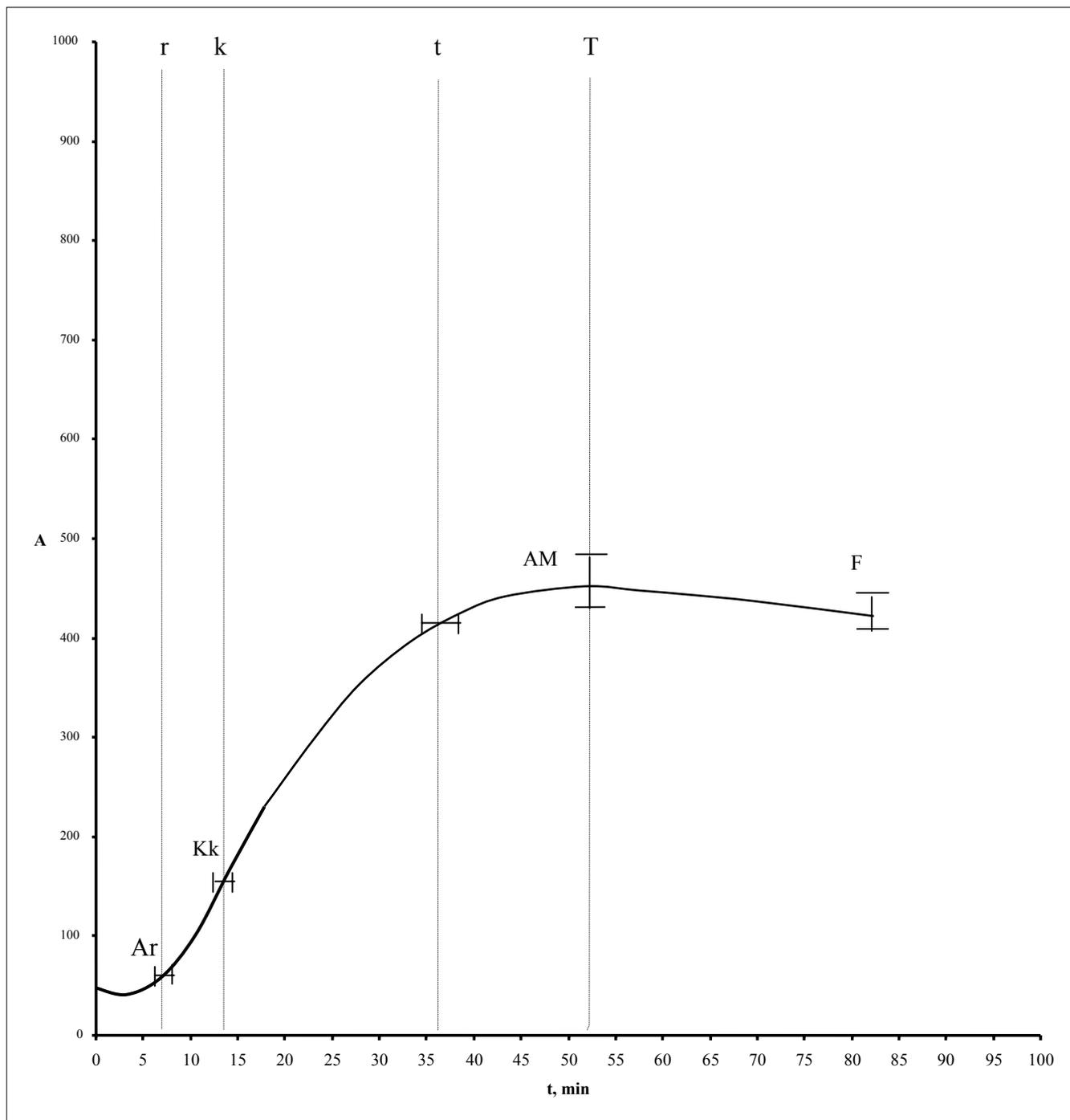


Рис. 1. Интегральная гемостазиограмма здоровых небеременных женщин.

Таблица 1

Показатели интегральной гемостазиограммы здоровых женщин ($M \pm \delta$)

$A_r = -4,2 \pm 1,11$ отн. ед.	$t = 36,3 \pm 4,30$ мин
$r = 6,4 \pm 0,97$ мин	$AM = 449 \pm 39,5$ отн. ед.
$k = 5,7 \pm 1,04$ мин	$T = 52,4 \pm 4,61$ мин
$Kk = 15,1 \pm 1,94$ отн. ед.	$F = 15,3 \pm 1,42$ %

Показатели, характеризующие реологические свойства цельной нестабилизированной крови

Показатель, характеризующий агрегационную активность тромбоцитов

Важнейшим звеном первичного гемостаза являются тромбоциты. Их способность к агрегации определяет полноценность образующегося сгустка и качественный гемостаз. Спонтанная агрегация является процессом слабым и легко обратимым у здорового человека и обычными инструментальными тестами не регистрируется.

Ar - “интенсивность агрегации” - максимальное снижение амплитуды за период t характеризует спонтанную агрегационную активность тромбоцитов. Это максимальное снижение вязкости за период реакции.

Показатели, характеризующие процесс образования протромбиназы, активации протромбина и образования тромбина

Пусковые звенья ферментативного каскада гемокоагуляции (образование протромбиназы и тромбина) в норме отличаются очень незначительными колебаниями реологических параметров крови. На графике этот процесс соответствует участку t - “**время реакции**”. Показатель определяется как время, прошедшее от начала забора крови до увеличения значения амплитуды на 10 отн.ед. от начального уровня, и характеризует I и II фазы процесса свертывания крови, отражает протромбиновую активность крови и время начала образования сгустка, позволяет судить о функциональном состоянии прокоагулянтного звена системы гемостаза.

Первая фаза свертывания крови занимает почти 99% периода реакции, поэтому уменьшение t происходит в результате ускорения образования кровяной протромбиназы и служит диагностическим свидетельством хронометрической гиперкоагуляции. Удлинение t соответствует увеличению протромбинового времени и АЧТВ.

Показатели, характеризующие интенсивность тромбинообразования и процесс полимеризации фибрина

Полимеризация фибрина изменяет физико-химическое состояние крови, которая превращается из вязкопластической в вязкоупругую жидкость, что сопровождается значительным изменением показателей и регистрируется в виде увеличения амплитуды кривой, отражающей процесс. На графике этот показатель соответствует участку **k** - “**константа тромбина**” (временной показатель тромбиновой активности), и определяется как время, прошедшее от конца периода реакции (времени реакции) до увеличения значений амплитуды на 100 отн. ед. от уровня максимального значения амплитуды за период реакции. Показатель **k** характеризует время образования сгустка, зависит от концентрации образующегося тромбина и количества фибриногена.

Он позволяет делать выводы относительно интенсивности ферментативных процессов образования протромбиназы и тромбина, функциональной полноценности ключевых факторов протромбинового комплекса и антитромбиновом потенциале крови. Уменьшение **k** является признаком гиперкоагуляции, а резкое удлинение - признаком гипокоагуляции, гипофибриногемии, избытка быстродействующих антитромбинов. Полная несвертываемость крови наблюдается при значительной гипергепаринемии и в острой фазе (вторая фаза) ДВС-синдрома.

Kk - “**показатель активности тромбина**”, характеризует интенсивность тромбинообразования, скорость и динамику формирования кровяных сгустков и фибринополимеризации от ее начала до увеличения вязкости сгустка на 100 отн.ед. Вычисляется данный параметр эмпирически и соответствует тангенсу угла наклона графика в точке максимальной амплитуды за “время реакции” и зависит от **k**. Уменьшение **Kk** является признаком гипокоагуляции, а увеличение - признаком гиперкоагуляции.

Показатели, характеризующие физико-химические свойства сгустка

Показатель **AM** - “**фибрин-тромбоцитарная константа крови**” (максимальная плотность сгустка). Определяется как наивысшая точка графика по оси

ординат и характеризует структурные и реологические свойства образовавшегося сгустка (вязкость, плотность, пластичность), отражает функциональную полноценность его составных частей (фибриноген, тромбоциты). Фибриновый сгусток задерживает форменные элементы крови, которые вызывают его максимальное уплотнение и начало ретракции. При резком снижении числа тромбоцитов и выраженной гипофибриногемии АМ уменьшается.

Показатель t - **“константа свертывания крови”**, измеряется от конца периода k до максимальной амплитуды АМ и соответствует периоду от конца видимого свертывания крови до начала ретракции сгустка. Показатель характеризует 3 фазу свертывания крови. Уменьшение t является признаком гиперкоагуляции, а резкое удлинение - признаком гипокоагуляции.

Показатель T - **“начало лизиса”** - время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (константа тотального свертывания крови и начала лизиса). Этот параметр определяется как время, прошедшее от поступления первой порции крови в кювету, до наступления АМ. За этот период завершается формирование полноценного кровяного сгустка, начинаются процессы ретракции и спонтанного лизиса. T - показывает функциональное состояние не только прокоагулянтного звена гемостаза, но и антикоагулянтную активность крови.

Показатель, характеризующий процесс ретракции сгустка и функциональное состояние фибринолитической системы

Процесс ретракции сгустка является одним из важнейших физиологических механизмов гемостаза. Он обеспечивает формирование структурно-полноценного сгустка и способствует проникновению компонентов фибринолитической системы в его глубину.

Ретракция протекает в две фазы: сокращение и расслабление сгустка. В процессе фибринолиза происходит постепенное нарушение внутренней структуры сгустка, которое приводит к нарушению его упругости. О течении данного процесса можно судить по уменьшению амплитуды на графике. Для заключения функциональной активности фибринолитической системы введен **суммарный**

показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка F, который отражает процентное соотношение между разницей амплитуд АМ и амплитудой графика через 20 мин, характеризует IV фазу свертывания крови - ретракцию сгустка, полноценность ретракции, интенсивность фибринолиза и вычисляется по формуле: $F = 3 \cdot 100 \cdot (1 - \text{АМ}/\text{амплитуда через 20 минут от АМ})$.

Учитывая то, что нарушение правил забора и последующей обработки крови оказывают существенное влияние на показатели гемостаза, данные манипуляции осуществлялись по строго отработанной методике [7, 10]. Забор крови осуществляли из кубитальной вены сухой силиконизированной иглой большого диаметра без наложения жгута в непосредственной близости от прибора. За 15 мин до взятия крови прибор готовили к работе (включали в сеть для нагрева термостатирующей камеры).

После обработки кожи спиртом пунктировали вену, причем первым каплям крови давали стечь, а затем кровью (2 мл) заполняли съемный стакан (кювета прибора), подогретый до + 37 град. С. Кювету с исследуемой кровью помещали в термостатирующую камеру и приводили в рабочее соприкосновение с зондом (пробным телом) при помощи микролифта. Время от забора крови до начала записи на приборе не превышало 30 сек.

Регистрация агрегации тромбоцитов, процессов гемокоагуляции, ретракции и спонтанного лизиса сгустка крови, осуществлялась в течение 90 мин, отсчет которых велся на экране.

Во время измерения можно на любом этапе узнать величину текущего и уже определенного параметра, не дожидаясь полного завершения измерения. При этом на экране прибора выводится соответствующий показатель в заданных единицах измерения. Об окончании работы прибора сигнализировало звуковое устройство, после чего получали графическое изображение зарегистрированного процесса. Полученная информация сохраняется в блоке памяти прибора до выключения его из сети, что позволяет получить неограниченное количество копий при распечатке на принтере.

Кровь описанным выше способом в объеме 4,5 мл также забирали в силиконовую пробирку с 0,5 мл 3,8% раствором цитрата натрия – для обычной коагулограммы. Из полученной свежеситратной крови готовили бедную и богатую тромбоцитами плазму путем однократного центрифугирования при 1000 - 3000 оборотах в минуту в течение 5 минут и 30 минут соответственно [23, 27].

2.4. Методы статистической обработки полученных результатов

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением следующих параметров для каждой выборки: среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (δ), ошибка среднего арифметического (m). Сравнение средних величин изучаемых показателей проводили по критерию Стьюдента (t), если распределения подчинялись нормальному закону. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным, если вероятность их тождества оказывалась менее 5% ($p < 0,05$). В случае, когда имелись отклонения распределений от нормального закона, использовали непараметрические тесты (Wilcoxon 2-Sample Test, Kruskal-Wallis Test, Median 2-Sample Test). Обработку материала проводили на персональном компьютере типа IBM-PC с использованием стандартного пакета программ (Statistica v5.0 for Windows-95) [13].

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

3.1. Особенности функционального состояния системы гемостаза рожениц и родильниц при физиологических родах

Для выявления особенностей функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звеньев гемостаза и фибринолиза при физиологических родах проведено гемостазиологическое обследование 14 женщин.

Анализ интегральных гемостазиограмм и расширенных коагулограмм беременных, рожениц и родильниц проводили на этапах: I этап – в конце III триместра гестации, перед родами; II этап – в первом периоде родовой деятельности; III этап – в конце третьего периода родов; IV – на первые сутки после родов; V этап – на четвертые сутки послеродового периода; VI этап – перед выпиской из стационара на 6-7 сутки после родов.

3.1.1. Особенности функционального состояния системы гемостаза в III триместре физиологической беременности

Исходный статус состояния гемокоагуляции был изучен у беременных за сутки до предполагаемых родов (I этап исследования).

Контролем для беременных женщин (III триместр) были 12 практически здоровых небеременных женщин.

Полученные данные гемостазиограмм и коагулограмм представлены в табл.2

При проведении статистической обработки результатов исследования тромбоцитарного звена гемокоагуляции, было отмечено снижение количества тромбоцитов в периферической венозной крови женщин к концу III триместра физиологической гестации и составляло $213 \pm 8,2$ г/л (у здоровых небеременных женщин $246 \pm 13,9$ г/л, $p < 0,05$).

Показатели состояния системы гемостаза у здоровых небеременных женщин и у беременных за сутки до предполагаемых родов, $M \pm m, p$.

Показатели	Здоровые небеременные (n = 12)	Здоровые беременные (n = 14)
Гемостазиограмма		
Ag, отн. ед.	$-4,2 \pm 0,32$	$-5,3 \pm 0,21$ <0,05
AM, отн. ед.	$449 \pm 11,4$	$487 \pm 13,9$ <0,05
г, мин	$6,4 \pm 0,28$	$5,3 \pm 0,15$ <0,05
к, мин	$5,7 \pm 0,30$	$4,9 \pm 0,28$ <0,05
t, мин	$36,3 \pm 1,24$	$30,8 \pm 1,32$ <0,05
Кк, отн. ед.	$15,1 \pm 0,56$	$20,6 \pm 1,84$ <0,05
T, мин	$52,4 \pm 1,33$	$57,2 \pm 1,53$ <0,05
F, %	$15,3 \pm 0,41$	$11,4 \pm 0,94$ <0,01
Коагулограмма		
Количество тромбоцитов, г/л	$246 \pm 13,6$	$213 \pm 8,2$ <0,05
АЧТВ, сек	$41,5 \pm 1,14$	$36,9 \pm 0,63$ <0,05
ПТИ, %	$94,4 \pm 3,41$	$105,7 \pm 4,36$ <0,01
Общий фибриноген, г/л	$3,15 \pm 0,25$	$4,43 \pm 0,37$ <0,01
АТ III, %	$124,1 \pm 7,41$	$96,6 \pm 8,82$ <0,01
РКМФ, мкг / мл	$1,38 \pm 0,19$	$2,82 \pm 0,38$ <0,05
ПДФФ, мкг / мл	$1,19 \pm 0,15$	$3,09 \pm 0,33$ <0,05

Тестирование функциональной активности тромбоцитов выявило следующие изменения: у беременных перед родами достоверно повышалась ($p < 0,05$) интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов ($Ar = -5,3 \pm 0,21$ отн.ед.), что сопровождалось одновременным усилением ($p < 0,05$) их ретрактивной способности, оцениваемой по фибринтромбоцитарной константе гемостазиограммы ($AM = 487 \pm 13,9$ отн.ед.) в сравнении с соответствующими показателями у небеременных женщин ($Ar = -4,2 \pm 0,32$ отн.ед.; $AM = 449 \pm 11,4$ отн.ед.).

При анализе коагуляционного звена системы гемостаза у обследованных беременных женщин отмечали развитие гиперкоагуляции. Об этом свидетельствовало статистически значимое ($p < 0,05$) изменение параметров гемостазиограммы: время реакции сократилось (r) до $5,3 \pm 0,15$ мин по сравнению с аналогичным значением в контрольной группе ($6,4 \pm 0,28$ мин); уменьшились константа тромбина (k) $4,9 \pm 0,28$ мин и константа свертывания крови (t) $30,8 \pm 1,32$ мин (в контроле $5,7 \pm 0,30$ мин и $36,3 \pm 1,24$ мин соответственно); показатель тромбиновой активности (Kk) увеличился до $20,6 \pm 1,84$ отн.ед. (в контроле $Kk = 15,1 \pm 0,56$ отн.ед.).

Регистрировали угнетение фибринолитической активности крови, что характеризовалось снижением ($p < 0,01$) показателя ретракции-лизиса гемостазиограммы (F) до $11,4 \pm 0,94\%$, при увеличении времени начала лизиса (T) до $57,2 \pm 1,53$ мин ($p < 0,05$) в сравнении с соответствующими значениями в контрольной группе ($F = 15,3 \pm 0,41\%$; $T = 52,4 \pm 1,33$ мин).

В показателях коагулограммы наблюдался аналогичный гиперкоагуляционный сдвиг. Отмечалось изменение показателей: АЧТВ, чувствительного к изменению активности и концентрации факторов внутреннего пути активации прокоагулянтного звена гемостаза, и увеличение протромбинового индекса (ПТИ), характеризующего активность факторов протромбинового комплекса и II фазу свертывания. Так, АЧТВ было достоверно ($p < 0,05$) укорочено и составляло $36,9 \pm 0,63$ (у небеременных женщин - $41,5 \pm 1,14$ сек), уровень ПТИ увеличился до $105,7 \pm 4,36\%$ (в контрольной группе - $94,4 \pm 3,41\%$, $p < 0,01$). Концентрация фиб-

риногена составила $4,43 \pm 0,37$ г/л, тогда как у небеременных женщин она не превышала $3,15 \pm 0,25$ г/л ($p < 0,01$).

Нами проведено исследование функциональной активности основного антикоагулянта, обеспечивающего до 90 % суммарной антикоагулянтной активности, антитромбина III (АТ III). К концу III триместра беременности происходило достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня функциональной активности АТ III, что составляло $96,6 \pm 8,82\%$ (в контроле - $124,1 \pm 7,41\%$, $p < 0,01$).

Параллельно в плазме беременных женщин наблюдали статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение концентрации маркеров внутрисосудистой коагуляции. Так, среднее значение уровня растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) у них составляло $2,82 \pm 0,38$ мкг/мл, продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФФ) – $3,09 \pm 0,33$ мкг/мл (соответственно $1,38 \pm 0,19$ и $1,19 \pm 0,15$ в группе небеременных женщин).

Анализ представленного материала позволил заключить, что перед родами в III триместре физиологической беременности у женщин в тромбоцитарном и прокоагулянтном звеньях системы гемостаза отмечался гиперкоагуляционный сдвиг. Происходила умеренная интенсификация процессов внутрисосудистого свертывания крови, что проявлялось присутствием в крови беременных высокомолекулярных продуктов фибринолиза и фибриногенолиза (РКМФ и ПДФФ).

3.1.2. Динамика показателей тромбоцитарного, прокоагулянтного звеньев гемостаза и фибринолиза у рожениц в родах и у родильниц в послеродовом периоде

Изучение динамики показателей гемостазиограмм и расширенных коагулограмм, у рожениц в процессе родовой деятельности и у родильниц в раннем послеродовом периоде, показало следующие закономерности (табл. 3).

В сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза у рожениц в первом периоде родов (II этап исследования) регистрировалось нарастание функциональной активности тромбоцитов. Так, интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (Ar) повышалась на 10-15%, а их ретрактильная способность усиливалась на 8-10% от исходного уровня перед родами ($p < 0,05$).

В коагуляционном звене системы гемостаза по показателям гемостазиограммы и расширенной коагулограммы прослеживалась общая тенденция к усилению коагуляционного потенциала крови ($p > 0,05$).

Показатели антитромботической системы крови (фибринолитическая активность и функциональная активность АТ III), концентрация продуктов паракоагуляции так же достоверно не изменялись и являлись схожими с аналогичными исходными значениями перед родами.

Сразу после завершения родов (III этап) у женщин регистрировали снижение ($p < 0,05$) количества тромбоцитов на 10-15% от исходного. Интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (Ar) была выше исходного уровня на 20-25% ($p < 0,05$). Усиление ретрактильной способности тромбоцитов было статистически не значимо ($p > 0,05$).

В коагуляционном звене гемостаза отмечался более выраженный сдвиг в сторону гиперкоагуляции по сравнению с исходным уровнем (достоверно ($p < 0,05$) сократилось время реакции (r) на 15-20%, уменьшились константа тромбина (k) и константа свертывания крови (t) на 35-40%). Показатель тромбиновой активности (Kk) был выше аналогичного исходного показателя на 35-40% ($p < 0,05$). Активность фибринолиза в родах увеличивалась по показателю ретракции-лизиса (F) на 45-50% ($p < 0,05$).

В процессе родоразрешения прогрессивно нарастала концентрация маркеров внутрисосудистой коагуляции РКМФ на 90-95% и ПДФФ на 100-105%. Так, если исходная величина РКМФ была равна $2,82 \pm 0,38$ мкг/мл, ПДФФ – $3,09 \pm 0,33$ мкг/мл, а в первом периоде родовой деятельности их уровень составлял РКМФ - $4,41 \pm 1,22$ мкг/мл и ПДФФ - $3,89 \pm 0,67$ мкг/мл ($p > 0,05$), то в конце третьего пе-

риода родов достоверно ($p < 0,01$) увеличивался до $5,38 \pm 1,63$ мкг/мл и $6,33 \pm 0,91$ мкг/мл, соответственно.

На первые сутки (IV этап) послеродового периода у женщин регистрировали нарастание ретрактивной способности тромбоцитов (AM) на 15-20%, а интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов (Ar) превышала исходный уровень на 10-15% ($p < 0,05$).

При анализе коагуляционного звена гемостаза на IV этапе исследования (первые сутки после родов) показатели интегральных гемостазиограмм и коагулограмм достоверно не изменялись и соответствовали аналогичным значениям в конце естественного родоразрешения ($p > 0,05$). Между тем, регистрировали усиление суммарной литической активности крови (показатель ретракции-лизиса (F) достоверно ($p < 0,01$) повысился на 95-100% в сравнении с таковым перед родами, при уменьшении показателя времени начала лизиса сгустка (T) на 10-15% ($p < 0,05$).

Усиление фибринолиза, вероятнее всего, является компенсаторной реакцией антитромботической системы гемостаза на дальнейшее снижение антикоагулянтной активности крови, о чем свидетельствовало снижение функциональной активности АТ III на 20-25% по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$).

К четвертым суткам (V этап) в сравнении с первыми сутками послеродового периода (IV этап исследования) у родильниц наблюдали этапное снижение ($p < 0,05$) интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов ($Ar = -5,5 \pm 0,21$ отн.ед.) и ослабление их ретрактивной способности (показатель (AM) снизился до $494 \pm 16,1$ отн.ед.). При этом надо отметить, что данные показатели достоверно не отличались от аналогичных значений функциональной активности тромбоцитов в плазме женщин перед родами.

К четвертым суткам в коагуляционном звене гемостаза показатели гемостазиограммы (время реакции, константа тромбина, константа свертывания крови, тромбиновая активность) и коагулограммы (ПТИ и АЧТВ плазмы родильниц) также соответствовали исходным значениям. Однако было зафиксировано

достоверное снижение концентрации общего фибриногена в плазме женщин на 25-30% ($p < 0,05$).

Кроме того, к четвертым суткам послеродового периода статистически достоверно не отличались от исходных значений показатели концентрации продуктов паракоагуляции и функциональной активности АТ III ($p > 0,05$).

К седьмым суткам послеродового периода (VI этап) достоверно снижалась интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов на 15-20%, что не отличалось от аналогичного значения у здоровых небеременных женщин.

К выписке из стационара (седьмые сутки после родов) наблюдалась и нормализация коагуляционного звена системы гемостаза. В сравнении с исходным уровнем были достоверно увеличены ($p < 0,05$) показатели: время реакции (r) на 25-30% и константа тромбина (k) на 10-15% ($p < 0,05$). Фибринолитическая активность, по показателю ретракции-лизиса (F) составляла $14,0 \pm 0,75\%$, что было выше на 20-25% исходных значений ($p < 0,05$).

По показателям коагулограммы выявлено возрастание АЧТВ в среднем на 15-20% ($p < 0,05$). Концентрация фибриногена уменьшалась на 45-50% ($p < 0,05$). Содержание маркеров внутрисосудистой коагуляции снижалось до значений здоровых небеременных женщин.

По сравнению с предыдущим этапом исследования на седьмые сутки после родов регистрировалась тенденция к увеличению функциональной активности АТ III, что так же достоверно не отличалось от исходного уровня активности АТ III перед родами ($p > 0,05$).

Таким образом, на основании полученных данных, можно заключить, что характер изменений функционального состояния гемостаза в процессе родоразрешения протекает с прогрессированием гиперкоагуляции, при этом умеренная активация свертывания крови в родах при неосложненном течении послеродового периода подвергается быстрому обратному развитию.

3.2. Динамика показателей гемостаза в процессе операции кесарева сечения и в раннем послеоперационном периоде при различных видах анестезии

Основной целью настоящего исследования явилось изучение общих закономерностей функционирования системы гемокоагуляции у женщин в процессе операции кесарева сечения и в раннем послеоперационном периоде, в условиях применения различных видов анестезии, что было проведено у 42 женщин (основная группа).

В зависимости от применяемого вида анестезии все женщины разделены на две подгруппы. В состав первой подгруппы вошли 20 (47,6% от общего количества) пациенток, которым кесарево сечение было проведено в условиях применения комбинированной кетаминовой анестезии. Во вторую включены 22 (52,4%) пациентки. У этих женщин оперативное родоразрешение было проведено в условиях применения длительной эпидуральной анестезии.

Тестирование показателей гемостазиограмм и коагулограмм у рожениц и родильниц осуществлялось на следующих этапах: I этап – за 1,5 часа до операции; II этап - после выполнения анестезии; III этап – в конце операции; IV – на первые сутки послеоперационного периода; V этап - на четвертые сутки после операции; VI этап – на седьмые сутки после операции.

3.2.1. Гемостазиологическая характеристика беременных перед проведением операции кесарева сечения

При проведении анализа исходного статуса системы гемостаза в основной группе было выявлено, что интенсификация процесса свертывания крови у женщин в конце III триместра гестации регистрируется и у беременных перед операцией кесарева сечения (табл. 4).

Сравнительный анализ количества тромбоцитов и их функциональной активности в крови беременных основной группы женщин перед операцией не выявил достоверных отличий по сравнению с аналогичными данными в контрольной группе беременных.

Сравнительная характеристика исходных показателей системы гемостаза у беременных контрольной и основной групп, $M \pm m, p$.

Показатели	Контрольная группа (n = 14)	I основная группа (n = 20)	II основная группа (n = 22)
Гемостазиограмма			
Ag, отн. ед.	-5,3 ± 0,21	-5,6 ± 0,25 >0,05	-5,5 ± 0,32 >0,05
AM, отн. ед.	487 ± 13,9	491 ± 15,0 >0,05	494 ± 12,6 >0,05
г, мин	5,3 ± 0,15	4,4 ± 0,13 <0,05	4,5 ± 0,27 <0,05
к, мин	4,9 ± 0,28	4,0 ± 0,19 <0,005	4,2 ± 0,25 <0,05
t, мин	30,8 ± 1,32	28,3 ± 2,13 >0,05	28,0 ± 1,06 >0,05
Кк, отн. ед.	20,6 ± 1,84	25,8 ± 1,25 <0,05	25,1 ± 1,53 <0,05
T, мин	57,2 ± 1,53	62,3 ± 2,19 >0,05	60,4 ± 1,25 >0,05
F, %	11,4 ± 0,94	10,9 ± 1,32 >0,05	12,0 ± 0,85 >0,05
Коагулограмма			
Количество тромбоцитов, г/л	213 ± 8,2	209 ± 9,3 >0,05	216 ± 7,8 >0,05
АЧТВ, сек	36,9 ± 0,63	34,6 ± 0,82 >0,05	35,7 ± 0,74 >0,05
ПТИ, %	105,7 ± 4,36	106,4 ± 4,19 >0,05	108,7 ± 4,92 >0,05
Общий фибриноген, г/л	4,43 ± 0,37	4,57 ± 0,21 >0,05	4,55 ± 0,18 >0,05
АТ III, %	96,6 ± 8,82	95,6 ± 5,1 >0,05	96,4 ± 5,8 >0,05
РКМФ, мкг/мл	2,82 ± 0,38	4,43 ± 0,56 <0,05	4,92 ± 0,43 <0,05
ПДФФ, мкг/мл	3,09 ± 0,33	5,86 ± 0,41 <0,01	5,69 ± 0,72 <0,05

В коагуляционном звене системы гемостаза наблюдалась более выраженная активация I и II фаз свертывания крови. У пациенток в подгруппе женщин, где кесарево сечение было проведено в условиях комбинированной кетаминовой анестезии, отмечалось статистически значимое укорочение времени реакции (r) до $4,4 \pm 0,13$ мин и уменьшение константы тромбина (k)= $4,0 \pm 0,19$ мин, показатель активности тромбина увеличился (Kk) до $25,8 \pm 1,25$ отн.ед. (в контрольной группе - $r=5,3 \pm 0,15$ мин; $k=4,9 \pm 0,28$ мин; $Kk=20,6 \pm 1,84$ отн.ед., $p < 0,05$). Это было характерно и для женщин второй подгруппы основной группы (где была применена эпидуральная анестезия), показатель (r) составлял $4,5 \pm 0,27$ мин; константа тромбина (k)= $4,2 \pm 0,25$ мин, показатель активности тромбина (Kk)= $25,1 \pm 1,53$ отн.ед.

Параметры фибринолитической активности (показатели ретракции - лизиса (F) и времени начала лизиса (T)) статистически достоверно не отличались от таковых в контрольной группе беременных женщин (III триместр) ($p > 0,05$).

По показателям коагулограммы у беременных перед операцией (ПТИ, АЧТВ, общего фибриногена, функциональной активности АТ III) также прослеживается склонность к увеличению гиперкоагуляции, но отличие от таковых показателей в группе сравнения статистически не значимое ($p > 0,05$).

Исходный уровень маркеров внутрисосудистой коагуляции – РКМФ и ПДФФ в плазме женщин основной группы был достоверно выше, чем в плазме респонденток контрольной группы. Так, концентрация РКМФ у женщин в первой подгруппе основной группы составляла $4,43 \pm 0,56$ мкг/мл, во второй подгруппе $4,92 \pm 0,43$ мкг/мл, тогда как в контрольной группе данный показатель был равен $2,82 \pm 0,28$ мкг/мл ($p < 0,05$). Концентрация ПДФФ равнялась $5,86 \pm 0,41$ мкг/мл, $5,69 \pm 0,72$ мкг/мл и $3,09 \pm 0,33$ мкг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Приведенные данные свидетельствуют о более высоком исходном уровне гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания крови в группе женщин, где родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения, что, вероятнее всего, связано с эмоциональным стрессом женщины на предстоящую операцию.

3.2.2. Динамика показателей тромбоцитарного, прокоагулянтного звеньев гемостаза и фибринолиза у рожениц и родильниц в условиях применения комбинированной кетаминовой анестезии

Динамика показателей гемостаза у рожениц и родильниц во время и после операции кесарева сечения в условиях применения комбинированной кетаминовой анестезии представлена в табл. 5.

Сравнительный анализ количества тромбоцитов в крови беременных женщин на этапе индукции в наркоз и интубации трахеи (II этап исследования) не выявил достоверных отличий в сравнении с аналогичным показателем перед операцией.

Тем не менее, обращало на себя внимание усиление интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов (Ar) и их ретрактивной активности на 20-25% и 15-20% соответственно ($p < 0,005$).

В коагуляционном компоненте отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение времени реакции (r) на 25-30% и константы тромбина (k) и 30-35%, соответственно показатель тромбиновой активности (Kk) был выше исходного на 25-30% ($p < 0,05$).

При этом регистрировали (II этап) достоверное ($p < 0,01$) усиление суммарной литической активности крови по показателю ретракции-лизиса (F) на 60-65%. Показатель времени начала лизиса (T) уменьшался на 10-15% в сравнении с таковыми перед операцией ($p < 0,05$).

В параметрах коагулограммы было выявлено только уменьшение ($p < 0,05$) АЧТВ на 10-15%. Концентрация фибриногена и продуктов паракоагуляции, уровень ПТИ и функциональной активности АТ III в плазме женщин достоверно не претерпели существенных изменений и соответствовали аналогичным значениям на I этапе исследования ($p > 0,05$).

В конце операции (III этап) наблюдали достоверное снижение ($p < 0,05$) количества тромбоцитов в периферической крови родильниц до $180 \pm 8,1$ г/л, что было ниже исходного уровня на 15-20%.

При анализе функциональной активности тромбоцитов было отмечено дальнейшее нарастание интенсивности агрегации тромбоцитов (Ar) на 35-40% от исходного значения ($p < 0,05$). При этом ретрактивная способность тромбоцитов снижалась в сравнении с предыдущим этапом исследования и соответствовала исходному уровню перед операцией.

В коагуляционном звене системы гемостаза регистрировали (III – этап исследования) ускорение времени реакции (r) на 20-25 %, уменьшение константы тромбина (k) 35-40% и константы свертывания крови (t) на 75-80%. Показатель тромбиновой активности (Kk) был выше исходного значения на 40-45% ($p < 0,05$).

По показателям ретракции-лизиса (F) значительно увеличивалась общая фибринолитическая активность на 100-105% ($p < 0,01$), на фоне уменьшения времени начала лизиса (T) на 15-20% ($p < 0,05$).

В параметрах коагулограммы наблюдали уменьшение АЧТВ на 15-20% ($p < 0,05$). При этом на 15-20% был ниже исходного уровень ПТИ ($p < 0,05$). Кроме того, снижалась на 15-20% функциональная активность основного антикоагулянта крови АТ III ($p < 0,05$), что сопровождалось нарастанием концентрации в крови женщин РКМФ и ПДФФ в 2 раза ($p < 0,005$).

У двух пациенток в конце операции кесарева сечения в коагуляционном звене системы гемостаза были зафиксированы признаки развития изокоагуляции и коагулопатии, выраженной тромбоцитопении и гипоагрегации тромбоцитов, существенное снижение показателей плазменного гемостаза. Кроме того, повышенное потребление плазменных факторов свертывания крови сочеталось с прогрессирующим истощением антикоагулянтного потенциала крови, увеличением интенсивности фибринолиза и концентрации продуктов паракоагуляции.

Клинический пример №1.

Больная П., 34 лет, история родов № 354, жительница г.Томска поступила в родильное отделение акушерской клиники СГМУ 03.07.98 г.

Данная беременность четвертая, в анамнезе два искусственных аборта и одни оперативные роды в 1994 году. Гинекологический и общий анамнез без особенностей. Жалоб не предъявляет.

Объективно: состояние удовлетворительное. В сознании, адекватна. Кожные покровы бледно-розовые. Язык влажный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. АД=130/90 мм рт.ст. Живот мягкий, матка соответствует доношенному сроку беременности. Отеков нет. По лабораторным данным: гемоглобин 110 г/л, эритроциты 3,0 Т/л, лейкоциты 6,8 Г/л, СОЭ 26 мм/ч. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи в пределах нормы. Данные исходной гемостазиограммы и коагулограммы отражены на рис. 2 и в табл.6.

По УЗИ органов брюшной полости и ЭКГ в пределах возрастной нормы. По данным кардиотокографического (КТГ) исследования плода – состояние удовлетворительное, базальный ритм 146 ударов/мин, нестрессовый тест реактивный.

Диагноз: Беременность 39-40 недель, головное предлежание, рубец на матке после предыдущей операции кесарева сечения.

08.07.98г. в связи с несостоятельностью рубца на матке произведено кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Обезболивание: комбинированная кетаминовая анестезия с интубацией и ИВЛ. На 8 минуте после начала операции извлечена доношенная девочка с массой тела 3400 г, длиной 54 см., с оценкой по шкале Апгар – 7-8 балл, на 1-ой и 5-ой минутах соответственно. Операция прошла без осложнений, интраоперационная кровопотеря 580 мл. Интраоперационная инфузионная терапия 1200 мл кристаллоидных растворов. Время операции 50 мин.

При проведении гемостазиологического обследования (результаты зафиксированы так же на рис.2 и табл.6.) после окончания операции в тромбоцитарном звене гемостаза отмечается уменьшение количества тромбоцитов до 174 г/л, снижение их агрегационной активности, сдвиг коагуляционного гемостаза в сторону значительного удлинения I и II фаз свертывания крови, при дальнейшем

ускорении интенсивности тромбообразования, нарушением структурных свойств сгустка, резкое повышение активности фибринолиза по показателю ретракции-лизиса (F) до 42,0%. Уменьшением активности АТ III до 68%. Концентрация продуктов паракоагуляции составляла РКМФ 14 мкг/мл, ПДФФ – 16 мкг/мл.

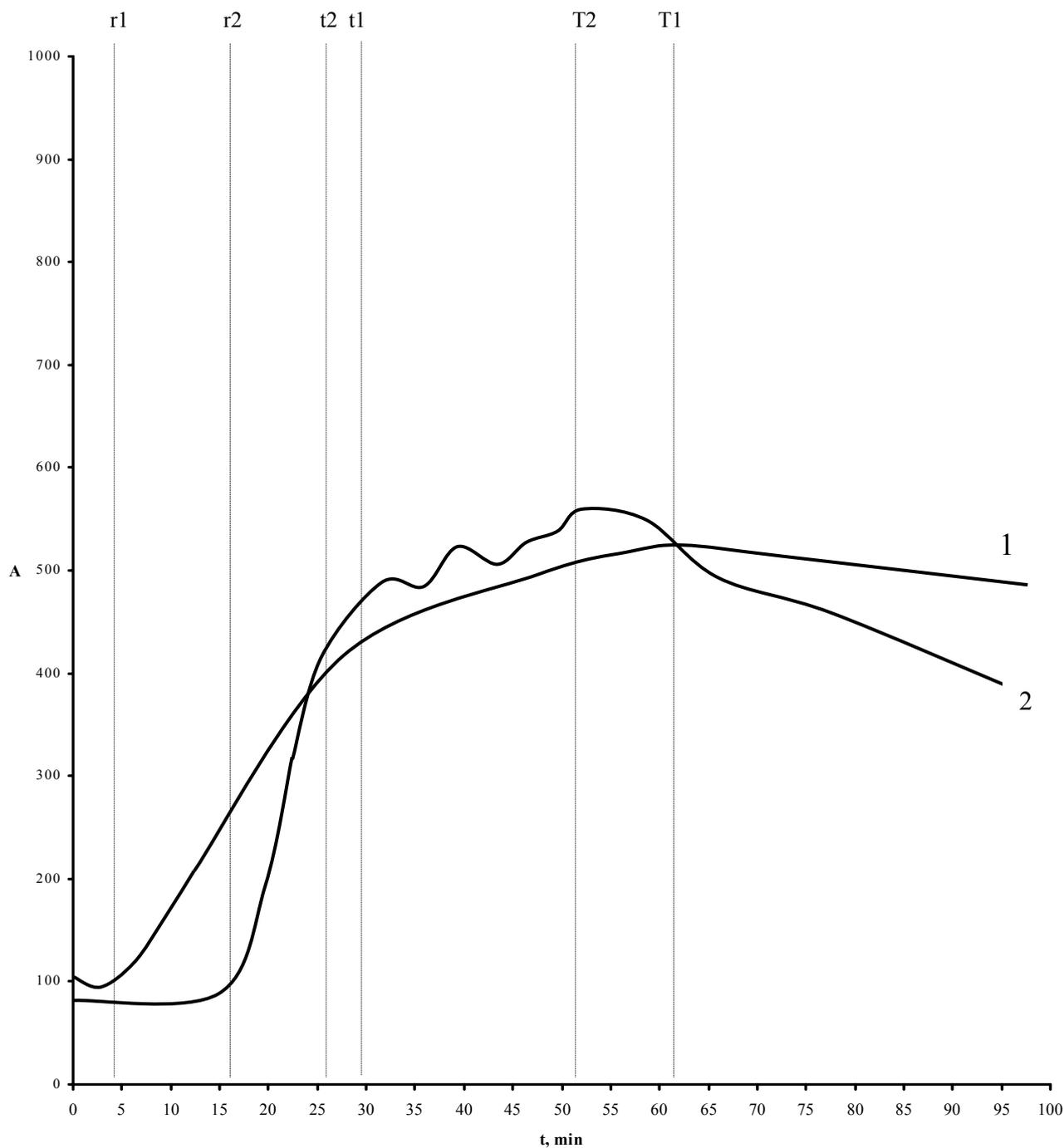


Рис. 2. Гемостазиограммы больной П., исходные перед операцией (1) 08.07.98 и после операции кесарева сечения (2)

Показатели состояния системы гемостаза больной П., исходные перед операцией 08.07.98 и после операции кесарева сечения

Показатели	Исходное	После операции
Гемостазиограмма		
Ar, отн. ед.	-5	-2
AM, отн. ед.	486	517
г, мин	4,8	15,6
к, мин	4,4	3,1
t, мин	28,3	26,7
Kk, отн. ед.	24,8	32,2
T, мин	62,8	52,6
F, %	12,1	42,0
Коагулограмма		
Количество тромбоцитов, г/л	196	174
АЧТВ, сек	32,6	46,8
ПТИ, %	105,3	86,5
Общий фибриноген, г/л	4,5	3,5
АТ III, %	92	68
РКМФ, мкг/мл	4,5	14,0
ПДФФ, мкг/мл	5,0	16,0

Клинический пример №2.

Больная А., 35 лет, история родов № 465, жительница г.Томска поступила в родильное отделение акушерской клиники СГМУ 29.09.99 г., с признаками начинающихся родов. Данная беременность вторая, в анамнезе аппендэктомия в 1992 году, сальпингэктомия в 1997 году, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбриона (ПЭ) в 1999 г. Общий анамнез без особенностей. Жалобы на подтекание околоплодных вод, умеренные боли внизу живота.

Объективно: состояние удовлетворительное. В сознании, адекватна. Кожные покровы бледно-розовые, пастозные. Язык влажный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритмичные. АД=140/90 мм рт.ст. Живот мягкий, матка соответствует доношенному сроку беременности. Отеков нет. По лабораторным данным: гемоглобин 110 г/л, эритроциты 3,2 Т/л, лейкоциты 6,2 Г/л, СОЭ 24 мм/ч. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи в пределах нормы. Данные исходной гемостазиограммы и коагулограммы отражены на рис. 3 и в табл.7. УЗИ органов брюшной полости и ЭКГ в пределах возрастной нормы. По данным КТГ плода – состояние удовлетворительное, базальный ритм 158 ударов/мин, нестрессовый тест реактивный.

Диагноз: Беременность 40 недель, головное предлежание, дородовое излитие околоплодных вод, состояние после ЭКО и ПЭ, первородящая позднего возраста.

29.09.99г. произведено кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Обезболивание: комбинированная кетаминовая анестезия с интубацией и ИВЛ. На 7 минуте после начала операции извлечена доношенная девочка с массой тела 3230 г, длиной 52 см., с оценкой по шкале Апгар – 6-7 балл, на 1-ой и 5-ой минутах соответственно. Операция прошла без осложнений, интраоперационная кровопотеря 600 мл. Интраоперационная инфузионная терапия 1200 мл кристаллоидных растворов. Время операции 55 мин.

Результаты гемостазиологического обследования после операции кесарева сечения зафиксированы так же на рис.3 и табл.7.

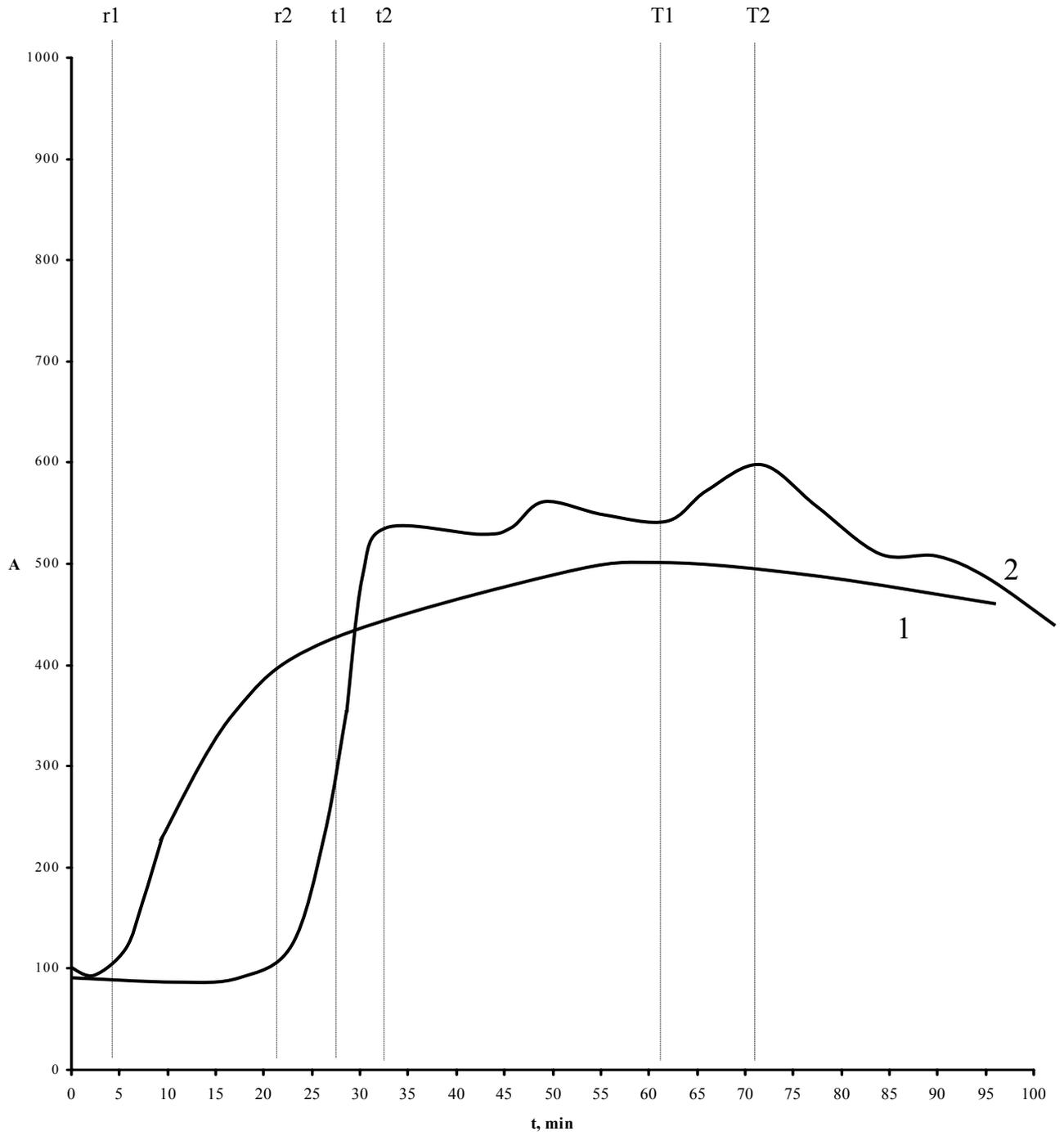


Рис. 3. Гемостазиограммы больной А., исходные перед операцией 29.09.99 (1) и после операции кесарева сечения (2)

Показатели состояния системы гемостаза больной А., исходные перед операцией 29.09.99 и после операции кесарева сечения

Показатели	Исходное	После операции
Гемостазиограмма		
Ar, отн. ед.	-6	-4
AM, отн. ед.	496	565
r, мин	4,2	21,0
k, мин	4,0	3,1
t, мин	28,9	33,6
Kk, отн. ед.	26,2	35,6
T, мин	60,4	70,5
F, %	11,8	37,2
Коагулограмма		
Количество тромбоцитов, г/л	212	186
АЧТВ, сек	33,4	52,6
ПТИ, %	108,5	92,5
Общий фибриноген, г/л	4,5	5,5
АТ III, %	96	72
РКМФ, мкг/мл	5,0	14,0
ПДФФ, мкг/мл	5,5	18,0

Регистрировали умеренное снижение количества и спонтанной агрегационной активности тромбоцитов, на фоне значительного нарастания их ретрактивной способности. Сдвиг коагуляционного гемостаза в сторону изокоагуля-

ции с резким повышением активности фибринолиза по показателю ретракции-лизиса ($F=37,2\%$) и увеличением концентрации продуктов внутрисосудистого свертывания крови.

С учетом полученных результатов, этим пациенткам в раннем послеоперационном периоде проводилась стимуляция сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (дицинон, этамзилат, аскорбиновая кислота и др.), корригирующая терапия свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза с применением донорской СЗП (до 10 мл/кг) и ингибиторов протеолиза (контрикал в дозе 80.000-100.000 ЕД), интенсивная терапия направленная на нормализацию функций обменных процессов [25, 43, 66, 79, 91, 113]. Лечение проводилось под контролем гемостазиологических параметров. После купирования коагулопатии потребления в раннем послеоперационном периоде у этих пациенток сохранялись остаточные проявления гиперактивности системы гемостаза. На 9 сутки после операции женщины выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

При дальнейшем гемостазиологическом исследовании на первые сутки (IV этап) после операции у рожениц этой группы (абдоминальное родоразрешение проведенное в условиях комбинированной кетаминовой анестезии) наблюдали дальнейшее увеличение интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов (на 15-20%) при усилении их ретрактивной способности в среднем на 20-25% ($p<0,05$).

При анализе коагуляционного звена гемостаза на IV этапе исследования фиксировали дальнейшее увеличение гиперкоагуляционного сдвига. Так, по показателям гемостазиограммы отмечали укорочение времени реакции (r) на 75-80% в сравнении с аналогичным значением перед абдоминальным родоразрешением ($p<0,01$). Изменения показателей гемостазиограммы, (k), (t), (Kk), (F) и (T) из-за возрастания величин стандартного отклонения не являлись статистически достоверными ($p>0,05$).

В показателях расширенной коагулограммы у рожениц на первые сутки послеоперационного течения (IV этап) концентрация общего фибриногена была значительно увеличена на 45-50% ($p<0,05$). Показатели АЧТВ и ПТИ имели тен-

денцию к гиперкоагуляции, что не являлось статистически достоверным ($p > 0,05$).

Первые сутки послеоперационного периода в показателях антитромботической системы гемостаза характеризовались снижением антикоагулянтной активности крови, о чем свидетельствовало существенное снижение функциональной активности АТ III на 50-55% от исходного уровня ($p < 0,05$).

По сравнению с предыдущим этапом исследования отмечалась некоторая тенденция к уменьшению концентрации маркеров внутрисосудистой коагуляции. Так, на первые сутки послеоперационного периода в крови женщин уровень РКМФ составлял в среднем $8,12 \pm 0,64$ мкг/мл, ПДФФ – $9,89 \pm 1,36$ мкг/мл (в конце операции $9,34 \pm 0,67$ мкг/мл и $12,07 \pm 1,41$ мкг/мл соответственно, $p > 0,05$), что однако было выше исходных значений перед операцией на 80-85% и 65-70%, соответственно ($p < 0,01$).

Наличие признаков выраженной гиперагрегации тромбоцитов, тромбиногена и фибринообразования у этой группы женщин на фоне проводимой традиционной инфузионной терапии являлось обоснованием применения с профилактической и лечебной целью противотромботической (фраксипарин 75-100 ICU/кг в сутки) и антиагрегантной терапии (курантил 150-200 мг/сутки) на фоне заместительной терапии донорской свежезамороженной плазмой. Указанную терапию, мы проводили, руководствуясь работами исследователей [28, 44, 51, 55, 81, 86, 91, 100, 110].

На четвертые сутки (V этап) послеоперационного периода показатель интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов составлял ($Ar = -6,8 \pm 0,28$ отн.ед.), что было ниже на 20-25%, чем перед абдоминальным родоразрешением, а показатель их ретрактивной способности ($AM = 586 \pm 15,3$ отн.ед.) превышал исходные значения на 15-20% ($p < 0,05$).

В состоянии коагуляционного компонента гемостаза по сравнению с первыми сутками послеоперационного периода наблюдалась некоторая общая тенденция к уменьшению гиперкоагуляционного сдвига, причем большинство показателей интегральных гемостазиограмм и коагулограмм на четвертые сутки

после кесарева сечения существенно не отличались от аналогичных значений перед операцией ($p > 0,05$).

Повышалась активность фибринолитической системы (показатель спонтанного лизиса (F) был выше исходного на 35-40% при уменьшении времени начала лизиса (T) на 15-20% ($p < 0,05$)).

К седьмым суткам послеоперационного периода (VI этап) количество тромбоцитов соответствует исходному уровню перед операцией, а интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов не отличалась от таковой у здоровых небеременных женщин.

На седьмые сутки послеоперационного периода наблюдали и нормализацию коагуляционного звена системы гемостаза, что характеризовалось достоверным ($p < 0,05$) увеличением времени реакции (r) на 20-25% и константы тромбина (k) на 10-15%.

Фибринолитическая активность, по показателю ретракции-лизиса (F) составляла $14,9 \pm 0,89\%$, что было выше на 30-35% от исходного показателя перед операцией ($p < 0,05$).

В коагулограмме отмечали снижение количества общего фибриногена на 35-40%, увеличение АЧТВ на 10-15% в сравнении с аналогичными значениями перед операцией ($p < 0,05$). Кроме того, концентрация маркеров паракоагуляции (РКМФ= $3,45 \pm 0,39$ мкг/мл и ПДФФ= $3,76 \pm 0,47$ мкг/мл) снижалась до уровня исходных значений перед операцией. Однако функциональная активность АТ III не превышала $82,1 \pm 5,4\%$, что было ниже исходного уровня перед операцией на 15-20% ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании полученных данных, можно заключить, что характер изменений функционального состояния гемостаза в процессе абдоминального родоразрешения протекает с выраженным прогрессирующим гиперкоагуляцией. Расстройства системы гемостаза характеризовались нарастанием равновеликих и разнонаправленных сдвигов как в тромбоцитарном, так и в коагуляционном его звеньях. Кроме того, в 10% случаев у женщин после операции кесарева сечения, выполненного в условиях применения комбинированной ке-

таминовой анестезии, были выявлены признаки чрезмерной активации и потребления компонентов свертывания крови и их ингибиторов, что характерно для подострой формы ДВС–синдрома.

Выраженная гиперактивность системы гемостаза наблюдалась и в раннем послеоперационном периоде (до четвертых суток после операции), что требовало проведения корригирующей терапии с применением антиагрегантов и противотромботических препаратов.

Следовательно, комбинированная кетаминовая анестезия значительно повышает риск развития геморрагических и тромбофилических осложнений, как во время операции кесарева сечения, так и в раннем послеоперационном периоде.

3.2.3. Динамика показателей тромбоцитарного, прокоагулянтного звеньев гемостаза и фибринолиза у рожениц и родильниц в условиях применения длительной эпидуральной анестезии

Динамика показателей гемостаза у рожениц и родильниц во время и после операции кесарева сечения в условиях применения длительной эпидуральной анестезии отражена в табл. 8.

При анализе основного структурного показателя сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза на этапе развития глубокого сенсорно-моторного эпидурального блока (II этап исследования) отмечали статистически незначимое ($p > 0,05$) уменьшение числа тромбоцитов в периферической крови до $198 \pm 8,4$ г/л (исходный уровень перед операцией - $216 \pm 7,8$ г/л).

Исследование динамики функционального состояния тромбоцитов показало, что на высоте развития регионарной анестезии (II этап) формировалось уменьшение функциональной активности тромбоцитов.

Так, регистрировали снижение агрегационной активности тромбоцитов, оцениваемой по интенсивности агрегации (Ag), на 25-20%, и их ректактильной способности, оцениваемой по фибринтромбоцитарной константе (AM) на 15-20% ($p < 0,05$).

К моменту формирования полного эпидурального блока (II этап) было зафиксировано и достоверное уменьшение ($p < 0,05$) коагуляционной активности крови, что характеризовалось удлинением времени реакции (r) на 45-50% и увеличением константы тромбина (k) на 30-35%, снижением показателя активности тромбина (Kk) на 35-40%.

При этом общая фибринолитическая активность не претерпела значительных изменений от исходного уровня перед операцией (наблюдали лишь тенденцию к повышению показателя ретракции-лизиса – F , $p > 0,05$).

Данные коагулограммы характеризуются аналогичным гипокоагуляционным сдвигом, достоверно было увеличено АЧТВ на 20-25% ($p < 0,01$). Протромбиновый индекс, характеризующий II фазу свертывания крови (образование тромбина) был ниже исходного уровня на 15-20%, а концентрация общего фибриногена уменьшалась на 35-40% ($p < 0,05$). Кроме того, к моменту развития регионарного сенсорного и моторного блока выявили нарастание на 10-15% функциональной активности АТ III ($p < 0,05$). Со стороны показателей уровня продуктов паракоагуляции в крови женщин на II этапе исследования не происходило достоверно значимых изменений.

Следовательно, формирование регионарного сенсорного и моторного блока при эпидуральной анестезии сопровождается определенным корригирующим влиянием на функциональный гиперкоагуляционный сдвиг в первичном сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях системы гемостаза с увеличением антикоагулянтной активности крови.

В конце абдоминального родоразрешения (III этап) в сравнении с I этапом исследования у женщин регистрировали достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества тромбоцитов на 15-20%. Агрегационная активность тромбоцитов и их ретрактивная способность были ниже на 5-10% от исходных значений, что было статистически незначимо ($p > 0,05$).

В коагуляционном компоненте гемостаза в сравнении со II этапом исследования регистрировали усиление фаз свертывания крови, но при этом параметры интегральных гемостазиограмм статистически достоверно не отличались от

аналогичных исходных значений до операции. В ответ на повышение коагуляционной активности крови достоверно усиливалась ($p < 0,05$) общая фибринолитическая активность по показателю ретракции – лизиса (F) на 40-45%, при уменьшении времени начала лизиса (T) на 15-20% .

В показателях расширенной коагулограммы было зафиксировано снижение уровня ПТИ на 25-30% ($p < 0,05$). Изменения других показателей коагулограммы по сравнению с исходными значениями статистически не достоверны, однако направленность изменений указывала на этапное усиление коагуляционной активности крови.

Со стороны антикоагулянтного звена гемостаза на этом этапе исследования (в конце операции) регистрировалось уменьшение функциональной активности АТ III до $92,1 \pm 6,7\%$ в сравнении с соответствующим показателем на II этапе исследования ($109,4 \pm 5,3\%$, $p < 0,05$), что статистически достоверно не отличалось ($p > 0,05$) от аналогичного значения до операции. При этом сохранялась тенденция ($p > 0,05$) к нарастанию концентрации в плазме женщин маркеров внутрисосудистой коагуляции (РКМФ с $5,46$ мкг/мл в начале операции до $6,31$ мкг/мл в конце кесарева сечения и ПДФФ с $6,04$ мкг/мл до $6,75$ мкг/мл соответственно).

Полученные результаты свидетельствует о том, что абдоминальное родоразрешение проведенное в условиях применения длительной эпидуральной блокады не сопровождается существенной активацией процесса внутрисосудистого свертывания крови.

Первые сутки послеоперационного периода (IV этап исследования) характеризовались умеренным усилением функциональной активности тромбоцитов и повышением коагуляционного потенциала крови, но при этом параметры интегральных гемостазиограмм и коагулограмм статистически достоверно не отличались от соответствующих исходных значений перед операцией ($p > 0,05$).

Вместе с тем, на первые сутки послеоперационного периода наблюдали дальнейшее усиление активности общего фибринолиза (увеличение показателя

ретракции-лизиса (F) на 65-70%, уменьшение времени начала лизиса (T) на 20-25% в сравнении с аналогичными показателями перед операцией $p < 0,05$).

Активность основного антикоагулянта антитромбина III в раннем послеоперационном периоде (первые сутки) в крови родильниц составляла в среднем $83,2 \pm 5,5\%$, что было достоверно ниже на 10-15% от исходного уровня. Концентрации продуктов паракоагуляции (РКМФ и ПДФФ) в крови родильниц достоверно не изменялись и являлись схожими с аналогичными исходными показателями ($p > 0,05$).

На четвертые и седьмые сутки послеоперационного периода (VI и VII этапы исследования) большинство показателей гемокоагуляции не отличалось от таковых у здоровых небеременных женщин (группа контроля).

Анализ результатов исследования тромбоцитарного звена гемокоагуляции женщин после операции кесарева сечения, проведенной в условиях эпидуральной анестезии, показал, что содержание тромбоцитов в периферической крови пациенток восстанавливалась до исходного уровня лишь к седьмым суткам послеоперационного периода. При этом статистически значимое снижение агрегационной активности тромбоцитов на 25-30% от исходных значений перед операцией ($p < 0,05$) регистрировалось уже к четвертым суткам после операции. Достоверного изменения ретрактивной способности тромбоцитов на этих этапах исследования не отмечалось.

Четвертые и седьмые сутки послеоперационного течения характеризовались и нормализацией коагуляционного звена системы гемостаза (достоверным ($p < 0,01$) увеличением времени реакции (r), константы тромбина (k) и константы свертывания крови (t) на 40-45 %, на 25-30% и на 30-35% соответственно)

Наблюдали этапное снижение фибринолитической активности, при этом показатель спонтанного лизиса (F) был выше исходного на 25-30%, а время начала лизиса (T) короче аналогичного показателя на 10-15% ($p < 0,05$). Параметры плазменного гемостаза, характеризующие суммарную активность факторов свертывания, - АЧТВ, ПТИ и концентрация фибриногена находились так же в пределах гемостатической нормы (соответствовали таковым у здоровых небере-

менных женщин). К исходу четвертых суток послеоперационного периода (V этап исследования) функциональная активность АТ III повышалась до уровня таковой перед операцией.

При анализе коагулограмм, полученных у родильниц на четвертые и седьмые сутки после абдоминального родоразрешения, выполненного в условиях длительной эпидуральной анестезии, была отмечена положительная динамика показателей, отражающих процесс внутрисосудистой коагуляции. Так, концентрация РКМФ составляющая на IV этапе исследования $5,21 \pm 0,58$ мкг/мл, уже к четвертым суткам после операции снизилась до $3,75 \pm 0,43$ мкг/мл ($p < 0,05$), на седьмые сутки величина данного показателя составила $2,82 \pm 0,55$ мкг/мл ($p < 0,05$). Сходные результаты получены при тестировании ПДФФ, уровень которых в послеоперационном периоде уменьшился с $5,94 \pm 0,87$ мкг/мл до $2,41 \pm 0,39$ мкг/мл ($p < 0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что эпидуральная анестезия, применяемая с целью анестезиологической защиты при кесаревом сечении и купирования болевого синдрома после операции, препятствует прогрессированию процесса активации внутрисосудистой гемокоагуляции и способствует снижению общего коагуляционного потенциала крови у рожениц и родильниц. Следовательно, применение этого вида обезболивания беременным, роженицам и родильницам существенно снижает риск развития тромбгеморрагических осложнений и на фоне проведения традиционной инфузионной терапии не требует дополнительного назначения противотромботических препаратов.

.....
 3.2.4. Сравнительная характеристика влияния кетаминовой и

 эпидуральной анестезии на систему гемостаза рожениц и родильниц
 при абдоминальном родоразрешении

С целью выяснения уровня воздействия на систему гемостаза рожениц и родильниц кетаминовой и эпидуральной анестезии проведена сравнительная оценка параметров интегральных гемостазиограмм и расширенных коагуло-

грамм, полученных в процессе абдоминального родоразрешения и в раннем послеоперационном периоде.

Анализ исходного статуса (I этап исследования) системы гемостаза при оценке параметров интегральных гемостазиограмм и расширенных коагулограмм не выявил статистических различий между подгруппами основной группы ($p > 0,05$). При этом у всех женщин основной группы перед абдоминальным родоразрешением имело место более выраженное изменение показателей, определяющих состояние коагуляционного звена гемостаза по сравнению с контрольной группой беременных. Полученные результаты исходного статуса системы гемостаза в группах женщин перед абдоминальным родоразрешением уже были представлены в табл. 4.

Так, у пациенток в подгруппе женщин, где кесарево сечение было проведено в условиях комбинированной кетаминовой анестезии, наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) укорочение времени реакции (r) в среднем на 20,4%, повышение показателя активности тромбина (Kk) на 25,7% и уменьшение константы тромбина (k) на 22,5%. Аналогичные изменения наблюдались и у женщин второй подгруппы основной группы (где была применена эпидуральная анестезия): уменьшение времени реакции (r) на 17,7% и константы тромбина (k) на 16,6%, увеличение показателя активности тромбина (Kk) на 21,8%.

По показателям коагулограммы у женщин основной группы, в отличие от беременных контрольной группы регистрировали и более значительную интенсификацию процессов внутрисосудистой коагуляции. Уровень концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина и продуктов деградации фибриногена/фибрина был выше (РКМФ - в I подгруппе на 57,0%, во II подгруппе на 74,4% ($p < 0,05$); ПДФФ - в I подгруппе на 89,6%, во II на 84,1% ($p < 0,01$)).

Как показали приведенные выше данные, изменения хронометрических и структурных показателей системы гемостаза у обследованных женщин были неоднородны и определялись этапом родоразрешения и сроком послеродового периода. Кроме того, существенное воздействие на расстройства гемостаза в про-

цессе операции оказывал вид применяемого анестезиологического пособия, и это влияние проявлялось уже на начальных этапах операции.

Отмечено, что параметры гемостаза на II этапе исследования у пациенток, где кесарево сечение было проведено в условиях комбинированной кетаминовой анестезии, характеризуются более значительным функциональным гиперкоагуляционным сдвигом по сравнению с аналогичным этапом исследования в группе сравнения. А в группе женщин, где была использована эпидуральная анестезия, наоборот регистрировали умеренное снижение коагуляционного потенциала крови. Полученные данные гемостазиограмм и коагулограмм обеих обследованных групп на II этапе исследования наглядно отражены в таб. 9.

У женщин на этапе вводного кетаминового наркоза отмечали, прежде всего, нарастание функциональной активности тромбоцитов (показатель интенсивности спонтанной агрегации (Ar) ниже на 13,3%, чем в контроле, $p < 0,05$). Фиксировали значительное укорочение времени реакции (r) на 52,9%, уменьшение константы тромбина (k) на 41,9% и повышение показателя тромбиновой активности (Kk) на 40,2% по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля ($p < 0,05$).

В коагулограмме достоверное ($p < 0,05$) отличие отмечали лишь по показателю АЧТВ (короче на 13,2%, чем в контроле). Между тем, кетаминовая анестезия индуцирует усиление фибринолитической активности крови (повышение показателя ретракции-лизиса на 72,5% ($p < 0,005$), при уменьшении времени начала лизиса на 9,1% ($p = 0,05$)).

У женщин второй подгруппы на этапе формирования регионарного блока (II этап) в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза отмечали снижение ретрактивной способности тромбоцитов на 15,7% и спонтанной агрегационной активности тромбоцитов на 36,3% по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что можно расценить как состояние умеренной гипоагрегации.

Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза у женщин контрольной и основных групп на II этапе исследования, $M \pm m, p$.

Показатели	Контрольная группа (n = 14)	I основная группа (n = 20)	II основная группа (n = 22)
Гемостазиограмма			
Ar, отн. ед.	$-6,0 \pm 0,27$	$-6,8 \pm 0,31$ <0,05	$-4,4 \pm 0,26$ <0,05
AM, отн. ед.	$536 \pm 21,4$	$574 \pm 18,1$ >0,05	$416 \pm 15,5$ <0,01
r, мин	$5,2 \pm 0,35$	$3,4 \pm 0,21$ <0,05	$6,7 \pm 0,42$ <0,05
k, мин	$4,4 \pm 0,31$	$3,1 \pm 0,26$ <0,05	$5,6 \pm 0,38$ <0,05
t, мин	$31,4 \pm 2,17$	$25,6 \pm 1,97$ >0,05	$31,3 \pm 2,37$ >0,05
Kk, отн. ед.	$23,6 \pm 0,71$	$33,1 \pm 2,17$ <0,005	$18,3 \pm 1,06$ <0,05
T, мин	$59,8 \pm 1,41$	$54,8 \pm 1,36$ =0,05	$56,3 \pm 1,36$ >0,05
F, %	$10,2 \pm 0,86$	$17,6 \pm 1,33$ <0,05	$13,8 \pm 0,79$ >0,05
Коагулограмма			
Количество тромбоцитов, г/л	$219 \pm 12,4$	$211 \pm 6,8$ >0,05	$198 \pm 8,4$ >0,05
АЧТВ, сек	$34,1 \pm 2,78$	$30,1 \pm 0,61$ <0,05	$42,8 \pm 1,05$ <0,05
ПТИ, %	$104,3 \pm 7,4$	$108,7 \pm 5,45$ >0,05	$90,5 \pm 5,22$ <0,05
Общий фибриноген, г/л	$4,45 \pm 0,31$	$4,56 \pm 0,28$ >0,05	$3,32 \pm 0,25$ <0,05
АТ III, %	$94,8 \pm 4,3$	$92,6 \pm 8,3$ >0,05	$109,4 \pm 5,3$ <0,05
РКМФ, мкг/мл	$4,41 \pm 1,22$	$5,71 \pm 1,05$ >0,05	$5,46 \pm 1,02$ >0,05
ПДФФ, мкг/мл	$3,89 \pm 0,67$	$6,12 \pm 0,79$ >0,05	$6,04 \pm 0,56$ >0,05

Развитие структурной и хронометрической гипокоагуляции наблюдали и в коагуляционном звене гемостаза (показатели времени реакции (r) и константы тромбина (k) были увеличены по сравнению с аналогичными значениями в группе контроля на 28,8% и на 27,2% соответственно, показатель активности тромбина (Kk) был снижен на 28,9% ($p < 0,05$)). В коагулограмме регистрировали достоверное ($p < 0,05$) удлинение АЧТВ на 25,5%, уменьшение уровня ПТИ и концентрации фибриногена на 15,2% и на 34,0% соответственно. Кроме того, нами было зафиксировано достоверное усиление функциональной активности АТ III на 15,4%, по сравнению с аналогичным показателем в контроле ($p < 0,05$). Суммарная литическая активность крови в условиях применения эпидуральной анестезии не отличалась от таковой в контрольной группе.

На III этапе исследования наиболее существенные изменения функционального состояния системы гемостаза в сравнении с группой контроля были зафиксированы у женщин, у которых с целью анестезиологического обеспечения была применена комбинированная кетаминная анестезия. Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза у женщин контрольной и основных групп на III этапе исследования представлены в табл. 10.

Интенсивность спонтанной агрегационной активности тромбоцитов у женщин в первой подгруппе основной группы была достоверно ($p < 0,05$) выше в среднем на 18,4%, чем в группе беременных, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Так же был более выражен гиперкоагуляционный сдвиг, что проявлялось значительным укорочением времени реакции (r) на 25,0%, уменьшением константы тромбина (k) на 27,5% и константы свертывания крови (t) на 42,6% в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

По показателям коагулограммы отмечалась сравнительно меньшая функциональная активность антитромбина III на 14,6% ($p < 0,05$) и значительно более высокий уровень концентрации в плазме маркеров внутрисосудистой коагуляции – РФМК на 73,6% и ПДФФ на 90,6% ($p < 0,005$).

Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза у женщин контрольной и основных групп на III этапе исследования, $M \pm m, p$.

Показатели	Контрольная группа (n = 14)	I основная группа (n = 20)	II основная группа (n = 22)
Гемостазиограмма			
Ar, отн. ед.	$-6,5 \pm 0,34$	$-7,7 \pm 0,27$ <0,05	$-5,2 \pm 0,35$ <0,05
AM, отн. ед.	$524 \pm 15,6$	$497 \pm 12,9$ >0,05	$463 \pm 12,3$ <0,01
r, мин	$4,5 \pm 0,36$	$3,6 \pm 0,30$ <0,05	$5,0 \pm 0,26$ >0,05
k, мин	$3,7 \pm 0,21$	$2,9 \pm 0,31$ <0,05	$4,1 \pm 0,30$ >0,05
t, мин	$22,4 \pm 3,01$	$15,7 \pm 2,63$ <0,05	$24,3 \pm 1,65$ >0,05
Kk, отн. ед.	$28,5 \pm 0,54$	$36,8 \pm 1,79$ <0,05	$26,4 \pm 1,29$ >0,05
T, мин	$55,4 \pm 2,19$	$52,4 \pm 2,58$ >0,05	$52,0 \pm 1,26$ >0,05
F, %	$15,0 \pm 1,33$	$22,0 \pm 1,38$ <0,05	$17,1 \pm 0,94$ >0,05
Коагулограмма			
Количество тромбоцитов, г/л	$190 \pm 8,7$	$180 \pm 8,1$ >0,05	$186 \pm 11,5$ >0,05
АЧТВ, сек	$32,3 \pm 1,91$	$29,6 \pm 0,53$ >0,05	$36,1 \pm 1,57$ >0,05
ПТИ, %	$98,6 \pm 6,1$	$90,8 \pm 6,72$ >0,05	$88,1 \pm 3,63$ >0,05
Общий фибриноген, г/л	$4,16 \pm 0,29$	$4,38 \pm 0,44$ >0,05	$3,94 \pm 0,30$ >0,05
АТ III, %	$92,5 \pm 8,7$	$80,7 \pm 6,6$ <0,05	$92,1 \pm 6,7$ >0,05
РКМФ, мкг/мл	$5,38 \pm 1,65$	$9,34 \pm 0,67$ <0,005	$6,31 \pm 0,56$ >0,05
ПДФФ, мкг/мл	$6,33 \pm 0,91$	$12,07 \pm 1,41$ <0,005	$6,75 \pm 0,61$ >0,05

Между тем, сохранялась высокая общая фибринолитическая активность (по показателю ретракции-лизиса (F) на 46,6%, чем в контроле ($p < 0,05$)). Было установлено также, что расстройства в системе гемостаза в конце абдоминального родоразрешения при применении комбинированной кетаминовой анестезии сопровождались развитием подострой формы ДВС - синдрома с лабораторными признаками изокоагуляции и коагулопатии потребления

При сравнении показателей гемостаза женщин, перенесших кесарево сечение в условиях применения длительной эпидуральной анестезии с аналогичными параметрами здоровых родильниц (на III этапе исследования) установлено, что у этих пациенток имеет место изолированное изменение в первично сосудисто-тромбоцитарном звене гемокоагуляции. Анализ функциональной способности тромбоцитов у женщин, перенесших кесарево сечение в условиях применения эпидуральной анестезии, выявил снижение их ретрактивной способности на 13,1%, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Величина показателя интенсивности агрегации тромбоцитов (Ag) у этих женщин была достоверно ($p < 0,05$) выше на 25,0% этого показателя в контрольной группе, что свидетельствовало о снижении спонтанной агрегационной активности тромбоцитов.

При этом этапное усиление коагуляционной активности крови родильниц, перенесших кесарево сечение в условиях применения длительной эпидуральной анестезии, менее выражено, чем у родильниц родоразрешенных через естественные родовые пути, но достоверных различий между хронометрическими показателями коагуляционного звена этих групп женщин не было обнаружено. Не выявлено и статистически достоверных отличий уровня концентрации продуктов паракоагуляции (РКМФ и ПДФФ) и функциональной активности АТ III.

В первые сутки послеоперационного периода (IV этап исследования) при сравнительном анализе показателей гемокоагуляции у женщин, абдоминально родоразрешенных в условиях комбинированной кетаминовой анестезии, с аналогичными параметрами женщин в группе контроля имел место более выраженный гиперкоагуляционный функциональный сдвиг как в первично сосудисто-тромбоцитарном, так и в коагуляционном звеньях гемостаза (табл.11).

Величина ретрактивной способности тромбоцитов (АМ) была достоверно ($p < 0,05$) выше на 7,5% аналогичного показателя в контрольной группе. Также регистрировали и усиление интенсивности агрегационной активности тромбоцитов на 11,1% ($p < 0,05$). При анализе хронометрических показателей коагуляционного звена было выявлено значительное ускорение первой и второй фазы свертывания крови, о чем свидетельствовало достоверное ($p < 0,05$) уменьшение показателя времени реакции (r) гемостазиограммы на 68,0%, ускорение АЧТВ на 10,5%, увеличение концентрации фибриногена в плазме на 50,1%. Наряду с этим, происходит снижение суммарной антикоагулянтной активности плазмы (функциональная активность АТ III меньше на 30,7%, чем в контроле ($p < 0,005$)) и активности фибринолиза (показатель ретракции-лизиса был ниже в 2,3 раза, а время начала лизиса сгустка было длиннее на 25,0%, чем в контроле ($p < 0,01$)). Повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов с продуктами деградации фибриногена на 63,0% и на 81,4% соответственно подтверждает факт нарастания признаков патологической активации внутрисосудистого тромбообразования.

Достаточно интересными представляются данные, полученные при сравнительном статистическом анализе показателей системы гемокоагуляции женщин, которые в раннем послеоперационном периоде (IV этап исследования) получали эпидуральную аналгезию, с аналогичными параметрами в контрольной группе. При отсутствии достоверных различий параметров, характеризующих прокоагулянтный и антитромботический звенья гемостаза, был выявлен достоверно ($p < 0,05$) более низкий уровень функциональной активности тромбоцитов (интенсивность агрегации и их ретрактивная способность были ниже аналогичных показателей в контроле на 14,8 % и 11,5% соответственно), что, по-видимому, свидетельствовало о некотором уменьшении степени активности коагуляционного потенциала крови.

Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза у женщин контрольной и основных групп на IV этапе исследования, $M \pm m, p$.

Показатели	Контрольная группа (n = 14)	I основная группа (n = 20)	II основная группа (n = 22)
Гемостазиограмма			
Ar, отн. ед.	$-6,2 \pm 0,29$	$-6,9 \pm 0,35$ <0,05	$-5,4 \pm 0,28$ <0,05
AM, отн. ед.	$570 \pm 19,3$	$613 \pm 17,8$ <0,05	$511 \pm 13,1$ <0,05
r, мин	$4,2 \pm 0,23$	$2,5 \pm 0,34$ <0,01	$4,6 \pm 0,34$ <0,05
k, мин	$3,9 \pm 0,43$	$3,6 \pm 0,43$ >0,05	$4,0 \pm 0,36$ >0,05
t, мин	$23,1 \pm 2,14$	$22,7 \pm 4,42$ >0,05	$24,4 \pm 2,11$ >0,05
Kk, отн. ед.	$27,1 \pm 0,81$	$30,5 \pm 2,89$ >0,05	$26,8 \pm 1,72$ >0,05
T, мин	$51,6 \pm 1,09$	$64,5 \pm 3,18$ <0,01	$49,5 \pm 3,13$ >0,05
F, %	$22,4 \pm 1,12$	$9,5 \pm 1,29$ <0,001	$20,1 \pm 2,19$ >0,05
Коагулограмма			
Количество тромбоцитов, г/л	$192 \pm 9,4$	$194 \pm 12,6$ >0,05	$196 \pm 7,2$ >0,05
АЧТВ, сек	$34,7 \pm 0,84$	$31,4 \pm 0,52$ <0,05	$35,5 \pm 1,01$ >0,05
ПТИ, %	$103,2 \pm 5,33$	$107,1 \pm 5,11$ >0,05	$98,3 \pm 4,32$ >0,05
Общий фибриноген, г/л	$4,55 \pm 0,44$	$6,83 \pm 0,56$ <0,01	$5,11 \pm 0,21$ >0,05
АТ III, %	$80,3 \pm 6,4$	$61,4 \pm 9,3$ <0,005	$84,2 \pm 9,5$ >0,05
РКМФ, мкг/мл	$4,98 \pm 0,67$	$8,12 \pm 0,64$ <0,005	$5,21 \pm 0,58$ >0,05
ПДФФ, мкг/мл	$5,45 \pm 0,88$	$9,89 \pm 1,36$ <0,005	$5,94 \pm 0,87$ >0,05

На четвертые сутки (V этап) после операции сочетанные нарушения в первичном и вторичном звеньях гемостаза сохранялись только у обследованных женщин первой подгруппы основной группы, о чем свидетельствовал сохраняющийся более высокий уровень (в среднем на 23,6%) интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов, чем в контроле. При этом показатель, характеризующий ретрактильную способность тромбоцитов (AM) был выше аналогичного показателя в контрольной группе женщин на 18,6% ($p < 0,05$).

Гиперкоагуляционный сдвиг характеризовался более выраженным ускорением I и II свертывания крови (время реакции (r) и константа тромбина (k) были короче аналогичных значений в контроле на 10,6% и на 19,0% соответственно, $p < 0,05$). В коагулограмме концентрация фибриногена в крови женщин этой группы была достоверно выше на 33,3%, чем в контроле ($p < 0,05$). К этому периоду исследования относится также сохраняющаяся депрессия звена ингибиторов свертывания крови, что проявлялось снижением функциональной активности АТ III на 21,3% ($p < 0,01$). Оставался заметно повышенным уровень концентрации РКМФ в 2,5 раза и концентрации ПДФФ в 3 раза ($p < 0,005$).

На 7 сутки послеоперационного периода (VI этап) при статистическом анализе большинства параметров интегральных гемостазиограмм (r, t, Kk, T, F) и коагулограмм (количество тромбоцитов, общего фибриногена, ПТИ и АЧТВ) у женщин в обеих подгруппах основной группы не было выявлено достоверных отличий в сравнении с аналогичными показателями у женщин контрольной группы. Но полной нормализации функционального состояния системы гемостаза у женщин, которым кесарево сечение проводили в условиях комбинированной кетаминовой анестезии, не происходило. На это указывала достоверная разница в функциональной активности АТ III (ниже на 12,6%), концентрации РКМФ (выше в 2,3 раза) и ПДФФ (выше в 1,6 раза), чем в контроле ($p < 0,05$).

Сводная характеристика показателей гемостаза женщин основной и контрольной групп на V и VI этапах исследования представлена в табл.12 и 13.

Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза у женщин контрольной и основных групп на V этапе исследования, $M \pm m, p$.

Показатели	Контрольная группа (n = 14)	I основная группа (n = 20)	II основная группа (n = 22)
Гемостазиограмма			
Ar, отн. ед.	$-5,5 \pm 0,21$	$-6,8 \pm 0,28$ <0,05	$-4,2 \pm 0,31$ <0,05
AM, отн. ед.	$494 \pm 16,1$	$586 \pm 15,3$ <0,05	$474 \pm 14,2$ >0,05
r, мин	$5,2 \pm 0,26$	$4,7 \pm 0,25$ <0,05	$6,5 \pm 0,39$ <0,05
k, мин	$5,0 \pm 0,34$	$4,2 \pm 0,28$ <0,05	$5,2 \pm 0,34$ >0,05
t, мин	$32,4 \pm 2,22$	$30,6 \pm 2,47$ >0,05	$34,8 \pm 1,53$ >0,05
Kk, отн. ед.	$20,3 \pm 1,19$	$26,4 \pm 2,23$ <0,05	$19,4 \pm 1,34$ >0,05
T, мин	$52,1 \pm 1,29$	$52,1 \pm 2,49$ >0,05	$54,6 \pm 1,80$ >0,05
F, %	$19,1 \pm 1,44$	$15,2 \pm 1,25$ >0,05	$15,4 \pm 1,05$ >0,05
Коагулограмма			
Количество тромбоцитов, г/л	$198 \pm 7,2$	$191 \pm 7,6$ >0,05	$198 \pm 6,4$ >0,05
АЧТВ, сек	$37,5 \pm 0,61$	$35,2 \pm 0,63$ >0,05	$38,0 \pm 0,75$ >0,05
ПТИ, %	$96,4 \pm 4,18$	$102,3 \pm 4,48$ >0,05	$98,6 \pm 5,96$ >0,05
Общий фибриноген, г/л	$3,42 \pm 0,17$	$4,56 \pm 0,31$ <0,05	$3,56 \pm 0,44$ >0,05
АТ III, %	$84,1 \pm 7,5$	$69,3 \pm 11,2$ <0,01	$96,4 \pm 7,2$ >0,05
РКМФ, мкг/мл	$3,25 \pm 0,91$	$7,87 \pm 0,43$ <0,005	$3,75 \pm 0,40$ >0,05
ПДФФ, мкг/мл	$2,75 \pm 1,23$	$8,24 \pm 1,01$ <0,005	$5,13 \pm 0,54$ >0,05

Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза у женщин контрольной и основных групп на VI этапе исследования, $M \pm m, p$.

Показатели	Контрольная группа (n = 14)	I основная группа (n = 20)	II основная группа (n = 22)
Гемостазиограмма			
Ar, отн. Ед.	$4,5 \pm 0,18$	$-4,5 \pm 0,19$ >0,05	$-4,0 \pm 0,17$ <0,05
AM, отн. ед.	$469 \pm 14,5$	$512 \pm 17,7$ <0,05	$482 \pm 13,3$ >0,05
r, мин	$6,4 \pm 0,18$	$6,1 \pm 0,19$ >0,05	$6,6 \pm 0,36$ >0,05
k, мин	$5,6 \pm 0,27$	$5,0 \pm 0,30$ <0,05	$5,5 \pm 0,21$ >0,05
t, мин	$33,1 \pm 1,69$	$34,1 \pm 1,18$ >0,05	$36,7 \pm 1,14$ >0,05
Kk, отн. Ед.	$17,9 \pm 0,88$	$20,8 \pm 1,43$ >0,05	$18,1 \pm 0,95$ >0,05
T, мин	$55,0 \pm 1,13$	$53,0 \pm 1,48$ >0,05	$52,8 \pm 1,91$ >0,05
F, %	$14,0 \pm 0,75$	$14,8 \pm 0,89$ >0,05	$15,6 \pm 0,98$ >0,05
Коагулограмма			
Количество тромбоцитов, г/л	$194 \pm 9,1$	$195 \pm 5,2$ >0,05	$204 \pm 9,2$ >0,05
АЧТВ, сек	$41,6 \pm 0,56$	$38,6 \pm 0,45$ >0,05	$40,4 \pm 0,77$ >0,05
ПТИ, %	$95,8 \pm 5,31$	$99,8 \pm 3,45$ >0,05	$96,4 \pm 3,98$ >0,05
Общий фибриноген, г/л	$3,0 \pm 0,38$	$3,36 \pm 0,19$ >0,05	$3,18 \pm 0,25$ >0,05
АТ III, %	$92,5 \pm 5,6$	$82,1 \pm 5,4$ <0,05	$97,3 \pm 4,3$ >0,05
РКМФ, мкг/мл	$1,46 \pm 0,78$	$3,45 \pm 0,39$ <0,05	$2,82 \pm 0,55$ <0,05
ПДФФ, мкг/мл	$2,22 \pm 0,40$	$3,76 \pm 0,47$ <0,05	$2,41 \pm 0,39$ >0,05

Таким образом, анализ полученных результатов исследования свидетельствует о том, что самые выраженные изменения функционального состояния гемостаза отмечаются у женщин при применении комбинированной кетаминовой анестезии и характеризуются значительным усилением спонтанной агрегации тромбоцитов и их ретрактивной способности, более выраженным гиперкоагуляционным сдвигом в коагуляционном звене гемостаза на фоне существенного снижения антикоагулянтной активности крови.

При применении эпидуральной анестезии во время абдоминального родоразрешения показатели свертывания крови не выходят за критические пределы. Послеоперационный период в условиях регионарной аналгезии протекает с более ранним снижением коагуляционного потенциала крови, по сравнению с общим обезболиванием, сопровождается быстрым восстановлением баланса между про- и антикоагулянтными звеньями гемостаза, что приводило к положительной динамике клинического течения раннего послеродового периода.

3.3. Особенности клинического состояния новорожденных при абдоминальном родоразрешении в зависимости от вида анестезиологического обеспечения

Одним из критериев оценки метода обезболивания при кесаревом сечении является клиническое состояние новорожденных. Клиническая характеристика новорожденных включала в себя оценку по шкале Апгар, выставляемую через 1 мин и на 5 мин после рождения ребенка.

Средняя оценка всех новорожденных по шкале Апгар составила $7,72 \pm 0,15$ – $8,69 \pm 0,19$ баллов на 1-ой и 5-ой минуте соответственно.

У женщин в контрольной группе сравнения родились живые доношенные дети с оценкой по шкале Апгар $8,05 \pm 0,11$ – $8,89 \pm 0,24$ баллов на 1-ой и 5-ой минуте соответственно.

20 новорожденных в группе женщин, где кесарево сечение проводилось в условиях применения комбинированной кетаминовой анестезии, были извлечены с оценкой по шкале Апгар $7,18 \pm 0,23$ – $8,23 \pm 0,22$ баллов.

В группе женщин, где кесарево сечение было выполнено в условиях длительной эпидуральной анестезии 22 новорожденных были оценены по шкале Апгар в среднем $7,93 \pm 0,12$ – $8,96 \pm 0,11$ баллов, что достоверно ($p < 0,05$) было выше по сравнению с новорожденными родившимися от женщин, при применении комбинированной кетаминовой анестезии.

Однако следует отметить, что изменение оценки по шкале Апгар в большей степени зависело от исходного состояния матери и плода, техники его извлечения и характера акушерской патологии (показания к операции). Низкие оценки по шкале Апгар (7 баллов) отмечались чаще всего у незрелых новорожденных, при тазовом предлежании плода и центральном предлежании плаценты, а также у рожениц с сочетанными акушерскими показаниями к операции и при увеличении продолжительности времени извлечения плода после начала операции.

При всех равных условиях, более высокие оценки по шкале Апгар у новорожденных были получены при использовании эпидуральной анестезии. Дети, родившиеся в условиях применения комбинированной кетаминовой анестезии, даже при общем удовлетворительном состоянии отличались вялостью при рождении, у них дольше сохранялись явления гипотонии и гипорефлексии. Было отмечено, что ранний неонатальный период у этих детей сопровождался повышением нервно-рефлекторной возбудимости, тремором конечностей и двигательным беспокойством, увеличением частоты и интенсивности желтухи.

Таким образом, применение с целью анестезиологической защиты при кесаревом сечении длительной эпидуральной анестезии выгодно отличается от общего обезболивания, тем, что не несет дополнительного риска внутриутробной асфиксии плода. Наши данные согласуются с исследованиями других авторов, указывающих на более благоприятное влияние эпидуральной анестезии на перинатальные исходы у женщин не только с физиологическим течением беременности, но и у женщин с хронической гипоксией плода [4, 58, 72, 74, 126].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из особенностей современного акушерства является возрастание частоты операции кесарева сечения, существенно повышающей риск тромбгеморрагических осложнений [5, 59, 71, 77, 125, 216].

Согласно литературным данным, среди причин смертности на долю геморрагий и тромбозов приходится 30-40% всех летальных исходов в акушерстве [59, 85, 123, 209, 215].

Причины высокого риска развития этих осложнений на этапе абдоминального родоразрешения обусловлены специфическими изменениями в системе регуляции агрегатного состояния крови, индуцированными беременностью, на фоне которых хирургическое вмешательство и анестезия приводят к реализации тромбгеморрагических нарушений даже у соматически здоровых беременных, что естественно увеличивает частоту осложнений и смертность [11, 12, 78, 83, 92, 101, 114, 141, 177, 185, 212].

Чрезмерная нейровегетативная реакция организма женщины при проведении общего обезболивания, в ряде случаев, начинающаяся с момента интубации, нередко получает дальнейшее развитие в ближайшем послеоперационном периоде [78, 124, 198]. Установлено, что основными механизмами нарушения реологических свойств крови в условиях общей анестезии являются: иммобилизация больного, блокада “мышечной помпы” миорелаксантами, уменьшение венозного возврата в условиях ИВЛ и кардиодепрессивное действие общих анестетиков [2, 17, 41, 48, 74, 183, 217].

Сложными и не до конца решенными остаются вопросы выбора адекватного и в тоже время щадящего метода обезболивания, что приобретает особое значение при анестезиологическом обеспечении в акушерской практике. Отсутствие идеального анестетика или метода анестезии стимулирует их поиск путем совершенствования старых средств и способов анестезии. При этом анестезиологическое пособие должно обеспечить не только адекватную защиту организма женщины от стресс-реакции на хирургическую травму, но и в том числе компенсацию ее реонегативных последствий [2, 18, 19, 39, 63, 125, 128, 167, 190].

Учитывая ведущую роль в патогенезе развития тромбгеморрагических расстройств в интра- и послеоперационном периоде внутрисосудистой активации плазменных и клеточных компонентов гемостаза, снижение концентрации ингибиторов коагуляции, повреждения сосудистой стенки в условиях операционного стресса, приобретает существенное значение динамический контроль нарушений системы гемостаза в до- и послеоперационном периодах у беременных, рожениц и родильниц [18, 20, 23, 39, 49, 51, 63, 79, 124, 130, 146, 221].

Все это определило основную цель настоящей работы - изучить динамику изменений отдельных звеньев гемостаза у женщин на этапах абдоминального родоразрешения и в раннем послеоперационном периоде, определить степень воздействия на систему гемостаза кетаминовой и эпидуральной анестезии, и на основании комплексного диагностического экспресс-контроля оценить возможность прогнозирования тромбгеморрагических осложнений.

В связи с этим, было предложено, апробировано и внедрено в клиническую практику изучение системы гемостаза у рожениц и родильниц на этапах операции кесарева сечения и в раннем послеоперационном периоде метод низкочастотной вибрационной гемостазиографии с применением портативного анализатора реологических свойств крови АРП-01 "Меднорд" [7], отражающий внутренние процессы при свертывании, ретракции и лизисе сгустка, и позволяющий получить достоверную комплексную информацию о функциональном состоянии всех звеньев гемостаза.

Нами представлены результаты исследований функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного компонентов гемостаза и системы фибринолиза у 68 женщин, которые в соответствии с задачами исследования были разделены на 3 группы.

Первую контрольную группу составили 12 здоровых небеременных женщин.

Во вторую контрольную группу (группа сравнения) вошли 14 беременных родоразрешенных через естественные родовые пути.

В третью, основную группу включены 42 беременных, которым было проведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения.

Показаниями к операции кесарева сечения в наших исследованиях были: рубец на матке (40,4%), общеравномерносуженный таз I степени (19,0%), крупный плод (14,2%), длительное первичное бесплодие в анамнезе (9,5%), центральное предлежание плаценты (9,5%), тазовое предлежание (7,1%).

По показаниям к оперативному родоразрешению, соматическому статусу, весовым характеристикам, длительности операции, инфузионной терапии, временному интервалу от начала операции до извлечения плода, объему кровопотери, почасовому диурезу исследованные группы достоверно не различались.

При обследовании использованы клинические, гемостазиологические, инструментальные и статистические методы.

Динамическое наблюдение за параметрами гемокоагуляции беременных, рожениц и родильниц проводили на следующих этапах: I этап – в конце III триместра гестации, перед родами; II этап – в первом периоде родовой деятельности; III этап – в конце третьего периода родов; IV – на первые сутки после родов; V этап – на четвертые сутки послеродового периода; VI этап – перед выпиской из стационара на 6-7 сутки после родов.

При родоразрешении кесаревым сечением: I этап - перед операцией; II этап - после выполнения анестезии, до начала операции; III этап - в конце операции; IV этап – на первые сутки после операции; V этап – на четвертые сутки после операции; VI этап - на седьмые сутки после операции.

Анализ результатов настоящего исследования показал, что в конце III триместра физиологической гестации в тромбоцитарном и коагуляционном звене гемостаза выявлен функциональный гиперкоагуляционный сдвиг некоторых структурных и хронометрических параметров.

В тромбоцитарном звене регистрировали возрастание функциональной способности тромбоцитов, выражающееся в повышении спонтанной агрегационной активности тромбоцитов (на 26,1%), с одновременным снижением их количества в виде умеренной тромбоцитопении (на 15,4%), при сравнении с анало-

гичными показателями контрольной группы здоровых небеременных женщин ($p < 0,05$). Со стороны показателей коагуляционного звена гемостаза отмечено достоверное сокращение временных параметров гемостазиограммы времени реакции (на 20,7%), константы тромбина (на 16,3%), константы свертывания крови (на 17,8%) и, соответственно, увеличение показателя тромбиновой активности (на 36,4%). В показателях коагулограммы выявлено повышение среднего содержания в крови основного субстрата свертывания – фибриногена (на 40,6%), ПТИ (на 11,9%), укорочение АЧТВ (на 12,4%). Одновременное возрастание концентрации в плазме крови РКМФ (в 2 раза) и ПДФФ (в 2,5 раза), свидетельствует о нарастании интенсификации процессов внутрисосудистой гемокоагуляции. Полученные нами данные не противоречат результатам других исследователей [11, 14, 22, 29, 85, 101, 114, 120, 155, 177, 185], которые так же отмечают увеличение агрегационных и коагуляционных параметров гемостаза к концу физиологической гестации.

Кроме того, при изучении параметров антитромботической системы гемостаза в конце III триместра физиологической гестации выявлено снижение интенсивности общего фибринолиза (на 34,2%) и функциональной активности АТ III (на 28,4%). В литературе торможение интенсивности фибринолиза к концу физиологической беременности связывается с повышением содержания в крови беременных ингибитора плазминогена и гормонов фетоплацентарного комплекса (прогестерона и плацентарного лактогена) [23, 46, 68, 114, 168, 185].

При исследовании особенностей функционирования гемостаза у женщин в родах и в раннем послеродовом периоде нами также выявлена дальнейшая поэтапная активация как внутреннего, так и внешнего пути свертывания крови, что сопровождалось умеренной активацией внутрисосудистой коагуляции.

Так в первом периоде родов у рожениц высокий гемостатический потенциал крови обусловлен, прежде всего, дальнейшим усилением спонтанной агрегационной активности тромбоцитов (на 13,2%) и их ретрактильной способности (на 10% от исходного уровня перед родами ($p < 0,05$)). Подобное изменение

функциональной активности тромбоцитов в родах отмечено другими исследователями [11, 83, 156].

В конце третьего периода родов дальнейшее развитие реальной гиперкоагуляции достигает своего максимума, что обусловлено как повышением агрегационной активности тромбоцитов (на 22,6%), так и увеличением параметров коагулянтного компонента системы гемостаза (по показателям гемостазиограммы достоверно ($p < 0,05$) сократились время реакции на 17,7%, константа тромбина на 32,4% и константа свертывания крови на 37,5%, показатель тромбиновой активности был выше аналогичного исходного показателя на 38,3%. Регистрировали уменьшение АЧТВ на 14,2%. Параллельно нарастает концентрация продуктов паракоагуляции РКМФ на 90% и ПДФФ в 2 раза.

При анализе параметров гемокоагуляции на первые сутки после родов показатели интегральных гемостазиограмм и коагулограмм соответствовали аналогичным значениям в конце естественного родоразрешения. Между тем, регистрировали усиление суммарной литической активности крови на 96,4% что, вероятнее всего, являлось компенсаторной реакцией антитромботической системы гемостаза на дальнейшее снижение антикоагулянтной активности крови (понижение функциональной активности АТ III до $80,3 \pm 6,4\%$), что подтверждается данными других авторов [30, 145, 168, 184].

В дальнейшем умеренная активация свертывания крови в родах при неосложненном течении послеродового периода подвергается быстрому обратному развитию без признаков коагулопатии потребления, и к четвертым суткам послеродового периода большинство параметров свертывающей системы крови родильниц не отличались от исходных.

На седьмые сутки после родов наблюдалась нормализация как плазменных, так и тромбоцитарных компонентов свертывания крови. Об этом свидетельствует стабилизация показателей гемостазиограммы (достоверно ($p < 0,05$) снизилась интенсивность спонтанной агрегации на 17,7%, увеличились время реакции на 20,7% и константа тромбина на 14,2%), снижение концентрации фибриногена на 47,6%, возрастание АЧТВ в среднем на 15-20% ($p < 0,05$). Со-

держание маркеров внутрисосудистой коагуляции в плазме снижалось до значений здоровых небеременных женщин.

Таким образом, роды и ранний послеродовой период сопровождается прогрессированием тромбоцитарной активности, дальнейшей активацией коагулянтного гемостаза, умеренным снижением антитромботических свойств крови и интенсификацией внутрисосудистой коагуляции, что согласуется с данными других исследователей [11, 92, 114, 130, 166].

Описанные изменения, с одной стороны, являются физиологической циркуляторной адаптацией организма женщины к качественно новым условиям существования в конце физиологической беременности и обеспечивают сохранность основных параметров гемостаза на адекватном уровне в родах и в раннем послеродовом периоде, с другой стороны, при различных неблагоприятных условиях (стресс, хирургическая травма, анестезия) могут стать причиной возникновения геморрагических и тромбоэмболических осложнений, на что также указывает ряд авторов [85, 101, 148, 152, 195].

Для определения особенностей функционирования системы гемостаза при операции кесарева сечения и в раннем послеоперационном периоде нами осуществлено комплексное клиничко-лабораторное обследование 42 беременных, рожениц и родильниц (основная группа).

Из 42 пациенток основной группы 20 составили женщины (I подгруппа), которым кесарево сечение было проведено в условиях применения комбинированной кетаминовой анестезии. При указанных ранее показаниях к оперативному родоразрешению, показанием к комбинированной кетаминовой анестезии послужили: повышенная чувствительность и непереносимость местных анестетиков, исходная гипотония беременных (АД ниже 90/60 мм рт.ст) и отказ пациентки от проведения эпидуральной анестезии.

У 22 женщин (II подгруппа) оперативное родоразрешение было проведено в условиях применения длительной эпидуральной анестезии. Показанием к этому виду анестезии послужили: желание роженицы и непереносимость препаратов для наркоза.

Изучение функционального состояния системы гемостаза у обследованных женщин перед абдоминальным родоразрешением выявило значительное изменение состояния гемостазиологической функции крови в виде нарастающей гиперфункции коагулянтного звена гемостаза, сочетающейся с интенсификацией внутрисосудистого свертывания крови. Это выразилось в дальнейшем укорочении временных значений гемостазиограммы (времени реакции и константы тромбина, в среднем, на 15-20%) и увеличении РКМФ (в среднем, на 65,7%) и ПДФФ (на 86,8%), по сравнению с аналогичными показателями у беременных контрольной группы. Описанные изменения свидетельствуют, прежде всего, о неблагоприятном влиянии изменений нейровегетативного равновесия (стрессорных реакций) на систему гемостаза женщины [4, 18, 74].

Анализ гемостазиограмм и расширенных коагулограмм женщин, перенесших абдоминальное родоразрешение в условиях комбинированной кетаминовой анестезии показал, что отклонения в системе гемостаза имеют определенную этапность и проявляются значительным нарушением параметров как тромбоцитарного, так и прокоагулянтного звеньев гемостаза.

У женщин данной группы уже на этапах оперативного родоразрешения выявлена более выраженная структурная и хронометрическая гиперкоагуляция. Это проявлялось, прежде всего, дальнейшим возрастанием спонтанной агрегационной способности тромбоцитов (на 21,4% - на этапе вводного наркоза и на 37,5% - в конце операции) и их ретрактивной способности в среднем на 15-20%, значительным укорочением временных показателей гемостазиограммы (уменьшение времени реакции (r) в среднем на 25-30% и константы тромбина (k) на 30-35, уменьшение АЧТВ на 16,8%, нарастанием потребления плазменных факторов свертывания (протромбина, фибриногена) в сочетании с прогрессирующим увеличением продуктов паракоагуляции в периферической венозной крови (РКМФ до $9,34 \pm 0,67$ мкг/мл; ПДФФ до $12,07 \pm 1,41$ мкг/мл, в контроле $5,38 \pm 1,65$ мкг/мл и $6,33 \pm 0,91$ мкг/мл соответственно, $p < 0,005$).

В ответ на активацию процессов внутрисосудистой гемокоагуляции регистрировали существенное повышение функциональной активности системы

фибринолиза в среднем в 2 раза от исходного уровня. Этот факт, вероятнее всего, связан как со стимулирующим воздействием кетамина на антитромботическую систему крови, так и с компенсаторной реакцией гемостаза на значительное снижение функциональной активности основного антикоагулянта крови, - антитромбина III до $80,7 \pm 6,6\%$ (исходный уровень перед операцией $95,6 \pm 5,1\%$, $p < 0,05$). Полученные результаты не противоречат результатам других исследователей, которые также отмечают значительное нарастание гемостатического потенциала крови у женщин при операции кесарева сечения проводимого в условиях комбинированной кетаминовой анестезии [30, 52, 56, 78, 124, 145, 126].

При этом у 10% женщин этой группы регистрировали срыв компенсаторных механизмов гемостаза и, в частности, баланса между свертывающей и противосвертывающей компонентами, при активации процесса внутрисосудистой коагуляции, что характерно для подострой формы ДВС-синдрома (значительное удлинение I и II фазы коагуляции, в сочетании с усилением интенсивности III фазы). В тромбоцитарном звене гемостаза развивается своеобразная тромбоцитопатия (снижение интенсивности спонтанной агрегационной активности тромбоцитов). Определенную роль в развитии этого состояния играет как уменьшение в кровотоке функционально активных тромбоцитов, так и нарастание продуктов фибринолиза и фибриногенолиза (РКМФ и ПДФФ), которые ингибируют агрегацию тромбоцитов [22, 66, 79, 146]. С лечебной целью дальнейшего прогрессирования нарушения свертывания крови этим пациенткам корригирующая терапия свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза с применением донорской СЗП и ингибиторов протеолиза.

Первые сутки послеоперационного периода (IV этап) характеризовались значительным усилением коагуляционной активности крови на фоне высокой интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов, что было выше на 11,1% по сравнению контролем. Хронометрическая и структурная гиперкоагуляция (уменьшение показателя времени реакции (r) гемостазиограммы на 68,0%, увеличение концентрации фибриногена в плазме до $6,83 \pm 0,56$ г/л, в контроле – $4,55 \pm 0,44$ г/л, $p < 0,01$) сочетается со значительным угнетением противосверты-

вающей системы крови (снижение активности антитромбина III до $61,4 \pm 9,3\%$, $p < 0,005$). Наряду с этими изменениями, происходит угнетение активности фибринолиза, что подтверждается существенным уменьшением в 2,3 раза показателя спонтанного лизиса эуглобулинового сгустка (F) гемостазиограммы. Проявления потенциальной гиперактивности системы гемостаза являлись патогенетическим обоснованием профилактического применения противотромботической и дезагрегантной терапии.

На четвертые сутки послеоперационного периода общий гемостатический потенциал крови у этих пациенток так же был выше, чем у родильниц в контроле. Об этом свидетельствовали сохраняющийся более высокий уровень интенсивности спонтанной агрегации тромбоцитов (на 24%) и их ретрактильной способности (на 18%). Регистрировали низкий уровень функциональной активности АТ III - $69,3 \pm 11,2\%$ (в контроле - $84,1 \pm 7,5\%$, $p < 0,01$) и более высокие показатели маркеров тромбинемии: РКМФ - $7,87 \pm 0,43$ мкг/мл и ПДФФ - $8,24 \pm 1,01$ мкг/мл (в контроле $3,25 \pm 0,91$ мкг/мл и $2,75 \pm 1,23$ мкг/мл соответственно, $p < 0,005$).

К седьмым суткам у родильниц после кесарева сечения, проведенного в условиях комбинированной кетаминовой анестезии, большинство параметров интегральных гемостазиограмм и коагулограмм были сопоставимы с аналогичными показателями у родильниц контрольной группы. Но при этом полной нормализации параметров системы свертывания крови не происходило. На это указывала разница в функциональной активности АТ III составляющая $82,1 \pm 5,4\%$ (в контроле - $92,5 \pm 7,5\%$, $p < 0,05$), концентрации РКМФ - $3,45 \pm 0,39$ мкг/мл и ПДФФ $3,76 \pm 0,47$ мкг/мл (в контроле $1,46 \pm 0,78$ мкг/мл и $2,22 \pm 0,40$ мкг/мл соответственно, $p < 0,05$).

Анализ функциональной активности тромбоцитов при использовании эпидуральной анестезии показал, что регионарная блокада обладает способностью снижать и восстанавливать до нормальных значений интенсивность спонтанной агрегации тромбоцитов. При этом наиболее выраженный дезагрегатный эффект наблюдается в конце оперативного родоразрешения (интенсивность спонтанной агрегации на 25%, а ретрактильная способность тромбоцитов на 13,1% меньше

аналогичных показателей в контрольной группе). По-видимому, на изменение вязкостных параметров крови при регионарной анестезии к концу операции кесарева сечения присоединяется резорбтивное влияние местных анестетиков, и в частности, лидокаина, которые сами по себе обладают дезагрегационной активностью, на что указывают и другие исследователи [72, 102].

Регионарная блокада вызывала явное уменьшение коагуляционной активности с ослаблением интенсивности всех трех фаз свертывания крови. Так, на высоте развития эпидурального блока отмечено изменение параметров плазменного гемостаза, характеризующих суммарную активность факторов свертывания, - пролонгирование исходно укороченных временных параметров гемостазиограммы (удлинение времени реакции (r) на 48,8% и увеличение константы тромбина (k) на 33,3% от исходного уровня). Кроме того, хронометрические параметры гемостазиограммы были увеличены по сравнению с аналогичными значениями в группе контроля (показатель времени реакции (r) и константы тромбина (k) на 28,8% и на 27,2% соответственно, активность тромбина (Kk) была ниже на 28,9%). АЧТВ возрастало по сравнению с контрольной группой на 25,5%, что составляло $42,8 \pm 1,05$ сек ($p < 0,05$). Уменьшался ПТИ до $90,5 \pm 5,22\%$ (в контроле – $104,3 \pm 7,4\%$, $p < 0,05$). Концентрация фибриногена составляла $3,32 \pm 0,25\%$, что было достоверно ($p < 0,05$) ниже на 34%, чем в контроле.

Вероятнее всего, эти изменения связаны с возникающими водосберегающими реакциями, в первую очередь, с развитием гемодилюции на фоне симпатолитического эффекта и увеличенным темпом инфузионной терапии при проведении эпидуральной анестезии [96, 157, 188, 206, 218]. При этом изменение вегетативного гомеостаза (снижение тонуса симпатического отдела ВНС) на высоте развития регионарной блокады сопровождается активацией противосвертывающей системы крови, в частности увеличением функциональной активности основного антикоагулянта крови АТ III (в среднем на 10-15% от исходного уровня), что не противоречит данным других исследователей [80, 104, 112].

В конце абдоминального родоразрешения у рожениц, перенесших кесарево сечение в условиях применения длительной эпидуральной анестезии, реги-

стрировали лишь изолированное изменение в первично сосудисто-тромбоцитарном звене гемокоагуляции (снижение ретрактивной способности тромбоцитов на 13,1% и их спонтанной агрегационной активности на 25,0%). В подавляющем большинстве изменения со стороны параметров прокоагулянтного звена гемостаза не выходили за пределы нормальных величин и соответствовали таковым в контрольной группе родильниц.

В первые сутки после операции у родильниц исследованной группы наблюдалось этапное увеличение агрегационных и коагуляционных параметров свертывания крови, что в целом не сопровождалось патологической активацией процесса внутрисосудистого свертывания крови. Антитромбиновый потенциал в послеродовом периоде быстро восстанавливался, тем самым, предотвращая дальнейшую гиперактивность системы гемостаза и срыв адаптивных изменений гемостаза по типу острого патологического свертывания. Незначительное усиление свертывания крови в раннем послеоперационном периоде подвергалось плавному обратному развитию и уже к концу четвертых суток послеоперационного периода большинство показателей гемостаза родильниц нормализовалось и соответствовало таковым у здоровых небеременных женщин.

Следовательно, длительная эпидуральная анестезия является эффективным методом предупреждения повторного прогрессирования гиперактивности системы гемостаза у рожениц и родильниц, что происходит за счет воздействия нескольких механизмов: блокады симпатической иннервации, увеличения потенциала антитромботической системы крови, гипокоагулянтного действия местного анестетика попавшего в системный кровоток.

Одним из критериев оценки метода анестезии при кесаревом сечении является клиническое состояние новорожденных. Клиническая характеристика новорожденных включала в себя оценку по шкале Апгар, выставляемую через 1 мин и на 5 мин после рождения ребенка. В контрольной группе родились дети с оценкой по шкале Апгар - $8,05 \pm 0,11$ – $8,89 \pm 0,24$ баллов на 1-ой и 5-ой минутах соответственно. В группе новорожденных родившихся от женщин, которым кесарево сечение проводилось в условиях применения комбинированной кетами-

новой анестезии средняя оценка по шкале Апгар составляла $7,18 \pm 0,23 - 8,23 \pm 0,22$ баллов, что было достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с новорожденными родившимися от женщин при длительной эпидуральной анестезии, где средняя оценка по шкале Апгар составляла - $7,93 \pm 0,12 - 8,96 \pm 0,11$ баллов.

Таким образом, применение эпидуральной анестезии при абдоминальном родоразрешении более благоприятно по сравнению с использованием комбинированной кетаминовой анестезии и отличается тем что, на фоне существенного снижения медикаментозной нагрузки на организм матери и плода способствует снижению общего коагуляционного потенциала крови, быстрому восстановлению баланса между про- и антикоагулянтными звеньями гемостаза, и тем самым уменьшает опасность развития тромбофилических состояний у женщины на этапах абдоминального родоразрешения и в раннем послеоперационном периоде.

Комплексное экспресс-гемостазиологическое исследование дает возможность объективно и своевременно оценить характер изменений гемокоагуляции, прогнозировать и предупредить риск ятрогенных тромбофилий при чрезмерном влиянии на свертывание крови женщин хирургического вмешательства и применяемого при этом обезболивания, позволяет в оптимальные сроки определить наиболее рациональные методы коррекции дефектов гемостаза.

ВЫВОДЫ

1. Физиологически протекающие роды характеризуются нарастанием общего потенциала свертывания крови, проявляющимся усилением агрегационной активности тромбоцитов, гиперактивностью прокоагулянтного гемостаза и умеренным снижением антитромботических свойств крови, что при неосложненном послеродовом периоде подвергается плавному обратному развитию без признаков патологического внутрисосудистого свертывания крови.

2. Абдоминальное родоразрешение, проведенное в условиях применения комбинированной кетаминовой анестезии, характеризуется значительным гиперкоагуляционным сдвигом, угнетением функции антитромботической системы и нарастанием внутрисосудистого микросвертывания крови, в ряде случаев наблюдается срыв адаптативных изменений гемостаза по типу подострой формы ДВС-синдрома, что является показанием для назначения заместительной гемостатической терапии.

3. Эпидуральная блокада на начальных этапах операции кесарева сечения способствует снижению общего коагуляционного потенциала крови у рожениц, сохраняет динамическое равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами крови у родильниц после абдоминального родоразрешения, препятствуя тем самым прогрессированию процесса внутрисосудистой коагуляции и устраняет опасность развития тромбгеморрагических осложнений.

4. Применение длительной эпидуральной аналгезии в раннем послеоперационном периоде выгодно отличается от послеоперационного обезболивания наркотическими анальгетиками, тем, что повышение функциональной активности тромбоцитов и прокоагулянтного звена гемостаза менее выражено, колебания показателей свертывания крови не выходят за критические пределы и не требуют профилактического назначения противотромботической терапии.

5. Комплексная оценка функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза с применением низкочастотной вибрационной гемостазиографии позволяет адекватно определить характер расстройств в системе гемокоагуляции, объективно уточнить степень активации сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звеньев гемостаза и своевременно проводить профилактику тромбогеморрагических осложнений при операции кесарева сечения и в раннем послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Роженицам с исходными признаками гиперактивности тромбоцитов и гиперкоагуляции в сочетании с угнетением антитромботической системы крови целесообразно проведение абдоминального родоразрешения в условиях применения длительной эпидуральной анестезии.

2. При альтернативном выборе метода обезболивания абдоминального родоразрешения между общим обезболиванием и длительной эпидуральной анестезией у женщин с сочетанными показаниями по состоянию матери и плода предпочтение следует отдавать длительной эпидуральной анестезии.

3. В исследование функционального состояния гемостаза у рожениц и родильниц целесообразно включать метод низкочастотной вибрационной гемостазиографии, с применением портативного анализатора реологических свойств крови АРП-01 (НПО «Меднорд» г. Томск), что позволяет до получения результатов развернутой коагулограммы быстро ориентироваться в характере нарушений гемокоагуляции и прогнозировать возможность возникновения тромбогеморрагических осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббаси Х. Значение дородового выявления различных форм патологических изменений в системе гемостаза для предупреждения тромбоэмболических осложнений в акушерской практике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук - М., 1995. - 22 с.
2. Абдрахманов М.Ж. Оптимизация анестезиологического обеспечения у беременных с пороками развития сердца при операции кесарева сечения: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Алматы, 1993. - 27 с.
3. Абрамченко В.В. Обезболивание родов. - Н. Новгород: Издательство НГМА, 1999. - 171 с.
4. Абрамченко В.В. Перинатальная фармакология. - СПб.: "Logos", 1994.-464 с.
5. Абрамченко В.В., Ланцев Е.А. Кесарево сечение. - СПб., 1991. – 148 с.
6. Абубакирова А.М., Качлишвили Н.В. Эпидуральная анальгезия при самопроизвольном родоразрешении у женщин с хронической гипоксией плода. Тез. докладов Всероссийского пленума Ассоциации акушеров и гинекологов "Современные технологии в профилактике перинатологии и материнской смертности" // Новосибирск, 2000. - С. 94.
7. Авторское свидетельство 1110444 (СССР). Способ определения тромбоопасности / И.И. Тютрин, В.В. Удут, М.Н. Шписман.- Б.И.- 1984.- № 32.- С. 45-49.
8. Азимова Д.А., Аверьянова А.А. Тромбоэластографические исследования свертывания крови у здоровых и страдающих анемией родильниц // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: Сборник научных трудов. - Ташкент. 1990 - С. 245-247.
9. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. - Архангельск – Тромсё, 1997. - 298 с.
10. Актуальные проблемы клинических исследований агрегатного состояния крови / Тютрин И.И. - Томск: SST, 1997. - 110 с.
11. Аляутдинова О.С. Клиническое значение оценки адаптивных изменений системы гемостаза при беременности, родах и послеродовом периоде: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1998.- 24 с.

12. Аляутдинова О.С., Смирнова Л.М., Брагинская С.Г. Значение исследования гемостаза при неосложненном течении беременности и прогнозирование тромбгеморрагических осложнений // *Акушерство и гинекология*, 1999. - № 2.- С. 18-23.
13. Анализ данных на компьютере / Под ред. В.Э. Фигурнова. - М.: ИНФРА-М, Финансы и статистика, 1995.- 384 с.
14. Андрушко И.А. Тромбопластемия – инициатор непрерывной гемокоагуляции в организме и синдром внутрисосудистого свертывания крови // *Казанский мед. журнал*. - 1994. - № 3. - С. 185-188.
15. Бабаев О.Р., Рыбин М.В. Современные тенденции развития техники операции кесарева сечения // *Акушерство и гинекология*. - 1997.- № 2.- С. 3-7.
16. Бабаев В.А., Медвинский И.Д. Анестезиологическое пособие при преждевременных родах // *Анестезиология и реаниматология*. - 1997. - № 6.- С. 18-20.
17. Балич Э.Я. Осложнения и особенности анестезии при абдоминальном родоразрешении // *Акушерство и гинекология*. - 1993. - № 1. - С. 51-55.
18. Балич Э.Я., Зигизмунд В.А., Сойфер В.А., и др. Оценка операционно-анестезиологического риска при кесаревом сечении с помощью исследования гипофизарно-надпочечниковой системы // *Акушерство и гинекология* 1990.- № 1.- С. 28-30.
19. Балич Э.Я. Оптимизация анестезиологической тактики при абдоминальном родоразрешении: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - М., 1993.- 40 с.
20. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е.Д., и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. - Томск, 1980. - 314 с.
21. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., и др. Физиология системы гемостаза. - М.: Медицина, 1995. – 243 с.
22. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. - М.: Медицина, 1988. - 528 с.
23. Баркаган З.С. Клинико-лабораторная диагностика претромбоза и тромбоцических состояний. - СПб., 1991.- 315 с.

24. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях: медико-социальное значение, успехи и перспективы диагностики, профилактики и лечения // Российский медицинский вестник. - 1996.- № 3. - С. 3-5.
25. Баркаган З.С. Узловые вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС-синдрома // Вестн. интенс. терапии. - 1992. - № 1. - С. 11-16.
26. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию - М.: «Ньюдиамед-АО», 1998. - 56 с.
27. Баркаган З.С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. - М.: «Ньюдиамед-АО», 1999. - 224 с.
28. Баркаган З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. // М., изд-во «Ньюдиамед-АО», 2000. – 148 с.
29. Батайкина В.В. Роль легких в регуляции гемостаза при нормальном и осложненном течении беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук - М., 2000.- 16 с.
30. Бегум Л. Клиническое значение ингибиторов свертывания крови при физиологическом и осложненном течении беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 1999.- 22 с.
31. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А., Галян С.Л. Биохимические компоненты свертывания крови. - Свердловск, 1990. - 209 с.
32. Валеева В.А., Фомичев В.А. Динамика показателей резистентности эритроцитов на этапах комбинированной анестезии / Актуальные вопросы медицины катастроф / Сборник тезисов докладов Всероссийской научно-практической конференции. - Новосибирск, 1994.- С. 57-58.
33. Вейн А.М., Авруцкий М. Я. Боль и обезболивание. - М.: Медицина, 1997. - 280 с.
34. Гемореология в акушерстве / Г.М. Савельева, Г.Д. Дживелегова Р.И. Шалина и др. - М.: Медицина, 1986 - 224 с.
35. Глиняная С.В. Перинатальная смертность (статистика, причины, факторы риска): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук М., 1994.- 24 с.

36. Головина Л.А. Роль гемореологических нарушений в формировании послеоперационных тромботических осложнений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М.: Медицина, 1990. - 22 с.
37. Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике и к промышленному производству. - М., 1982. - 96 с.
38. Гришин В.Л. Коагулограмма в проблеме диагностики, прогнозирования и контроля за лечением плацентарной недостаточности: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - М., 2000. - 36 с.
39. Долина О.А., Гурьянов В.А., Джордж Е.Г. Анестезия и интенсивная терапия у больных с сопутствующей артериальной гипертензией // Анест. и реанимационно-анестезиологическая служба. - 1993.- № 5. - С. 32-38.
40. Дьяконов В.А., Умеренков Г.П., Климченко П.А., и др. Применение кетамина при кесаревом сечении // Акушерство и гинекология. - 1989.- № 11. - С. 52-55.
41. Егоров В.М., Куликов А.В., Кузнецов Н.Н., и др. Гемореологические параметры в оценке адекватности вводного наркоза при операции кесарева сечения // Материалы республиканской научно-практической конференции “Актуальные вопросы перинатологии”, Россия, г. Екатеринбург, 15-17 апреля 1996 г. – Екатеринбург, 1996.- С. 63-65.
42. Ефимов В.С. Механизмы воздействия на тромбоциты основных индукторов агрегации, применяемых в диагностике различных осложнений беременности // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 1996. - № 1.- С. 16 - 19.
43. Зербино Д. Д., Лукасевич Л. Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: факты и концепции. - М.: Медицина, 1989.-256 с.
44. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Этюды критической медицины / Акушерство глазами анестезиолога. - Петрозаводск.: Изд-во Петрозаводского Университета, 1997. - 397 с.

45. Зубаиров Д.М., Литвинов Р.И. Молекулярные маркеры активации гемостаза – проблемы физиологии и патологии гемостаза // Труды проблемной комиссии при Межведомственном Научном совете по гематологии и трансфузиологии РАМН. – Барнаул, 2000. – С.111-118.
46. Зубаиров Д.М. Система свертывания крови и естественные антикоагулянты // Казанский мед. журнал. – 1994. - № 2. – С.136-154.
47. Иванов Г. К., Волков А. Н., Оленин В. В., и др. Антиплазминовая активность крови во время хирургического вмешательства и наркоза и в раннем послеоперационном периоде // Мед. журнал Чувашии. - 1997. 8. - №3. - С. 94-96.
48. Иванов Г. К., Дербенев А. Г., Георгиева Л. Г., и др. Состояние фибринолитической активности крови во время операции и наркоза и в послеоперационном периоде // Мед. журнал Чувашии. - 1997. 7.- № 1-2.-С. 98-101.
49. Иванов Е. П. Руководство по гемостазиологии. - Минск: Беларусь, - 1991. - 302 с.
50. Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., Михайлович В.А. и др. Адренэргическая аналгезия. - Санкт-Петербург, «АНТ-М», 1994. - 215 с.
51. Исмаилова С.Г. Профилактика тромботических осложнений после операции кесарево сечения у больных с антифосфолипидным синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук - М., 2002.- 24 с.
52. Каиров Г.Т. Удут В.В. Состояние системы гемостаза и фибринолиза при абдоминальном родоразрешении физиологической беременности в условиях комбинированной анестезии кетаминот / / Анестезиология и реаниматология. – 1999. - № 3. – С. 33-35.
53. Калашников С.А., Культербаева М.А. Особенности гемодинамики матери и плода при гестозах // Акушерство и гинекология. - 1994.- № 6. - С. 18 - 22.
54. Канус И.И., Введенский Д.В., Савченко И.М. Эффективность общей анестезии при кесаревом сечении по поводу гипоксии плода // Здоровоохранение Республики Беларусь. - 1996. -№ 9.- С. 3-5.

55. Капанадзе М.Ю. Принципы профилактики тромбоэмболических осложнений после кесарева сечения в группах высокого риска // Акушерство и гинекология. - 1999. - № 2. - С. 26-30.
56. Карпачев Е.В. Влияние вида анестезии на систему гемостаза и величину кровопотери при абдоминальном родоразрешении: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Томск, 2000. - 17с.
57. Карпачев Е.В., Каиров Г.Т., Куценко А.Э., и др. Влияние эпидуральной анестезии на состояние Хагеман-зависимой полисистемы больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / VII Всероссийский съезд анестезиологов-реаниматологов: Тезисы докладов. – СПб., 2000. – С. 108.
58. Качлишвили Н.В. Обезболивание самопроизвольных родов и кесарева сечения у женщин с хронической гипоксией плода: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001. - 30 с.
59. Кесарево сечение / Под ред. В.И. Краснопольского. - М.: ТОО «Технолит», Медицина, 1997 - 285 с.
60. Клиническая трансфузиология. / А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко. М.: Медицина, 1997. - 575 с.
61. Козинец Г.И., Макаров В.А. Исследование системы гемостаза в клинической практике. - М.: Изд-во «Триада-Х», 1997.- 480 с.
62. Корниенко А.Н., Иванченко В.И., Киртаев А.Г. Многокомпонентная внутривенная анестезия и эпидуральная анестезия при аорто-кавальном шунтировании // Хирургия. - 1998. - № 12. – С. 13-17.
63. Коробейников Н.А. Оптимизация анестезиологического пособия при операции кесарева сечения у женщин с поздним гестозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 1999. - 22 с.
64. Корячкин В.А., Страшнов В.И. Спинальная и эпидуральная анестезия. - СПб.: Издательство ООО «Санкт-Петербургское медицинское издательство», 2000.- 95 с.

65. Костенко В.С. Анестезиологическая защита организма матери и плода при абдоминальном родоразрешении: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Харьков. 1990.- 19 с.
66. Котомина Г.Л. Коагулопатии при критических состояниях в анестезиологической практике. – СПб.: Издательство «СПбМАПО», 2000. – 38 с.
67. Крафт Т.М., Аптон П.М. Ключевые вопросы по анестезиологии: Пер. с англ. М.: Медицина, 1997. - 476 с.
68. Кузник Б.И., Витковский Ю.А. Иммунный ответ и система гемостаза – проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: Труды проблемной комиссии при межведомственном научном совете по гематологии и трансфузиологии РАМН. – Барнаул, 2000. – с. 119-127.
69. Кузник С.И., Скипетров В.П. Форменные элементы крови. Сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. - М.: Медицина, 1989. - 273 с.
70. Кулавский В. Л., Афанасьев А. Л., Калимуллина Г. Ф. Повторное кесарево сечение // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 1995.- Т. 1.- № 3 - С. 81-86.
71. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., и др. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии. – М.: «Триада-Х», 2001.- 336 с.
72. Куликов А. В., Якушев А. М., Кузнецов Н. Н., и др. Тромбоцит как тест-система для оценки адекватности анестезии у беременных с нефропатией при операции кесарева сечения / Современные аспекты неотложной помощи в акушерстве и гинекологии: Сборник научных трудов. - Екатеринбург, 1996. - С 27-31.
73. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В.П. Балуда, З.С. Баркаган, Е.Д. Гольдберг и др. Томск: Издательство Томского университета, 1980. - 310 с.
74. Ланцев Е. А., Смирнов А. А. Анестезия и аналгезия при кесаревом сечении. - Л., 1991.- 127с.

75. Ланцев Е.А., Абрамченко В.А., Бабаев В.А. Анестезия и аналгезия в акушерстве. – Свердловск: Изд-во «УрГУ», 1990. - 240 с.
76. Лебедева Р.Н., Никода В.В. Фармакотерапия острой боли. - М.: Издательство «Аир-Арг», 1998. - 184 с.
77. Левашова И.И., Мареева Л. С. Проблемы кесарева сечения в современном акушерстве: Обзор // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1995. - Т. 1. - № 3 - С. 23-30.
78. Леонов А. В. Влияние общего обезболивания на внутрисосудистое микросвертывание крови при кесаревом сечении: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М.: 1987. - 18 с.
79. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. – Медицинская книга, изд-во НГМА, 1998.- 190 с.
80. Макаров О. В. Состояние центральной и периферической гемодинамики и показателей гемостаза при комбинированной спинально-эпидуральной анестезии: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Екатеринбург. - 1996.- С.23.
81. Макаров О.В., Озолия Л.А. Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии. – М.: Медицина, 1998.- 262с.
82. Макацария А.Д. Тромбофилии и беременность // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. - 1994. - № 1. - С. 76-85.
83. Макацария А. Д., Мищенко А. Л. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. - 1997. - № 1. - С. 38 - 41.
84. Макацария А. Д., Нестерова С. Г. Значение определения антитромбина III при некоторых осложнениях беременности и послеродового периода // Акушерство и гинекология. - 1982. - № 5 - С. 27 - 29.
85. Макацария А.Д., Просвиряков И. Г. Тромбофилическое состояние, тромбозы и тромбоэмболии в акушерской практике. // Акушерство и гинекология. - 1987. - № 12. - С. 62 - 67.
86. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. Научное издание. - М.: «РУССО», 2001. - 704 с.

87. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г., и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Научное издание. / Под ред. А.Д. Макацария. - М.: «РУССО», 2000. - 344 с.
88. Малинов О.А. Значение динамического контроля за системой гемостаза у гинекологических больных с исходной коагулопатией в до- и послеоперационных периодах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М. -2000.- 24 с.
89. Маматкасымов А.М. Особенности состояния системы гемостаза у юных первобеременных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Ташкент. -2001.- 28 с.
90. Мельников В. А., Купаев И. А., Липатов И. С. Противососудистые антитела у женщин с физиологической и осложненной гестозом беременностью // Акушерство и гинекология. - 1992. - № 3-7. - С. 19-21.
91. Мищенко А.Л. Диагностика нарушений свертывания крови и обоснование противотромботической терапии при ДВС синдроме в акушерстве: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. – М., 2001. – 52 с.
92. Момот А.П. Мембранная активация свертывания крови, маркеры тромбинеми при ДВС-синдроме (разработка и апробация новых диагностических тестов): Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. – Барнаул.- 1997. – 38 с.
93. Морган Дж.Э., Мэгид С.М. Клиническая анестезиология: книга 1-я // Пер. с англ. М. - СПб.: Издательство БИНОМ - Невский Диалект, 1998. - 431 с.
94. Неонатология: Пер. с англ. // Под ред. Т.Л. Гомеллы. М.Д. Каннигам. М.: Медицина, 1995. - 640 с.
95. Николаев Э.К., Макаров О.В., Кононов Ю.В. Спинально-эпидуральная анестезия - гемодинамика и гемостаз // Анестезиология и реаниматология. - 1995.- № 4. - С. 61-63.
96. Николаев В.И. Эпидуральная анестезия в современной акушерской практике // Акушерство и гинекология. – 1991. - № 6. – С.3 – 5.
97. Новикова Р.И., Кабанько Т.Н. Костенко В.С., и др. Анестезиологическая защита матери и плода при абдоминальном родоразрешении // Анестезиология и реаниматология.- 1991.- № 1.- С.46-48.

98. Новикова Р.И., Черный В.И., Ермилов Г.И. Особенности изменений системы гемостаза при критических состояниях любой этиологии // Вестник интенсивной терапии, 1996. - № 4. - С. 24 - 28.
99. Обезболивание родов. / Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., и др. - М.: Издательство «Триада-Х», 1998.- 152 с.
100. Озолия Л. А. Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - М., 1999.- 34 с.
101. Пасман Н.М. Клинико-морфологическая характеристика адаптационных реакций при беременности: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. - Новосибирск, 1996. - 51 с.
102. Пащук А.Ю. Регионарное обезболивание // М.: Медицина, 1987.- 294 с.
103. Плашкевич В.Е. Клиническая оценка особенностей системы гемостаза у женщин с тяжелым гестозом в динамике операции кесарева сечения: Автореф. дисс... канд. мед. наук. – Бишкек, 1993.- 21 с.
104. Пригородов М.В. Продленная эпидуральная анестезия при длительных и травматических операциях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 1996. - 22 с.
105. Проскурин В. М. Роль нарушений системы фактора Хагемана в патогенезе, прогнозе и контроле лечения массивной тромбоэмболии легочной артерии: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1996 - 23 с.
106. Пучиньян Д. М., Матасова И. В., Ярошевская С. И., и др. Коагуляционные регуляторы возможности сосудистой стенки при спинномозговой анестезии // Материалы Всероссийской научно-практической конференции “Диагностика и лечение политравм”, Россия, г. Ленинск-Кузнецкий, 8-10 сентября 1999 г. - Ленинск-Кузнецкий, 1999 - С. 68.
107. Пчелинцев О.Ю. Низкочастотная вибрационная гемостазиография – новый метод исследования функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Томск,1994.- 26 с.

108. Радев Р.Н. Анестезиологическое обеспечение экстренных операций кесарева сечения: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. - М., 1993.- 57 с.
109. Руководство по акушерской аналгезии и анестезии / Под ред. Г.Х. Мак-Морланда, Г.Ф. Макс: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1998. – 208 с.
110. Савельев В.С., Гологорский В.А., Кириенко А.И., и др. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений // Анестезиология и реаниматология. – 2000. - № 4.- С. 68-71.
111. Савельева Г.М., Дживелегова Г. Д., Шалина Р. И., Фирсов Н. Н. Гемореология в акушерстве. - М.: Медицина. - 1986. - 223 с.
112. Светлов В.А., Козлов С.П. Регионарная (проводниковая) анестезия – новое решение старых проблем // Анест. и реаниматол.–1996.-№ 4.– С.53-62.
113. Серов В. Н., Абубакирова А. М. Акушерские кровотечения (профилактика и лечение) // Акушерство и гинекология. - 1997.- № 5.- С.28-33.
114. Серов В. Н., Пасман Н. М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н. Гестоз - болезнь адаптации. – Новосибирск, изд-во «РИПЭЛ плюс», 2001. - 208 с.
115. Серов В.Н., Стрижаков А.Н.. Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997. - 424 с.
116. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Микроэмболии легких. Л.: Медицина, 1986. - 216 с.
117. Стрижакова З. А. Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза у женщин с артериальной гипертензией: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - Уфа, 1999. - С. 26.
118. Стушинская Е. Я., Боровских Н. А., Смирнов Д. А. Влияние метода обезболивания на систему свертывания в артериальной крови у больных с ишемией нижних конечностей // Тезисы докладов 2-й конференции Российской ассоциации по изучению боли, Россия, г. Санкт- Петербург, 12-15 сентября 1995 г. - СПб., 1995. - С.244-246.

119. Султанова И. О., Смирнова Л. М., Мищенко А. Л. Нарушения гемостаза и принципы их коррекции у беременных с искусственными клапанами сердца // *Акушерство и гинекология*. - 1997. - № 1. - С. 38 - 41.
120. Ткачев В.Н. Терапия нарушений гемостаза у женщин с угрозой спонтанного аборта с использованием экстракта шлемника байкальского. Автореф. дисс. ... канд. мед наук. – Томск, 1998. – 23 с.
121. Тютрин И.И., Удут В.В., Журавлев В.И., Журавлева Н.И. Информативность метода тромбозластографии при оценке коагуляционного гемостаза у онкологических больных // *Лабораторное дело*. – 1985. - № 10. – С.600-604.
122. Филатов В.И., Волобуев А.И., Красильникова А.Я., Ляшко Е.С. Поздний токсикоз беременных. Состояние центральной, периферической гемодинамики и функции почек // *Акушерство и гинекология*, 1996.- №1.- С. 18-22.
123. Фролова О.Г. Материнская смертность в Российской Федерации в 1995 г. // *Акушерство и гинекология*. - 1997.- № 6.- С.55-57.
124. Хренов В.И., Леонов А.В., Левшун В.В. Влияние некоторых видов общего обезболивания на гемокоагуляцию и фибринолиз при кесаревом сечении // *Вопросы охраны материнства и детства*. - 1991.- №11.- С. 34-37.
125. Чернуха Е.А. Кесарево сечение - настоящее и будущее // *Акушерство и гинекология* 1997.- № 5.- С. 22-28.
126. Шифман Е.М. Современные проблемы анестезиологического пособия в акушерстве // В сб.: *Акт. проблемы медицины критических состояний*. – Вып. 2. – Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1995. - С. 19-29.
127. Шифман Ф.Д. Патофизиология крови // Пер. с англ. М. - СПб.: Издательство БИНОМ - Невский Диалект, 2000. - 446 с.
128. Щепатов В.В., Мазурская Н.М., Коломецкая А.А. Оценка адекватности различных видов анестезии у рожениц в процессе кесарева сечения // *Проблемы акушерства и гинекологии в исследованиях МОНИИАГ: Сборник научных статей* - М.: 1995.- С. 107-110.
129. Эммануилидис Г.К., Байлен Б.Г. Сердечно-легочный дистресс у новорожденных: Пер. с англ. М.: Медицина, 1994. - 396 с.

130. Якубович О. И. Мониторинг системы гемостаза в преодолении акушерских кровотечений: Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Екатеринбург, 1999.- С. 26.
131. Abboud T.K., Nagappala Sh., Murakawa K. Comparison of the effects of general and regional anesthesia for cesarean section on neonatal neurological and adaptive capacity scores // *Anesth. Analg.* -1985. - Vol. 64, N 10. - P. 996-1000.
132. Acinsete I., Vyanvah P.O. The fibrinolytic enzyme system in pregnancy // *Air. Med. Sci.* - 1989. - Vol. 18, N 7. P. - 89-93.
133. Amaro A.R., Capelli E.I., Cardoso M.M., et al. Manual Left Uterine Displacement or Modified Crawford's Edge: A Comparative Study in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery // *Braz. J. Anesthesiol. Int. Issue.* - 1999. - Vol. 10. -P. 11-14.
134. Austin C.E., Otter D.J., Chess-Williams R. Influence of adrenoreceptor stimulation on aggregation of platelets from diabetic and control rats // *J. Auton. Pharmacol.* -1995. - Vol.15, N3. - P.169-176.
135. Avigdor S., du Rouchet E., Body G. Essential thrombocythemia and pregnancy. A review of the literature // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* -1993. - Vol.22, N 6. - P.635-639.
136. Ayres M.A., Sulak P.J. Pregnancy complicated by antiphospholipid antibodies // *South Med. J.* - 1991. - Vol. 84, N 3. - P. 266.
137. Bader A.M., Fragneto R., Eilja B., et al. Maternal and neonatal fentanyl and bupivacaine concentrations after epidural infusion during labor // *Anesth. Analg.* - 1995. - Vol. 81. - P.829-832.
138. Bajzar L., Manuel R., Nasheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor // *J. Biol. Chem.*- 1995. -Vol.270. - P.14477-14484.
139. Baldassarre D., Mores N., Colli S., Pazzucconi F., et al. Platelet alpha 2-adrenergic receptors in hypercholesterolemia: relationship between binding studies and epinephrine-induced platelet aggregation // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1997. - Vol.61. - N6. - P.684-691.

140. Bates M., Shannon, Hirsh J. Treatment of venous Thromboembolism // *Thrombosis and Haemostasis J.* – 1999. – Vol.82. - N2. – P.870-878.
141. Bastianelli C., Valente A., Farris M., et al. Causes for transfer of obstetric patients to an intensive care unit (1990-1996) // *Minerva Ginecol.* - 1997. - Vol.49 - N10. -P.443-446.
142. Berndt M.C., Ward C.M., De Luca M., et al. The Molecular mechanism of platelet adhesion // *Aust. NZ // J. Med.* – 1995. - Vol. 25. - P. 822-830.
143. Bertina R.M. Molecular risk factor for thrombosis // *Thrombosis and Haemostasis J.* – 1999. - Vol.82. - N2. – P.601-610.
144. Besinger R. Postpartum hemorrhage: perspectives in the United States // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* - 1997. - Vol.26. - N 2. - P.34-38.
145. Biasiutti F.D., Stucki B., Solenthaler M., et al. Venous thrombosis after caesarean section in a young woman with homozygous APC resistance and type I protein S deficiency // *Eur. J. Haematol.* - 1997. - Vol.58. - N 2. - P. 127-129.
146. Bick R.L. Disseminated Intravascular Coagulation: Objective Clinical and Laboratory Diagnosis, Treatment and Assessment of Therapeutic Response // *Seminars in Throm. Hemost.* - 1996 – Vol. 22. – N 1 - P. 66-68.
147. Blasi A., Gomar C., Fernandez C., Nalda M.A. Indication for spinal anesthesia for cesarean section in HELLP syndrome coagulopathy // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* - 1997. - Vol.44. - N 2. - P.79-82.
148. Bonnar J. Acute coagulation disorders in pregnancy intern // *J. of Gynecol. Obstet.* –1994. - Vol. 46. - N9. – P. 98-100.
149. Boucher M., Horbay G.L., Griffin P., et al. Double blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section // *J. Perinatol.* 1998. -Vol.18. - N3. - P.202-207.
150. Brecher M.E., Monk T., Goodnough L.T. A standardized method for calculating blood loss // *Transfusion.* - 1997. – Vol. 37. - N10. – P. 1070-1074.

151. Bremme K., Ostlund E., Almqvist I. et al. Enhanced Thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and puerperium // *Obstet. Gynecol.* -1992. - Vol. 80. - P. 132-139.
152. Brill-Edwards P., Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous Thromboembolism // *Thrombosis and Haemostasis J.* – 1999. – Vol.82. - N2. – P.688-693.
153. Brocklehurst P. Future research needs for venous thrombo-embolic disease in obstetrics and gynaecology // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* - 1997. - Vol.11. - N 3. - P.601-610.
154. Broze GJ Jr., Gailani D. The role of factor XI in coagulation. // *Thromb. Haemost.* – 1993. – Vol.70. – P.72-74.
155. Cadroy Y., Grandjean H., Pichon J. et al. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynecol.* - 1993. - Vol. 100. - N5. -P. 416-420.
156. Camann W.R. Physiological adaptations during pregnancy // *Intern.Anest.Clin.* - 1990. - Vol. 28. - P. 86-94.
157. Carvalho J.C.A., Mathias R.S. Intravenous Hydration in Obstetrics. - *Int. Anesth. Clin.* - 1994. - Vol. 32. - P. 103-113.
158. Catanzarite V.A., Low R.N., Wong D.Y. Ovarian vein thrombosis during cesarean section. A report of two cases // *J. Reprod. Med.*- 1997. - Vol.42. - N5. - P.315-318.
159. Chaves M., Machado G., de Almeida J., et al. Comparative Study of Epidural, Intratecal and Intravenous Sufentanil In Cesarean Delivery // *Braz. J. Anesthesiol. Int. Issue.* - 2000. - Vol.11. - P. 28-31.
160. Chew S., Biswas A. Caesarean and postpartum hysterectomy // *Singapore Med. J.* - 1998. - Vol. 39. - N 1. - P. 9-13.
161. Clark S.L., Cotton D.B., Hankins G.D.V. et al. Handbook of critical care obstetrics // Boston: Blackwell Scientific publications. - 1994. - P.118-119.

162. Cold M.S. The effect of epidural general and cervical plexus Bloch anesthesia on activated clotting time in patients undergoing vascular surgery // *Anesth. Analg.* - 1993. - Vol. 4. - P.701-708.
163. Coppleson J.A. Asymptomatic thrombocytopenia developing during pregnancy (gestational thrombocytopenia) - a clinical study // *Q. J. Med.* - 1992. -Vol. 84. - N8. - P. 593-601
164. Crosby E.T. Obstetrical anaesthesia for patients with the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets // *Can. J. Anaesth.* - 1991. -Vol. 38. - N2. - P.227-233.
165. Dahl O.E. Mechanisms of hypercoagulability // *Thrombosis and Haemostasis J.* - 1999. - Vol.82. - N2. - P.902-907.
166. Diejomaoh F., Bukhadour N., al-Yattamah M. Severe primary postpartum hemorrhage // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* - 1997. - Vol.57. - N 3. - P.315-316.
167. Dormandy J.A. Effects of anaesthesia and surgery on the flow properties of blood // *Microcircuit Endothelium Lymphatic.* - 1984. - Vol. 1. - N 2. - P. 151-168.
168. During R., Schwarzlos G. Antithrombin III level in normal pregnancy // *Zentralbl. Gynecol.* - 1990. - Vol. 112. - P. 351-354.
169. Ekeroma A.J., Ansari A., Stirrat G.M. Blood Transfusion in obstetrics and gynaecology // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 1997. -Vol. 104. - N 3. - P.278-284.
170. Fagher B., Ahlgren M., Astedt B. Acute massive pulmonary embolism treated with streptokinase during labor and the early puerperium // *Acta. Obstet. Gynec. Scand.* - 1990. - Vol. 69. - N 7. - P. 659-662.
171. Foneca N.M., Mandim B. L., Debs Y. D. Epidural Bloc for Cesarean Section in Patient with Tkayasus Arthritis: Case Report // *Braz. J. Anesthesiol. Int. Issue.* - 1998. -Vol. 9. - P. 77-80.
172. Fong K.Y., Boey M.L. The antiphospholipid syndrome // *Singapore Med. J.* - 1992. - Vol. 33. - N 10. - P. 514-520.
173. Forconi S., Pieragalli D., Guerrini M., et al. Primary and secondary blood hyperviscosity syndromes, and syndromes associated with blood hyperviscosity // *Drugs.* -1987. - Vol. 33. - N 2 - P.19-26.

174. Furie B., Furie B.C. Molecular and cellular biology of blood coagulation // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P.800-806.
175. Fuse Y., Mukai H., Nagae T., Mochida T. Blood coagulation and fibrinolysis activities during normal pregnancy and fetal growth - study based on estimated fetal body weight // Nippon Sanca Fujinka Gakkai Zasshi. - 1991. - Vol. 43. - N 9. - P. 1201-1209.
176. Gable D.R., Bergamini T.M., Livingston C.K., Richardson J.D. Surgical implications of hypercoagulable syndromes // Am. Surg. - 1997. -Vol.63. - N 2. - P. 163-169.
177. Ginsberg J.S. Thromboembolism and pregnancy // Thrombosis and Haemostasis J. – 1999. – Vol.82. - N2. – P.620-626.
178. Grady E. M. Extradural analgesia: does it affect progress and outcome in labor? // Brit. J. Anesth. - 1997. - Vol. 78. - P. 115-116.
179. Grange C.S., Douglas M.J., Adams T.J., Wadsworth L.D. The use of acute hemodilution in parturient undergoing cesarean section // Am. J. Obstet. Gynecol.- 1998. –V ol.178. - N 1. - P. 156-160.
180. Granger K.A., Farquharson R G. Obstetric outcome in antiphospholipid syndrome // Lupus. - 1997. - Vol.6. - N 6. - P.509-513.
181. Greer I.A. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynaecology // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. -1997. - Vol.11. - N 3. - P. 403-430.
182. Gupta N., Sood M., Nagesh S. Patterns of various modes of delivery in relation to presence of different risk factors in term pregnant mothers: A case-control study // J. Indian Med. Assoc.- 1997. - Vol. 95. - N 12. - P.603-605.
183. Gustafsson L., Appelgren L., Myrvold H.E. Effects of hemodilution on skeletal muscle blood flow and blood viscosity in vivo after splanchnic stasis // Eur. Surg. Res.- 1985. - Vol. 17. - N 6. – P.366-371.
184. Hackeng T.M., van't Veer C., Meijers J.C.M., Bouma B.N. Human protein S inhibits pro-thrombinase complex activity on endothelial cells and platelets via direct

- interactions with factors Va and Xa // *J. Biol. Chem.*- 1994. -Vol.269. - P.21051-21058.
185. Halligan A., Bonnar J., Sheppard B., et al. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynecol.* - 1994. - Vol. 101. - N6. - P. 488-492.
186. Heeb M., Rosing J., Bakker H., et al. Protein S binds to and inhibits factor Xa // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1994. – Vol.91. - P.2728-2732.
187. Heilmann L. Hemorheology and hypertension in pregnancy // *Zentralbl. Gynecol.* - 1994. - Vol. 116. - N 3. - P. 138-142.
188. Heilmann L., Hojnacki B., Ose C. Changes in plasma coagulation and fibrinolysis following cesarean section and relationship to deep venous thrombosis: Results of a randomized prospective comparative study with 6% hydroxyethyl starch 0,62 and low-dose heparin as thrombosis prophylaxis // *Z. Geburtshilfe. Perinatol.* - 1991. - Vol.195, N 4. - P.176 -181.
189. Higgins J.R., Walshe J.J., Darling M.R., et al. Hemostasis in the uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and pre-eclampsia pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol.*- 1998. - Vol.179, N 2. - P.520-526.
190. Hughes S.C., Rosen M.JI. Obstetric anesthesia and analgesia // *Cur. Opin. Anesth.* - 1995. - Vol. 8. - P. 193-195.
191. Joshi G.P., McCarroll S.M. Evaluation of combined spinal-epidural anesthesia using two different techniques // *Reg. Anesth.* - 1994. - Vol.19. - N3. - P.169-174.
192. Justus B., Siegert G., Tiebel O. Changes in the blood coagulation and fibrinolysis system in the course of normal pregnancy // *Zentralbl. Gynecol.* -1991. -Vol. 114. - N4. -P. 165-170.
193. Kestin G. Spinal anaesthesia in obstetrics // *Brit. J. Anaesth.* - 1991. - Vol. 66. - N3. – P. 596-607.
194. Kolben M., Lopens A., Schneider KT., Graeff H. Changes in fibrinolysis-associated parameters in HELLP syndrome // *Geburtshilfe. Frauenheild.* -1994. - Vol. 54. - N5. - P.257-261.

195. Komatsu Y. Studies on coagulation fibrinolysis during normal pregnancy, labor and puerperium using recently developed molecular markers // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. - 1995. - Vol. 47. - N 7. - P. 627-634.
196. Lindoff C., Rybo G., Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications // *Thrombosis and Haemostasis J*. - 1993. -Vol.70. - N 2. - P.238-240.
197. Loftus J.R., Hill H., Cohen S.E. Placental transfer and neonatal effects of epidural sufentanil and fentanil administered with bupivacaine during labor // *Anesthesiology*. -1995. - Vol. 83. - P. 300-308.
198. Lowe G.D. Blood rheology in general medicine and surgery // *Baillieres Clin. Haematol*. -1987. - Vol. 1. - N 3. - P. 827-861.
199. Lowe G.D.O., Rumley A. Use of fibrinogen and fibrin D-dimer in prediction of arterial thrombotic events // *Thrombosis and Haemostasis J*. - 1999. -Vol.82. - N 2. - P.667-673.
200. Lui S., Carpenter R.L., Neal J.M. Epidural anesthesia and analgesia. // *Anesthesiology*. - 1995. -Vol.82. - P. 1474—1506.
201. Macklon N.S., Greer I.A. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study *Br. J. Obstet. Gynecol.*- 1997. - Vol.104, N 2. - P.198-200.
202. Maki M., Terao T., Tkenoue T., et al. Clinical evaluation of antithrombin III concentrate (B 16.013) for disseminated intravascular coagulation in obstetrics: Well-controlled multycentral trial // *Obstet. Gynec. Invest*. - 1987. - Vol. 23. - N 4. - P. 230-240.
203. Marsel Levi, Evert de Jonge, Tom van der Pol, Hugo ten Cate. Disseminated Intravascular Coagulation // *Thrombosis and Haemostasis J*. - 1999. - Vol. 82. - N 2. - P.695-706.
204. Reiter W., Ehrensberger H., Steinbrucrer B., et al. Parameters of haemostasis during acute venous thrombosis // *Thrombosis and Haemostasis J*. - 1996. - Vol. 75. - N 1. - P. 212-213.

205. Rodriguez Ballesteros R., Pliego Perez A.R., Perez Reyes M., Salazar Zuniga A. Postpartum superior longitudinal sinus venous thrombosis // Gynecol. Obstet. Mex. -1998. - Vol.66. - P.69-71.
206. Rout C.C., Akoojee S.S., Rocke D.A., et al. Rapid administration of crystalloid preload does not decrease the incidence of elective caesarean section // Br. J. Anaesth. - 1992. – Vol. 68. - P 394-397.
207. Royblat L., Korotkoruchko A., Katz J., et al. Postoperative pain: The effect of low dose ketamine in addition to general anesthesia // Anesth. Analg. Curr. Res.- 1993. - Vol. 77. - N 6. - P. 1161 -1165.
208. Scholz P.M., Kinney J.M., Chien S. Effects of major abdominal operations on human blood rheology // Surgery 1975. - Vol. 77, N 3. - P. 351-359.
209. Shanklin D.R., Sommers S.C., Brown D.A., et al. The pathology of maternal mortality // Amer. J. Obstet. Gynecol.- 1991. - Vol. 165. - N2. - P. 155-159.
210. Sharma S.K., Philip J. The effect of anesthetic techniques on blood coagulability in parturient as measured by thromboelastography // Anesth. Analg. - 1997- Vol.85. - N1. - P.82-86.
211. Sherer D.M., Fern S., Mester J., et al. Postpartum ultrasonographic diagnosis of inferior vena cava thrombus associated with ovarian vein thrombosis // Am. J. Obstet. Gynaecol. - 1997. - Vol.177. - N 2. - P.474-475.
212. Sibai B.M., Frangieh A. Maternal adaptations to pregnancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 1995 - Vol 6. - N 7. - P. 420-426.
213. Stoltz J.F., Donner M. Erythrocyte aggregation: experimental approaches and clinical implications // Int. Angiol. - 1987. - Vol. 6. - N 2. - P. 193-201.
214. Stoltz J.F., Donner M., Larcen A. Introduction to hemorheology: theoretical aspects and hyperviscosity syndromes // Int. Angiol. -1987. - Vol. 6, N 2. - P. 119-132.
215. Sheppard B.L., Bonnar I. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal growth retardation // Seminar in thrombosis and hemostasis. – 1999. – Vol.25. - N 5. – P.443-446

216. Thierry M. Rising rate of Cesarean section // *Europ. J. Obstet. Gynec.* – 1989. – Vol. 32. - , N1. - P. 47-50.
217. van Ham M.A., van Dongen P.W., Mulder J. Maternal consequences of caesarean section. A retrospective study of intra-operative and postoperative maternal complications of caesarean section during a 10-year period // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*- 1997. - Vol.74. - N 1. - P.I- 6.
218. Vercauteren M.P., Hoffman V., Coppejans H.C., et al. Hydroxyelstarch compared with modified gelatin as volume preload before spinal anaesthesia for Cesarean section // *Brit. J. Anaesth.* - 1996. - Vol. 76. - P. 731-733.
219. Wurzinger L.J., Blasberg P., Schmid-Scheuibein H. Towards a concept of thrombosis in accelerated flow: rheology, fluid dynamics and biochemistry // *Biorheology.* - 1985. - Vol. 22, N 5. - P. 437-450.
220. Yabe M., Yukioka H., Nomura T., et al. Anesthetic management of cesarean section in a patient with pulmonary embolism due to deep venous thrombosis // *Masui.* - 1997. - Vol.46. - N 12. - P.I 585-1589.
221. Yamakage M., Tsujiguchi N., Kohro S., et al. The usefulness of ciliate-activated thromboelastography for evaluation of Fibrinolysis // *Can. J. Anaesth.* - 1998. - Vol.45. - N 10. - P. 993-996.
222. Yun E., Topulos G.P., Body S.C., et al. Pulmonary function changes during epidural anesthesia for cesarean delivery // *Anesth. Analg.* – 1996. – Vol. 82. - P.750-753.