

Зороастрова Наталья Николаевна

**СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ВНУТРИСОСУДИСТОГО
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, КОАГУЛЯЦИОННАЯ
АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ И
ЛИПИДПЕРОКСИДАЦИЯ
У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ С
ПОЗДНИМ ГЕСТОЗОМ**

**Автореферат диссертации на соискание
ученой степени кандидата
медицинских наук**

03.00.04 - биохимия

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Актуальность наших исследований определяется следующим: **1.** При беременности развиваются адаптивные изменения гемостаза, отражающие состояние напряжения в системе, которая обеспечивает ограничение кровопотери во время родов [В.А.Полякова, 1994; А.Д.Макацария и др., 1997; Е.А.Винокурова, 1999; Yoshinaga e.a., 2005]. Эти изменения инициирует и поддерживает фетоплацентарный комплекс [З.Д.Федорова и др., 1991; Т.И.Мухитдинова 1992; М.А.Репина, 1996], обеспечивая надежность гемостаза в раннем послеродовом периоде [Ф.М.Абдурахманов, 1989; В.И.Беседин, 1989; Т.П.Шевлюкова, 2000]. Нарушение адаптивных механизмов, вызванных болезненным состоянием, создает фон, приводящий к срыву в поведении системы, работающей в условиях напряжения. Этим определен интерес к изучению гемостатических сдвигов, возникающих при позднем гестозе [Т.К.Мухитдинова, 1989; А.Д.Макацария, А.Л.Мищенко, 1997; М.А.Репина и др., 1996, 1998; Е.А.Винокурова, 1999; Navaro e.a., 2005; Yoshinaga e.a., 2005]. **2.** Особое место в сохранении текучести крови и в её свертывании принадлежит тромбоцитам [В.П.Балуда и др., 1995; З.С.Баркаган, 1998; Д.М.Зубаиров, 2000; А.С.Шитикова, 2000; А.Д.Макацария, 2005; Sims, Wiedmer, 1991; Gawaz, 2001]. Их активация при беременности [В.И.Кулаков и др., 1995; В.А.Полякова, 1995] нередко обуславливает прогрессирование ДВС крови [И.С.Сидорова, 1996; Navaro e.a., 2005; Rao e.a., 2005]. Непосредственная причина ДВС - гипертромбинемия, связанная со свойственным гестозу ускорением липидпероксидации (ЛПО) [Е.А.Винокурова, 1999; Olas e.a., 2005]. Активация ЛПО при гестозе объясняется отчасти тем, что ведущим звеном его патогенеза является гипоксия, инициирующая ускорение свободнорадикальных процессов, в том числе ЛПО с последовательностью: **“гипертромбинемия → активация ЛПО в клетках крови → гипертромбинемия (замкнутый цикл)”** [С.Л.Галян, 1993; В.Г.Соловьев, 1997; П.Я.Шаповалов, 2000]. Такая последовательность событий определена тем, что доступным субстратом свободнорадикального окисления являются мембранные липиды [Е.Б.Бурлакова, 1985, 1997], особенно липиды тромбоцитарных мембран. Роль тромбоцитов, в большей мере, чем других клеток крови (моноцитов, нейтрофилов и эритроцитов), важна в реализации связи гипертромбинемия-ЛПО [И.А.Дементьева, 1998; Е.А.Винокурова, 2003; Р.Г.Алборов, 2000-2004]. Есть указания на изменения коагулоактивности тромбоцитов у беременных с гестозом [А.В.Соловьева, 1999; Т.П.Шевлюкова, 2000]. Важно и то, что тромбоциты имеют ферментные системы, обеспечивающие образование эндоперекисей простагландинов [А.С.Шитикова, 2000; Gawaz, 2001]. Рост их концентрации сдвигает соотношение “тромбоксан/простациклин” влево, что может генерализовать вазоконстрикцию, усилить агрегацию, т.е. усилить ишемию тканей [Б.В.Шуев, И.Б.Дотц, 1992; Weiss e.a., 2005]. **3.** Изучение связи между ЛПО в тромбоцитах и их коагулоактивностью начаты недавно и касаются ограниченного числа состояний. Оказалось, что процессы ЛПО [Tunali e.a., 2005] влияют на тромбоногенез через клетки крови, особенно через тромбоциты [В.Л.Филатова, 1996; А.Ш.Бышевский и др. 1998-2005; И.В.Ральченко, 1998; А.Л.Чернова 2004; Tunali e.a., 2005]. Об этом же свидетельствует и положительное влияние антиоксидантов на гемостаз при ряде патологических состояний [Т.П.Шевлюкова, 1995; М.К.Умутбаева, 2004; 2005; Senturk e.a., 2005], данные о корреляции между ЛПО и гемостазом [С.Л.Галян, 1993; И.А.Карпова, 2003; М.К.Умутбаева, 2005; Senturk e.a. 2005]. **4.** Упомянутые выше исследователи изу-

чали отдельные показатели состояния гемостаза, чаще всего оценивали единичные маркеры внутрисосудистого свертывания крови (ВСК), в том числе и отражающие коагуляционную активность тромбоцитов, и косвенно - интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген (ВТФ), т.е. интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. Системно содержание маркеров ВСК при гестозе не изучалось. Поэтому объем имеющихся данных не достаточен для суждения о зависимости между содержанием в кровотоке продуктов внутрисосудистого свертывания крови и интенсивностью ЛПО. Результатов такого рода исследований у женщин с поздним гестозом мы в литературе не нашли, хотя при некоторых других состояниях они описаны [С.Л.Галян и др., 2003; М.К.Умутбаева, 2005; Davi e.a., 2003, 2005]. При этом изменения содержания в плазме крови маркеров ВСК (они же - маркеры ВТФ) указывают на степень напряженности системы гемостаза [З.С.Баркаган, 1999; Р.Г.Алборов, 2003; Freyburger e.a., 2005; Tunali e.a., 2005]. 6. Интерес к оценке интенсивности внутрисосудистого свертывания, протекающего в физиологических условиях с малой интенсивностью [Д.М.Зубаиров, 2000; А.Ш.Бышевский и др., 2003, 2006], связан с тем, что при патологических состояниях и некоторых экстремальных воздействиях сдвиги уровня этих маркеров могут служить указанием на склонность к гипер- или к гипокоагуляции [Т.А.Батрак, 1999; И.Н.Бокарев, 2000-2002; М.К.Умутбаева, 2003; Zwaal, 1992; Freyburger e.a., 2005]. Не известно, как соотносится уровень маркеров ВСК с интенсивностью ЛПО в тромбоцитах или с их коагуляционной активностью.

Данные о нарушениях в отдельных звеньях системы гемостаза при позднем гестозе беременных, создающих фон, способный обусловить срыв в поведении системы на фоне напряжения (роды), возможная связь гемостатических сдвигов с ускорением липидпероксидации, отсутствие систематизированных данных о состоянии внутрисосудистого свертывания крови при беременности, осложненной гестозом, определило **цель работы: изучить у беременных с гестозом легкой степени тяжести в III триместре и в послеродовом периоде плазменное содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови, коагуляционную активность тромбоцитов и интенсивность липидпероксидации в них на фоне традиционной терапии и терапии, дополненной антиоксидантом.**

Задачи исследований: 1. Изучить плазменное содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови и коагуляционную активность тромбоцитов при физиологической беременности в III триместре и послеродовом периоде. 2. Изучить то же у беременных с гестозом легкой степени тяжести в III триместре и послеродовом периоде на фоне традиционной терапии. 3. Оценить влияние комплексных антиоксидантов компливита и селмевита, включаемых в состав традиционной терапии, на плазменное содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови и коагуляционную активность тромбоцитов у беременных с гестозом легкой степени тяжести в III триместре и послеродовом периоде. 4. Сопоставить влияние компливита и селмевита на плазменное содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови и коагуляционную активность тромбоцитов с теми же величинами, обнаруживаемыми в условиях традиционной терапии.

Научная новизна. 1. Установлено, что при физиологической беременности в III триместре содержание прямых и косвенных маркеров внутрисосудистого свертывания крови и коагуляционная активность тромбоцитов выше, чем у небеременных женщин детородного возраста; 2. Впервые показано, что при беременности, ослож-

ненной поздним гестозом легкой степени, содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови (следовательно, и непрерывное внутрисосудистое свертывание крови), а также коагуляционная активность тромбоцитов выше, чем у здоровых беременных, и достигает той степени, которую можно рассматривать как обратимое состояние, не отражающееся на функции органов и систем (согласно определению И.Н.Бокарева [2002]); **3.** Показано, что в послеродовом периоде содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови и коагуляционная активность тромбоцитов повышаются значительно у женщин с беременностью, осложненной поздним гестозом, и это может рассматриваться как такое состояние, когда интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания крови повышена постоянно, не отражаясь существенно на клинической картине заболевания; **4.** Использование на фоне обычной терапии комплексного антиоксиданта (компливита или селмевита) ограничивает рост содержания маркеров внутрисосудистого свертывания крови и повышение коагуляционной активности тромбоцитов в конце беременности, и особенно заметно в послеродовом периоде; существенной разницы между эффектами компливита и селмевита в использованных дозах нет.

Практическое значение работы. **1.** Полученные в работе результаты позволили рекомендовать включение комплексных антиоксидантов компливита или селмевита в курс обычной терапии для ограничения ускорения внутрисосудистого свертывания крови при беременности, осложненной поздним гестозом, и при родоразрешении. **2.** Определение содержания маркеров внутрисосудистого свертывания крови и коагулоактивности тромбоцитов при физиологической беременности в конце III триместра и беременности, осложненной поздним гестозом легкой степени - полезный диагностический прием, позволяющий в акушерской практике оценить степень напряжения системы гемостаза.

Основные положения, выносимые на защиту. **1.** У здоровых женщин в последние недели гестационного периода до начала родовой деятельности адаптационные сдвиги в системе гемостаза проявляются ускорением непрерывного внутрисосудистого свертывания крови на фоне повышенной коагуляционной активности тромбоцитов и общей свертываемости крови. **2.** У беременных женщин с поздним гестозом в этот же период гемостатические сдвиги более значительны и интенсивность непрерывного внутрисосудистого свертывания крови достигает той степени, которую можно рассматривать как указание на угрозу развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. **3.** У родильниц с поздним гестозом в послеродовом периоде значительно, чем у здоровых родильниц, ускоряется внутрисосудистое свертывание крови и повышается коагуляционная активность тромбоцитов, а гиперкоагулемия, имеющая место перед родами, сменяется гипокоагуляцией потребления, что можно рассматривать как начальную стадию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. **4.** Степень отклонения интенсивности ВСК от физиологических значений у здоровых беременных и родильниц, а также у беременных с гестозом и родильниц с гестозом пропорциональна интенсивности липидпероксидации в тромбоцитах и обратнопропорциональна их антиоксидантному потенциалу. Антиоксиданты компливит или селмевит в примерно равной мере, ограничивают липидпероксидацию, ускоряют восстановление исходного состояния ВСК и коагулоактивности тромбоцитов.

Апробация и публикация. Основные положения диссертации доложены на Межрегиональной научно-практич. конференции биохимиков Урала, Поволжья и Западной Сибири (Самара, 2005), Международном симпозиуме "Медицина и здоро-

вье”, (Тюмень, 2005), на заседании Областного отделения ВБО, 2006) и заседании регионального Тюменского отделения РАЕ (2006).

Материалы работы опубликованы в виде статей в журналах «Медицинская наука и образование Урала (5 статей) и в сборнике материалов Межрегиональной научно-практич. конференции биохимиков Поволжья, Урала и Западной Сибири (2005).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, разделы «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов и заключение», а также список литературы (297 наименований: 210 в отечественных и 87 – в зарубежных изданиях), иллюстрирована 10 таблицами и 18 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Обследованы 228 беременных женщин и 25 здоровых доноров-женщин, близких по возрасту, во 2-й фазе менструального цикла. Разделение всех обследованных женщин на группы для наблюдений представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение женщин, подлежащих наблюдениям, на группы

Характеристика групп	Количество
I. Здоровые доноры (2-я фаза менструального цикла)	25
II. Здоровые беременные, 39-40 недель (контрольная группа)	48
III. Беременные с гестозом легкой степени (основная группа)	
1-я подгруппа – женщины, получавшие обычное лечение	45
2-я подгруппа – женщины, получавшие обычное лечение + компливит	46
3-я подгруппа – женщины, получавшие обычное лечение + селмевит	44
IV. Родильницы с физиологическим течением беременности и родов	24
V. Родильницы с гестозом легкой степени:	
1-я подгруппа - получавшие обычное лечение	22
2-я подгруппа - получавшие обычное лечение+компливит	22
3-я подгруппа - получавшие обычное лечение+селмевит	22

Примечание: женщины V группы – родильницы из числа беременных, представленных в группах II – IV, т.е. их число не влияет на общее количество наблюдавшихся

На всех наблюдаемых заполняли индивидуальную статистическую карту (социальное положение, акушерско-гинекологический анамнез, перенесенные соматические заболевания, особенности течения беременности, родов, послеродового периода, характеристика состояния новорожденного). Наблюдение и исследования проводили в 1-й Городской больнице г. Москвы. Здоровые беременные обследованы в женской консультации. Здоровые родильницы поступали в экстренном порядке в связи с началом родовой деятельности. Беременные и родильницы с гестозом поступали в отделение патологии роддома по направлению женской консультации для выявления осложнений беременности, оценки тяжести и назначения терапии, на дородовую госпитализацию для решения вопросов о методе родоразрешения и подготовки к родам. При госпитализации проводили комплексное обследование (сбор и анализ анамнестических данных; осмотр, оценка общего состояния и объективное обследование органов и систем; осмотр шейки матки в зеркалах; влагалищное исследование; наружное акушерское исследование с анатомической оцен-

кой таза). Беременных консультировали окулист и терапевт. Состояние плода оценивали, используя регистрацию его сердечной деятельности (кардиотокография), доплерографию маточного и пуповинного кровотока, ультразвуковую биометрию плода и плаценты. Опираясь на результаты обследования, составляли план ведения беременности и родоразрешения.

Лабораторное обследование включало общий анализ крови и мочи, пробы Нечипоренко и Зимницкого, определение группы крови, резус-фактора, титра антител, протеинов сыворотки крови, концентрации мочевины, креатинина, остаточного азота, билирубина, сахара, сывороточного железа и малой коагулограммы.

Родоразрешение осуществлялось в этом же стационаре. Все обследуемые родоразрешались самостоятельно через естественные родовые пути. Роды во всех случаях - срочные, дети родились живыми, доношенными. Учитывали продолжительность родов, аномалии родовой деятельности, частоту интранатальных осложнений, среднюю кровопотерю, частоту патологической кровопотери в родах (более 0,6% от массы тела), прогрессирование тяжести гестоза, состояние новорожденных (по шкале Апгар в конце 1-й и 5-й минут). Объем кровопотери оценивали гравиметрически. Течение послеродового периода оценивали по частоте осложнений, частоте и объему гемотрансфузий, средней длительности пребывания в стационаре после родов. Смертельных исходов среди наблюдаемых женщин не было.

Следуя цели работы и опираясь на известные данные [З.С.Баркаган, 1988; Д.М.Зубаиров, 2000; И.Н.Бокарев, 2002; Н.К.Вереина и др., 2005], у беременных и родильниц в плазме крови определяли показатели, позволяющие в совокупности оценить интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген (ВТФ), т.е. интенсивность внутрисосудистого свертывания крови (ВСК): **1.** Содержание растворимых комплексов мономерного фибрина (РКМФ) [А.П.Момот и др., 1999]; **2.** Содержание продуктов деградации фибрина (ПДФ) - показателя, отражающего интенсивность фибринолиза – процесса компенсаторно усиливающегося при ускорении ВТФ [А.Ш.Бышевский и др. 1991]; **3.** Содержание D-димеров, отражающее скорость фибринолиза, т.е. косвенно характеризующее интенсивность ВТФ, определяли методом латексной агглютинации с моноклональными антителами к D-димерам. Для определений использован набор «D-dimer test» фирмы Roche согласно описанию [З.С.Баркаган, А.П.Момот, 1998]. **4.** Содержание ф. P₃ - показателя интенсивности его высвобождения тромбоцитами (уровень ф. P₃ в плазме растет при ускорении ВСК, так как контакт тромбин-тромбоциты, вызывает агрегацию и деструкцию тромбоцитарных плазматических мембран) – оценивали по разнице показателей АВР плазмы до и после удаления из нее тромбоцитов [Rabiner & Groder в описании В.П.Балуды и др. 1980]. **5.** Содержание ф. P₄ в плазме определяли по действию прогретой бедной тромбоцитами плазмы (источник термостабильного ф. P₄) на тромбин-гепариновое время свертывания субстратной плазмы (источник фибриногена и антитромбина III). Степень укорочение - мера активности ф. P₄. **6.** Содержание фибриногена в плазме, реагирующего на тромбин [А.Ш.Бышевский и др., 1969] - величина, зависящая от скорости ВТФ. **7.** Общую свертывающую активность крови оценивали, определяя активированное время рекальцификации (АВР) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) плазмы [Г.Н.Детинкина и др. 1984 а, б]; **8.** Спонтанную агрегацию (СА) тромбоцитов определяли по Н.И.Тарасовой [В.П.Балуда и др., 1980]. Концентрацию тромбоцитов в плазме приводили к 250 - 500 тыс. клеток в мкл (диапазон, корректный для работы на агрегометре), разбавляя нормальную исследуемую плазму гомологичной плаз-

мой (1:2), предварительно обедненной тромбоцитами. 9. Общую коагулирующую активность тромбоцитов (ОКАТ) определяли по их способности изменять время свертывания при добавлении в плазму, используемую для теста АВР [А.Ш.Бышевский и др., 1996]. 10. Содержание сопряженных диеновых конъюгат /ДК/ устанавливали по оптической плотности гептановой фазы (λ - 232 нм). 11. Содержание липидпероксидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК - продукты ЛПО), определяли флуорометрически в экстрактах тромбоцитов [В.Н.Ушкалова и др., 1987], устанавливая интенсивность флуоресценции (λ возбуждения 510 нм, λ флуоресценции - 535 нм) на флуориметре "Биан 130". Об антиоксидантном потенциале (АОП) судили по скорости окисления (СО), характеризующей быструю стадию ЛПО, и периоду индукции (ПИ), характеризующей медленную стадию процесса. Вместе оба показателя отражают состояние АОП [В.Н.Ушкалова и др., 1987].

Определения у здоровых беременных проводили перед родами до начала родовой деятельности, у беременных с гестозом - после традиционного лечения или лечения, включавшего дополнение (компливит или селмевит). Отбор проб также проводили перед родами до начала родовой деятельности.

У рожениц все показатели оценивали перед родами (38-40 недель гестации, до начала родовой деятельности), через 1, 2-3, 4-6 и 8-9 сут после родов. Компливит или селмевит назначали (по 1 таблетке в сут) в течение 5-7 дней перед родами и 8-9 дней после родов).

Результаты исследований, выраженные в цифрах, анализировали методом вариационной статистики для малых рядов наблюдений, вычисляя среднюю арифметическую (М), её среднюю ошибку (m) и среднеквадратическое отклонение (σ). Для оценки достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента (t) и степень вероятности (p). При сопоставлении интенсивных показателей использовали альтернативное варьирование, рассчитывая те же величины. Различия считали достоверными при значениях степени вероятности < 0.05 . В тексте и в таблицах приводятся значения величины m. Графический анализ полученных данных проводили в системе Microsoft Graf (приложение MS Word 98).

Сведения об изменениях отдельных звеньев системы гемостаза при позднем гестозе беременных, создающих предпосылки срыва в поведении системы на фоне напряжения в период родов, связь этих изменений с ускорением липидпероксидации, определило направление и алгоритм наших исследований. Особенно важной мы сочли необходимость получить при позднем гестозе - достаточно распространенном осложнении беременности - данные о состоянии внутрисосудистого свертывания крови, ускорение которого может явиться предвестником перехода к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови.

Исследование было начато с формирования групп женщин для наблюдений в соответствии с целью исследования: группа здоровых доноров – *женщины детородного возраста* во 2-й фазе менструального цикла, служившая для получения данных о состоянии всех исследуемых показателей в условиях физиологической нормы; *группа здоровых беременных (39-40 недель)*, данные которых сопоставляли с полученными у здоровых небеременных женщин, чтобы установить состояние исследуемых систем при физиологической беременности перед родами и её изменений после родов; *группа беременных с поздним гестозом легкой степени*, чтобы выявить отличия в состоянии гемостаза, ЛПО и АОП при гестозе перед родами и после них.

Внутри группы беременных с гестозом были выделены 3 подгруппы: бере-

менные с гестозом, получавшие обычную для этой патологии терапию, беременные с гестозом, получавшие дополнительно компливит, беременные с гестозом, получавшие дополнительно селмевит (у этих женщин пробы крови отбирали перед родами). Такие же подгруппы выделены для оценки гемостаза и липидпероксидации у родильниц с гестозом (пробы крови у них отбирали в разные сроки после родов).

Естественно, сопоставляемые группы по социальной и клиничко-анамнестической характеристике, здоровые беременные и беременные с гестозом в сравниваемых группах близки по возрасту, месту проживания, характеру деятельности и специальным признакам (первые или повторные роды, аборт в прошлом, наличие гинекологических заболеваний и другое).

Результаты исследований и их обсуждение. Сопоставляя графики, отражающие изменения содержания маркеров ВТФ, ЛПО и АОП перед родами у здоровых беременных (в % от их значений у женщин с физиологически протекающей беременностью) находим следующее (рис. 1):

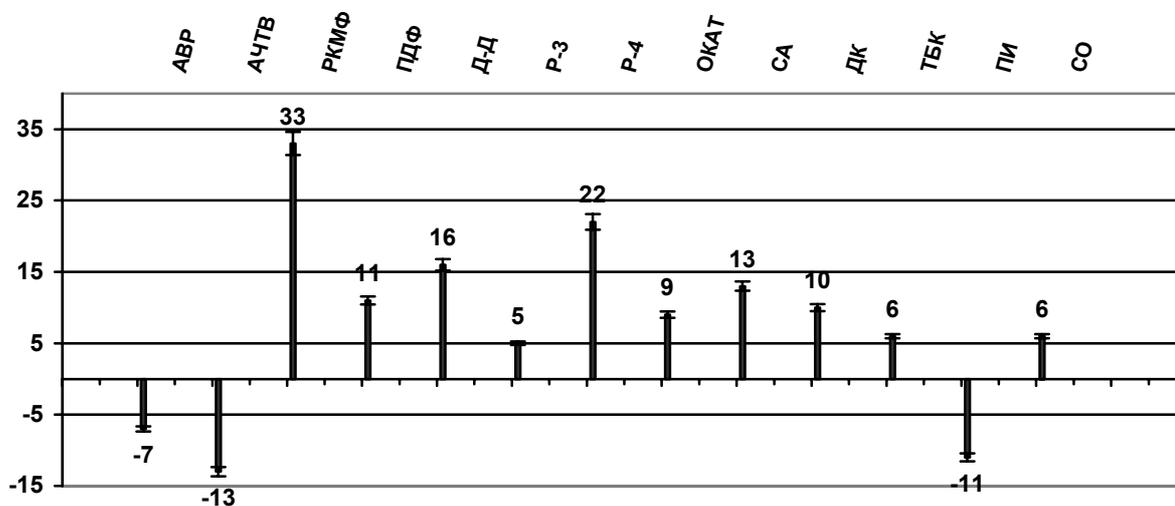


Рисунок 1. Степень отклонения (в %) показателей состояния гемостаза, ЛПО и АОП у здоровых беременных (39-40 недель) перед родами (до начала родовой деятельности) от значений у здоровых небеременных женщин детородного возраста

Укорочение тестов АВР и АЧТВ – признак гиперкоагулемии, статистически достоверной, но небольшой – указывает на активацию свертывания. О том же говорит и слабо выраженный прирост содержания маркеров внутрисосудистого свертывания (РКМФ, ПДФ и D-димеров), так как их уровень отражает интенсивность ВТФ, ускорение которого, в свою очередь указывает на активацию тромбиногенеза [М.К.Умутбаева, 2005; Р.Г.Алборов, 2004; Freyburger e.a., 2005].

Рост содержания косвенных маркеров внутрисосудистого свертывания – фф. P₃ и P₄ - свидетельствует ещё и об активации тромбоцитов, подтверждаемой увеличением их общей коагуляционной активности (ОКАТ) и спонтанной агрегации (СА). Прирост показателей невелик - от 4.9 % (ф. P₃), до 21.8% (ф. P₄). Значительнее увеличена концентрация фибриногена (на 33%). Это соответствует и ранее описанной гиперфибриногемии у беременных, связанной не только с подготовкой гемостаза к кровопотери в родах, но и с измененным гормональным фоном в пери-

од гестации [А.Д.Макацария, А.Л.Мищенко, 1997; Е.А.Винокурова, 1999].

В итоге, можно утверждать, что при беременности, протекающей физиологически, появляются не только отдельные признаки активации той или иной фазы гемокоагуляции, но ускоряется изменяющийся волнообразно в условиях физиологической нормы процесс – непрерывное ВСК. Это согласуется с известным представлением об адаптивных сдвигах в организме беременных, смысл которых - повышение «готовности» организма беременной к ожидаемой в родах кровопотере [Т.К.Мухитдинова, 1992; А.Д.Макацария, А.Л.Мищенко, 1997]. Увеличение интенсивности ЛПО (прирост содержания ДК и ТБК в тромбоцитах - рис. 1), подтверждает представление о связи между интенсивностью тромбогенеза и ЛПО [С.Л.Галян, 1993; А.Ш.Бышевский, 1995-2005; Tunalı e.a., 2005] и подтверждает полученные с использованием других методических приемов данные у больных с гестозом [Е.А.Винокурова, 1999], а также при обследовании больных, оперированных по поводу гинекологических заболеваний [Н.Б.Баклаева, 2005].

Снижение антиоксидантного потенциала на фоне ускорения ЛПО не является неожиданным – нередко усиленному накоплению липидпероксидов сопутствует снижение АОП [С.Л.Галян и др., 2003; Olas e.a., 2005].

После родов у женщин с физиологической беременностью наблюдали усугубление всех найденных перед родами сдвигов (рис. 2).

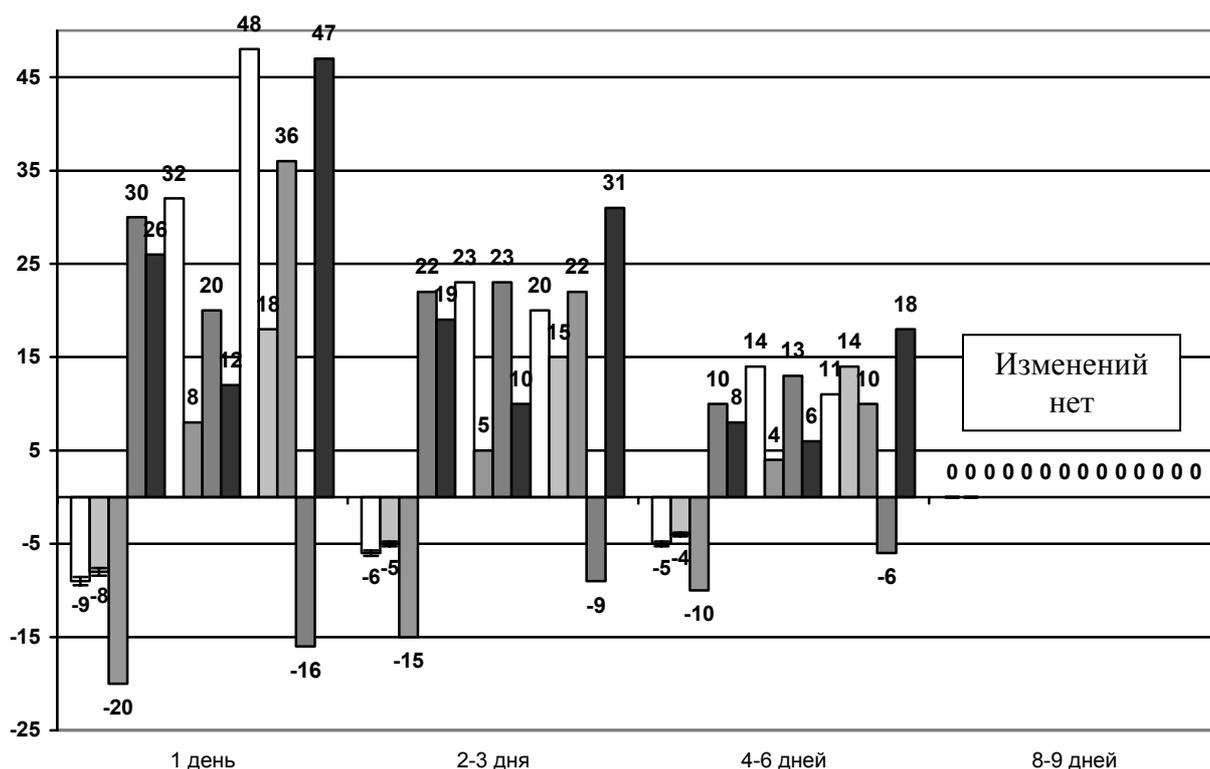


Рисунок 2. Изменения (в % относительно значений перед родами) гемостаза, ЛПО и АОП у здоровых родильниц в разные сроки после родов. В пределах каждого срока отбора проб столбцы диаграммы слева направо отражают: АВР, АЧТВ, ФГ, РКМФ, ПДФ, Д-Д, ф.Р₃, ф.Р₄, ОКАТ, СА, ДК, ТБК, ПИ и СО

На рисунке видно, что АВР и АЧТВ, существенно укороченные через 1 день после родов, постепенно приближались к исходным значениям и сравнялись с ними на 8-9 дни. То же произошло и с другими величинам – все они через 1 день по-

сле родов отличались от найденных перед родами и сравнивались с ними к 8-9 дням после родов. В целом характер отклонений свидетельствует, что ускоренное ВСК, умеренная гиперкоагулемия и активация тромбоцитов, отличавшаяся перед родами здоровых беременных от небеременных, усилилась вскоре после родов, затем постепенно происходило уменьшение степени отклонений и, наконец, они исчезли к 8-9 дням. Однако по сравнению с небеременными женщинами у здоровых беременных сохранялось напряжение гемостаза и к концу послеродового периода.

Сопровождались найденные отклонения активацией ЛПО и снижением АОП в степени, пропорциональной изменениям уровня маркеров ВСК, а также изменениями коагулоактивности тромбоцитов и ростом общей свертывающей активности.

Таким образом, ускорение ЛПО, снижение АОП, рост содержания маркеров внутрисосудистого свертывания крови и признаки активации тромбоцитов, свойственные здоровым беременным уже непосредственно перед родами, усугубляются тотчас после родов. Затем происходит постепенное восстановление всех оцениваемых показателей до значений, найденных перед родами, т.е. они остаются несколько более высокими, чем у небеременных женщин детородного возраста.

Сопоставляя значения всех определявшихся нами показателей состояния гемостаза, ЛПО и АОП у здоровых беременных перед родами и у беременных с гестозом (так же перед родами), мы убедились в том, что у последних все сдвиги выражены значительно сильнее.

На рис. 3 видно, что и степень гиперкоагулемии (укорочение АРВ и АЧТВ), и содержание основных маркеров ВСК (РКМФ, ПДФ и D-димеров), а также показатели, характеризующие активность тромбоцитов (фф. P₃ и P₄, ОКАТ и СА) изменены при гестозе в том же направлении, но в большей степени.

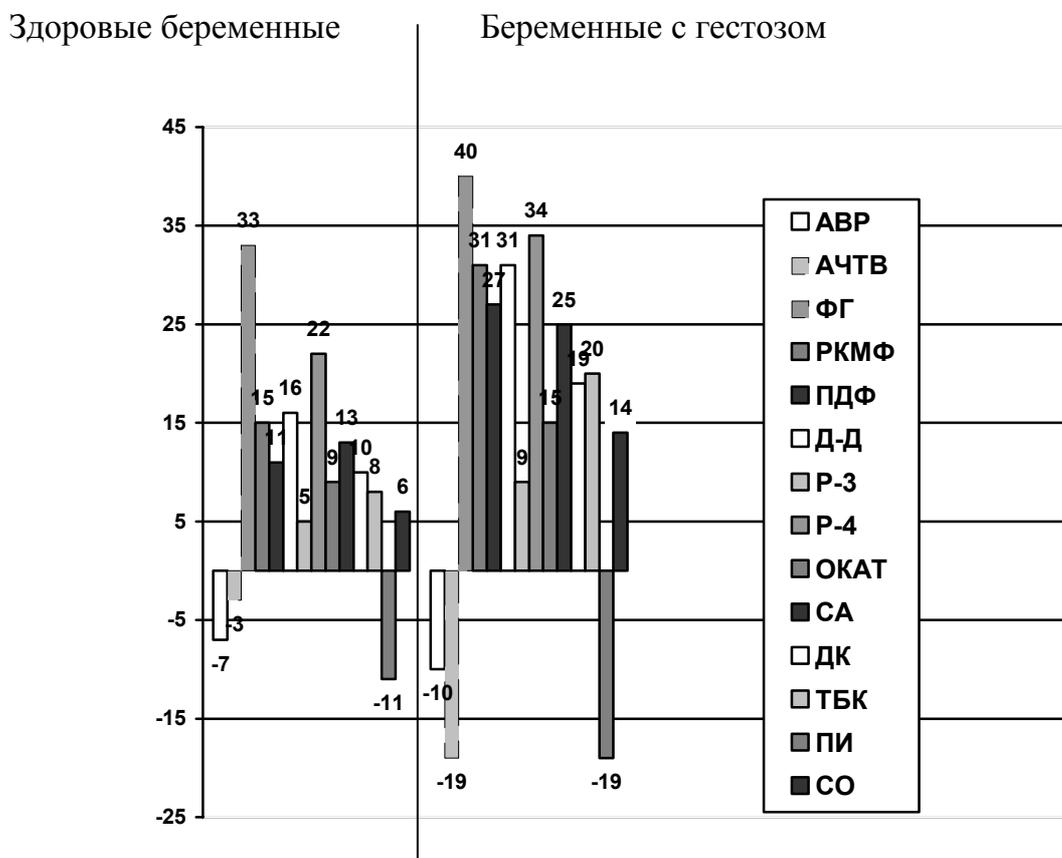


Рисунок 3. Изменения гемостаза, ЛПО и АОП у беременных с гестозом и здоровых

беременных (в % относительно здоровых небеременных женщин детородного возраста). Обозначения в легенде (сверху вниз) соответствуют столбикам диаграммы слева направо.

То же относится и к показателям состояния ЛПО – содержание липидпероксидов (ДК и ТБК) увеличено заметнее у женщин с гестозом, и к АОП – период индукции укорочен, а скорость окисления увеличена заметнее при гестозе.

Следовательно, активация тромбоцитов, ускорение внутрисосудистого свертывания, сопровождающие интенсификацию ЛПО и снижение АОП, и обнаруживаемые перед родами у женщин с физиологически протекающей беременностью, выражены (в тот же период) значительно у женщин с беременностью, осложненной гестозом легкой степени.

В связи с этим можно было ожидать, что роды - процесс, сопровождаемый эмоциональным и физическим напряжением, травматизацией тканей матки и родовых путей [В.Н.Серов и др., 1989] - при наличии гестоза вызовут более заметные сдвиги у женщин с гестозом.

Оказалось, что изменения показателей общей свертываемости крови, отражающие отклонения от нормокоагулемии (АВР, АЧТВ) после родов у родильниц с гестозом иные по направленности (рис. 4).

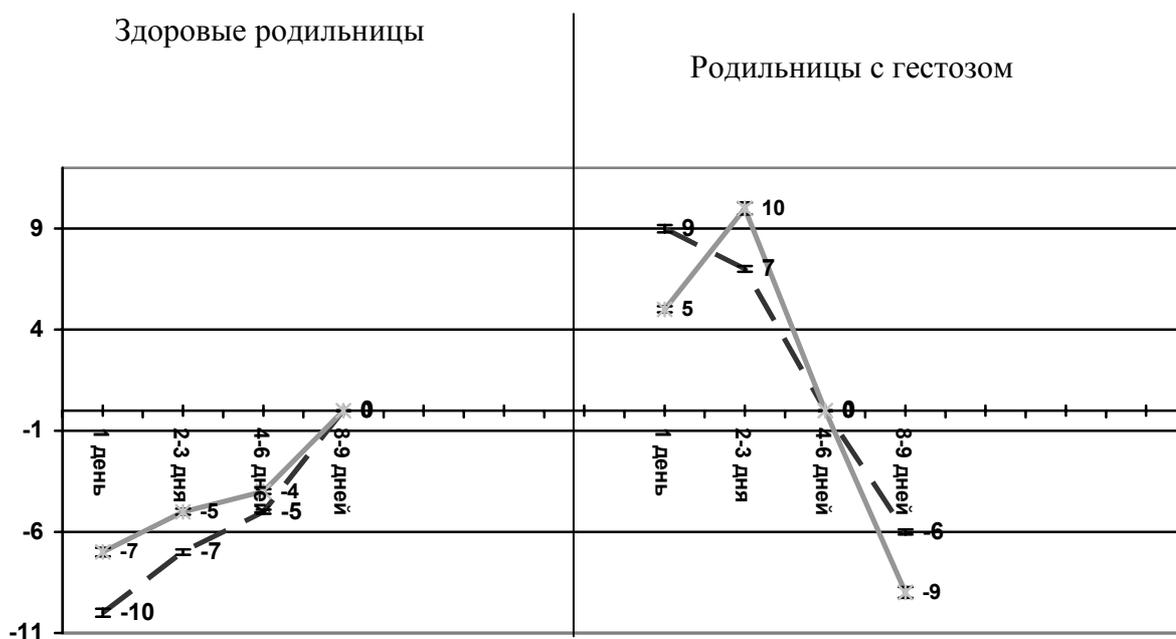
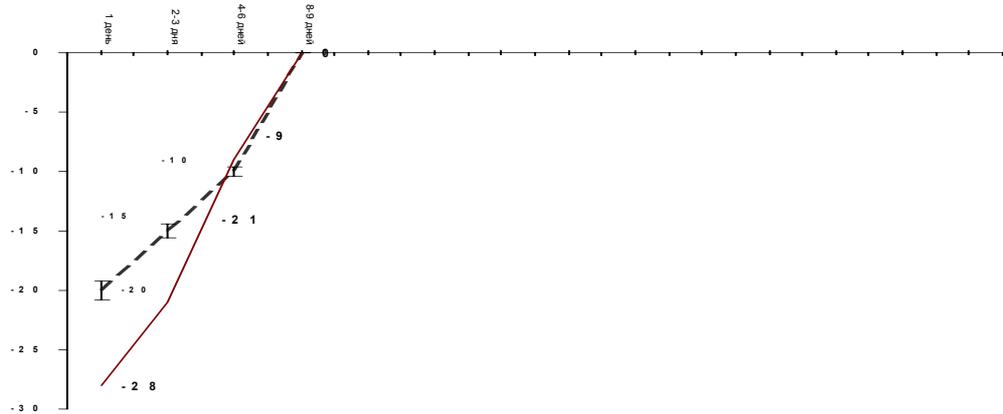


Рисунок 4. Изменения (в %) АВР (прерывистая линия) и АЧТВ (сплошная линия) после родов относительно значений перед родами (слева – у здоровых родильниц, справа – у родильниц с гестозом).

У здоровых родильниц через 1 день после родов укорочены АВР и АЧТВ, степень укорочения постепенно убывает, и к 8-9 дням показатели достигают предродового значения (отклонения равны нулю). У беременных с гестозом (правая часть рис. 4) через 1 день после родов оба показателя удлинены, что сохраняется в меньшей мере и через 2-3 дня после родов. На 4-6 дни значения показателей выравниваются с исходными, а к 8-9 дням становятся короче исходных. Следова-

но, наблюдающаяся перед родами гиперкоагулемия у здоровых беременных усиливается после родов, нормализуясь к 8-9 дням, а у рожениц с гестозом роды сопровождаются тотчас же развитием гипокоагулемии, которую можно расценивать



как следствие потребления, что подтверждается изменениями характера фибриногенемии. Так, на рис. 5 видно, что через 1 день после родов фибриногенемия у рожениц с гестозом снижена заметнее, чем у здоровых рожениц. Разница сохраняется и через 2-3 дня, исчезая к 4-6 дням после родов.

Рисунок 5. Изменения (в %) концентрации фибриногена после родов относительно значений перед родами: прерывистая линия – у здоровых рожениц, сплошная – у рожениц с гестозом (статистические различия через 1 и 2-3 дня достоверны – $p < 0.05$, на 4-6 и 8-9 не существенны)

Подтверждается усиленное потребление фибриногена и более высоким содержанием маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген у рожениц с гестозом.

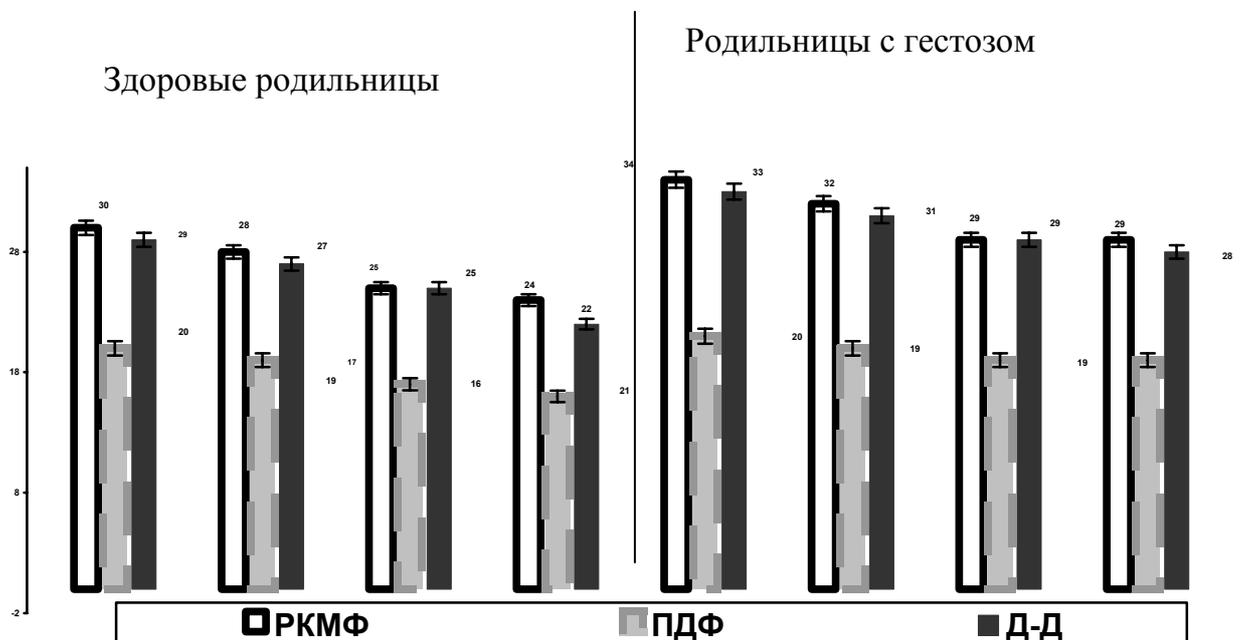


Рисунок 6. Абсолютное содержание РКМФ, ПДФ и D-димеров после родов у здоровых рожениц (слева) и рожениц с гестозом (справа). Различия через 1, 2-3, 5-6 и 8-9 дней после родов (слева направо) достоверны, $p < 0.05$

Так, на рис. 6 видно, что абсолютные величины, отражающие содержание РКМФ, ПДФ и D-димеров, заметно выше у рожениц с гестозом на всех этапах наблюдений в послеродовом периоде.

Столь же отличны у здоровых и страдающих гестозом рожениц и показатели активности тромбоцитов (рис. 7).

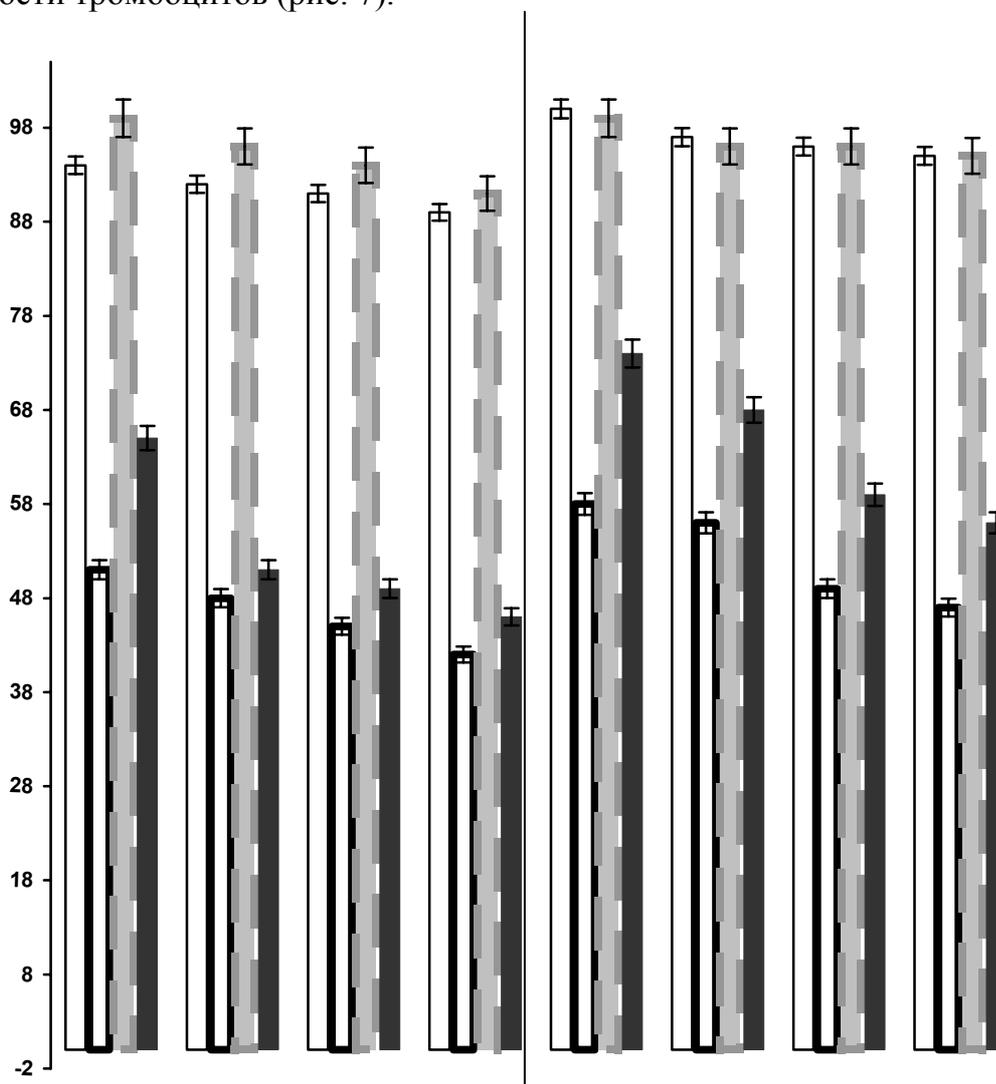


Рисунок 7. Абсолютные значения величин P₃, P₄, OKAT и СА после родов у здоровых рожениц (слева) и рожениц с гестозом (справа). Различия через 1, 2-3, 5-6 и 8-9 дней после родов (слева направо) достоверны (p < 0.05), исключая показатель OKAT через 1 и через 2-3 дня после родов.

Так, у рожениц с гестозом через 1 день и в последующие дни после родов все показатели выше, чем у здоровых рожениц. Близки между собой и значения показателей OKAT – имеется лишь тенденция к их повышению у рожениц с гестозом. Кроме того, у рожениц с гестозом эти показатели изменены и на последнем этапе наблюдений - в тот период, когда у здоровых рожениц показатели сравниваются с найденными перед родами (сопоставить рисунки 6 и 7 с рис. 3).

Следовательно, изменения общей свертывающей активности крови (АВР и АЧТВ) у рожениц с гестозом, наряду с изменением фибриногемии, отражают сдвиг, который стоит на грани перехода гиперкоагулемии в гипокоагулемию потребления. Изменения содержания прямых и косвенных маркеров ВСК после родов

указывает на ускорение этого процесса у рожениц с гестозом в большей мере, чем у здоровых рожениц. То же касается и изменений активности тромбоцитов.

В целом реакция на роды со стороны системы гемостаза, уже перед родами активированной у женщин с гестозом, заметно значительнее, чем у здоровых рожениц.

Как и в других ситуациях, здесь большей степени напряжения гемостаза (в частности, большей степени ускорения ВСК) соответствует интенсификация ЛПО и снижение АОП, что видно при сопоставлении рис. 8 с рисунками 4-7.

На рис. 8 видно, что после родов у женщин с гестозом легкой степени содержание диеновых конъюгатов (ДК) и ТБК-продуктов достоверно выше во все сроки отбора проб после родов, т.е. у них интенсивнее протекает перекисное окисление липидов. Там же видно, что период индукции на всех этапах обследований (после родов) короче у рожениц с гестозом, а СО, напротив, выше в соответствующие сроки. Следовательно, в большей мере снижен у этих женщин АОП.

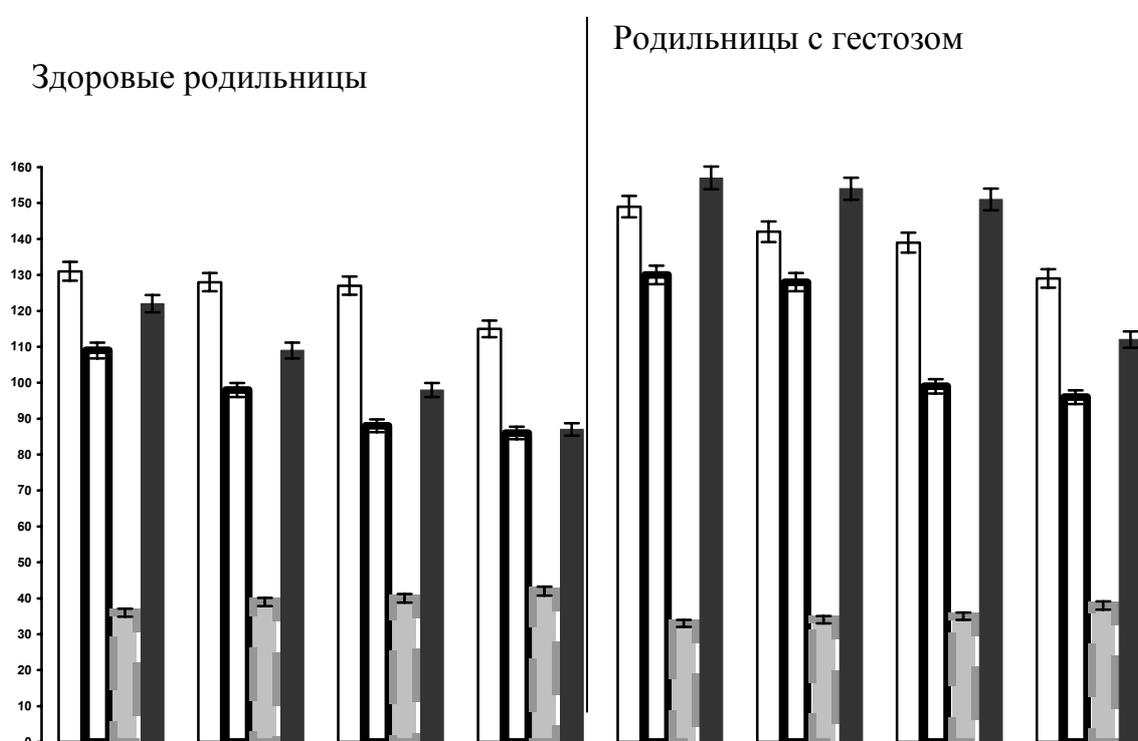


Рисунок 8. Абсолютные значения величин ДК, ТБК, ПИ и СО после родов у здоровых рожениц (слева) и рожениц с гестозом (справа). Различия через 1, 2-3, 5-6 и 8-9 дней после родов (слева направо) относительно состояния перед родами достоверны ($p < 0.05$).

Таким образом, и в данном наблюдении ускорение ЛПО и снижение АОП сопровождается ростом содержания маркеров внутрисосудистого свертывания крови.

Это подтверждено тем, что дополнение терапевтического комплекса антиоксидантами, которые ограничивают или устраняют активацию ЛПО, ускоряло исчезновение признаков активации гемостаза, в частности активации внутрисосудистого свертывания крови.

Анализ кривых рис. 9 выявляет, что у женщин с гестозом, которые дополнительно не получали либо получали компливит, заметно ограничивались сдвиги общей свертывающей активности крови. У тех и других после родов удлинено АВР через 1, 2-3 и 4-6 дней, однако имеются отличия: 1) степень удлинения выше у не-

получавших компливита, 2) на 8-9 дни удлинение АВР у них сохранялось в не-большой, но достоверной степени, 3) у родильниц, получавших компливит, АВР к 8-9 сравнивалось с предродовым значением – степень отклонения стала равной нулю.

Сходны изменения и второго показателя общей свертываемости крови – АЧТВ: этот показатель у родильниц, не получавших компливита, был удлинен до 8-9 дня включительно, хотя степень удлинения постепенно уменьшалась, а у родильниц, получавших компливит, к 8-9 дням степень сдвига равна нулю.



Рисунок 9. Изменения АВР, АЧТВ и концентрации фибриногена в разные сроки после родов (в % к предродовым значениям) у родильниц с гестозом, не получавших (слева) и получавших (справа) компливита. Обозначения: АВР прерывистая линия, АЧТВ – сплошная линия, Фибриноген – сплошная жирная линия

Следовательно, у не получавших компливита общая свертываемость, снизившаяся после родов, постепенно нормализовалась, но не достигла состояния, наблюдавшегося перед родами. На фоне компливита, снижение общей свертываемости сменилось к концу послеродового периода нормализацией. Эти сдвиги - признак того, что на фоне обычной терапии гестоза роды сопровождаются гипокоагуляцией потребления, сохраняющейся, хотя и в меньшей степени, до конца послеродового периода. При введении в курс терапии компливита гипокоагулемия сменяется к концу послеродового периода нормокоагулемией. Это подтверждается более выраженной гипофибриногемией у родильниц, не получавших компливита: у них степень изменения концентрации фибриногена в первые дни послеродового периода заметнее, а, главное, гипофибриногемия сохраняется и на 8-9 дни после родов, когда концентрация фибриногена на фоне компливита возвращается к исходному значению (во всех сравниваемых ситуациях значения $p < 0.05$).

Сопоставить степень изменения уровня маркеров ВСК у родильниц обеих групп позволяет рис. 10. Так, ранний эффект компливита на изменение содержания РКМФ после родов невелик – разница в степени сдвига через 1 и 2-3 дня достоверна, но невелика. Увеличивается разница на 4-6 и 8-9 дни – у родильниц с гестозом,

получавших компливит, в эти сроки степень прироста РКМФ заметно меньше, чем у родильниц, не получавших компливита. Изменения содержания ПДФ ещё выразительнее зависят от приема компливита – уже через 1, 2-3 дня и в остальные дни после родов разница в увеличении содержания ПДФ заметнее – содержание ПДФ ниже на фоне компливита. Эффект ещё выразительнее сказывается на содержании D-димеров. В целом, роды у родильниц, получавших дополнительно к обычной терапии компливит, вызывают менее выраженный прирост продуктов ВТФ, отражающих интенсивность ВСК, чем при обычной терапии – развивающееся напряжение в системе гемостаза менее значительно.

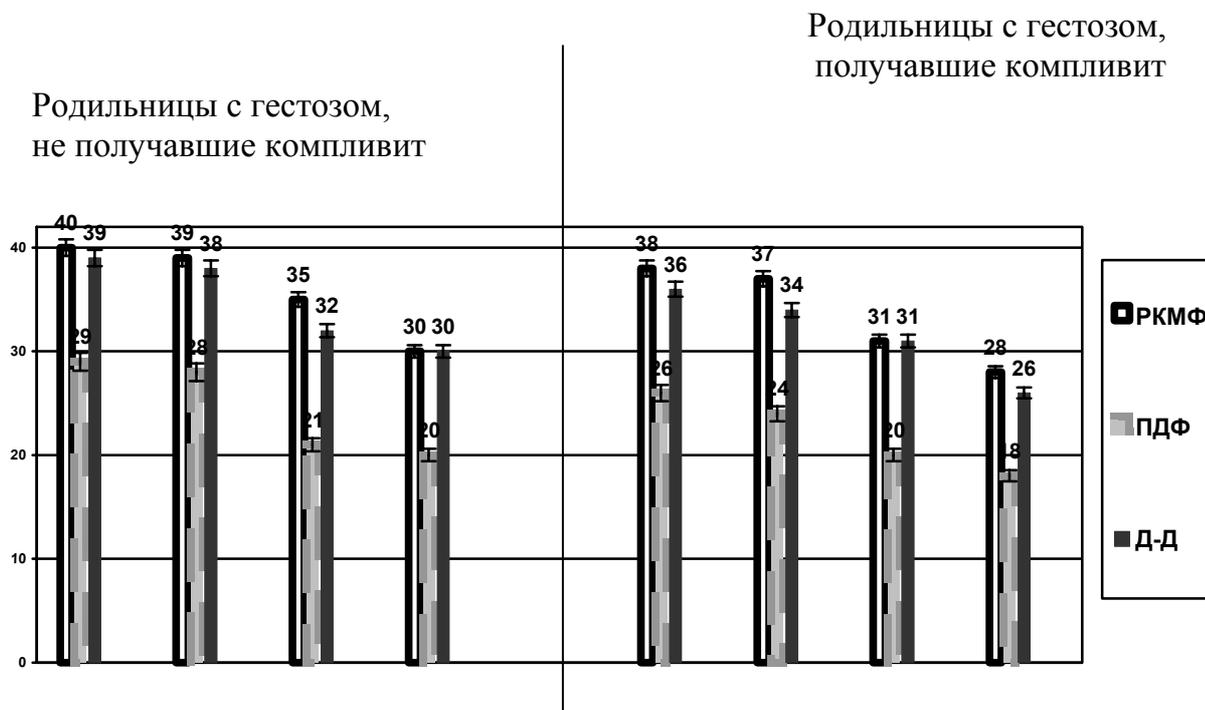


Рисунок 10. Абсолютные значения величин РКМФ, ПДФ и D-димеров после родов у родильниц с гестозом, не получавших (слева) и получавших компливит (справа). Различия через 1, 2-3, 5-6 и 8-9 дней после родов (слева направо) относительно состояния перед родами достоверны ($p < 0.05$)

Заметно отличались у родильниц, не получавших или получавших компливит, изменения показателей активности тромбоцитов. На диаграммах рис. 11 видно, что у родильниц с гестозом, не получавших компливита, в послеродовом периоде активность фф. P_3 и P_4 во все моменты обследования заметно выше, чем в те же сроки у беременных с гестозом, лечение которых включало компливит. То же относится и к показателям ОКАТ и СА.

Здоровые родильницы

Родильницы с гестозом

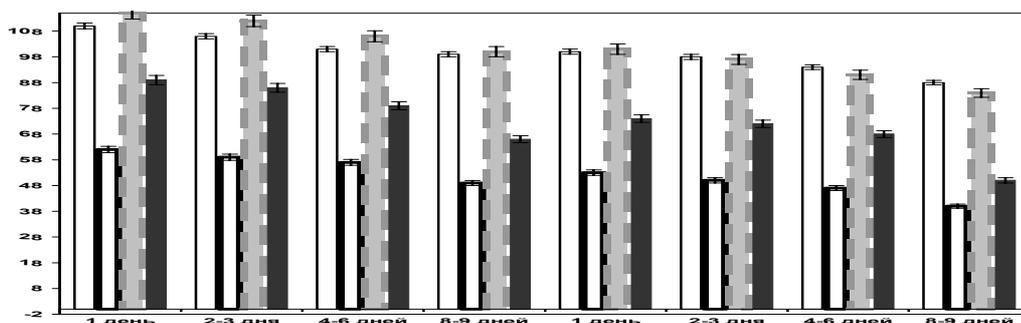


Рисунок 11. Абсолютные значения величин P_3 , P_4 , ОКАТ и СА (слева направо в пределах каждого периода) после родов у рожениц с гестозом, не получавших (слева) и получавших (справа) компливит. Все различия достоверны ($p < 0.05$),

Ещё заметнее сказалось дополнение курса терапии рожениц с гестозом компливитом на липидпероксидации и антиоксидантном потенциале - ЛПО и АОП. На рисунке 12 видно, что содержание ДК и ТБК после родов быстрее снижается у рожениц с гестозом, получавших компливит, и разница становится особенно заметной к 8-9 дням после родов. То же относится к содержанию ТБК-продуктов и к показателю скорости окисления (СО).

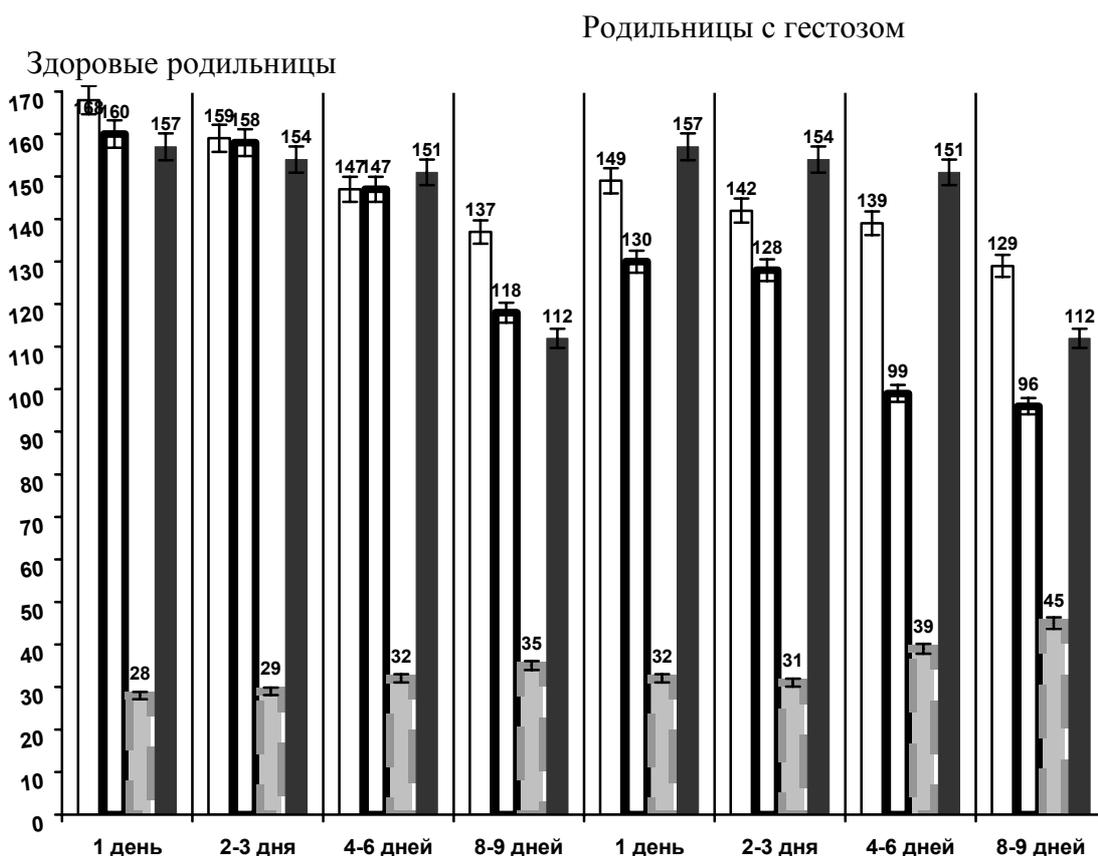


Рисунок 12. Абсолютные значения величин ДК, ТБК, ПИ и СО (слева направо) после родов у рожениц с гестозом, не получавших и получавших компливит ($p < 0.05$).

Период индукции (ПИ) постепенно нарастает у женщин обеих групп, однако у рожениц, получавших компливит, это достоверно заметнее, особенно к 8-9 дням.

Сказанное свидетельствует, что компливит, проявил антиоксидантный эффект – быстрее снижалось содержание дипидпероксидов и быстрее восстанавливался антиоксидантный потенциал, изменившиеся после родов.

Учитывая известные данные о прямой зависимости между гемостазом и ЛПО [И.В.Ральченко, 1998; С.Л.Галян, 2003] и обратной – между гемостазом и АОП [М.К.Умутбаева, 2004; А.Л.Чернова, 2004], можно считать, что позитивное влияние на ВСК, на состояние тромбоцитов и общую свертываемость компливит оказал за счет своих антиоксидантных свойств. Эта способность антиоксидантов ранее была обнаружена при свинцовой интоксикации [А.М.Мкртумян, 1994; С.Ю.Мухачева и др., 2005], в клинических и экспериментальных наблюдениях [А.М.Мкртумян, 1994; Н.Б. Баклаева, 2003; Р.Г.Алборов, 2004; Г.А.Сулкарнаева, 2004].

Сопоставляя в заключительной части исследований эффекты компливита и селмевита - препаратов, отличающихся наличием селена в последнем [Ю.Ф.Удалов и др., 2000; А.Ш.Бышевский и др., 2003-2006] - мы не нашли заметной разницы в их влиянии на состояние гемостаза, на ЛПО, и на антиоксидантный потенциал у женщин с гестозом до и после родов. Для сравнения эффекта этих препаратов мы анализировали диаграммы, отражающие в разные сроки после родов, степень изменения всех показателей, определявшихся у женщин с гестозом, получавших компливит или селмевит. Для анализа показатели, как и ранее, разделили на четыре группы, отражающие общую свертываемость, содержание маркеров ВТФ, коагуляционную активность тромбоцитов, или состояние ЛПО и АОП.

На рис. 13 видно, что у рожениц, получавших на фоне обычной терапии компливит или селмевит, степень сдвигов АВР и АЧТВ совпадает (статистически не отличается). Глубина гипофибриногенемии чуть ниже у женщин, получавших селмевит, однако, динамика изменений фибриногенемии и время её возвращения к исходному состоянию одинаковы у обеих групп рожениц.

Таким образом, можно говорить лишь о слабо выраженной тенденции, отражающей более заметное ограничение сдвигов общей свертываемости крови селмевитом по сравнению с компливитом.

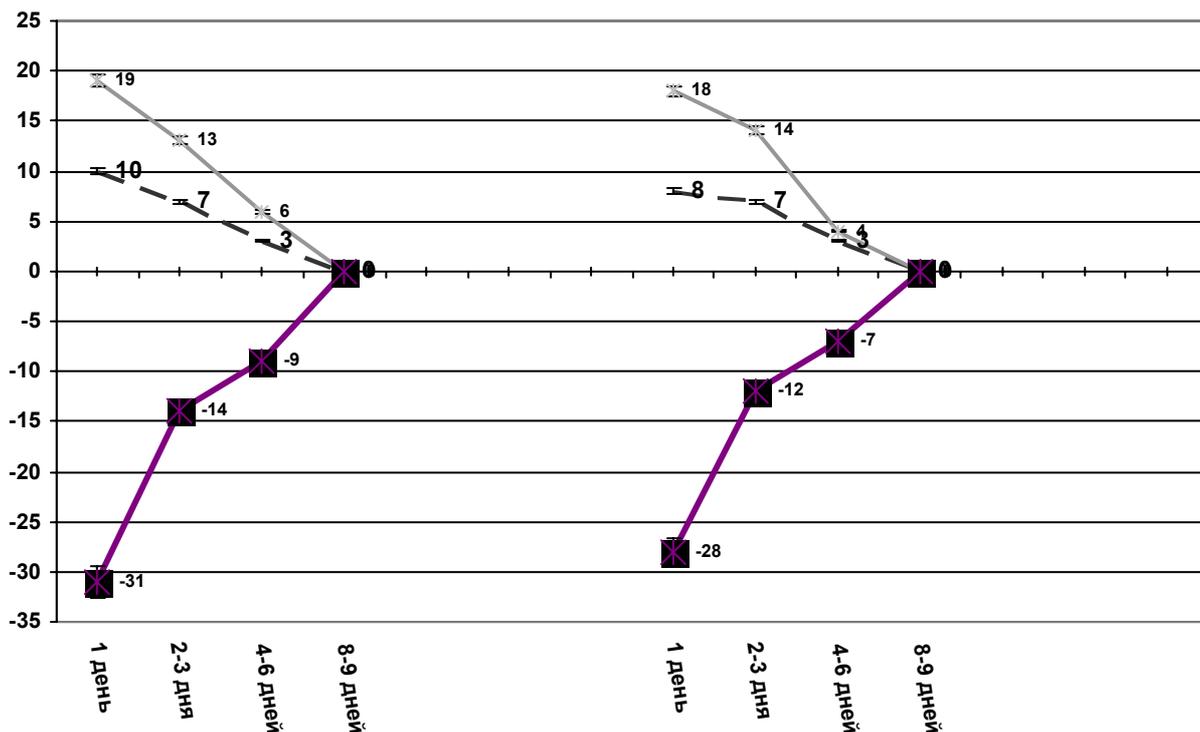


Рисунок 13. Степень изменения (в % по отношению к найденным перед родами) АВР, АЧТВ и содержания фибриногена в разные сроки после родов у родильниц с гестозом, получавших компливит (слева) или селмевит (справа). Достоверны только различия между изменением фибриногемии через 1 день после родов ($p < 0.05$)

Сопоставление интенсивности сдвигов содержания маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген у родильниц с гестозом, получавших компливит или селмевит, показало (рис. 14), что кривые, характеризующие степень изменения уровня маркеров ВТФ в разные сроки после родов у беременных с гестозом, получавших компливит или селмевит, близки между собой – при наложении левой части рисунка на правую кривые сливаются.

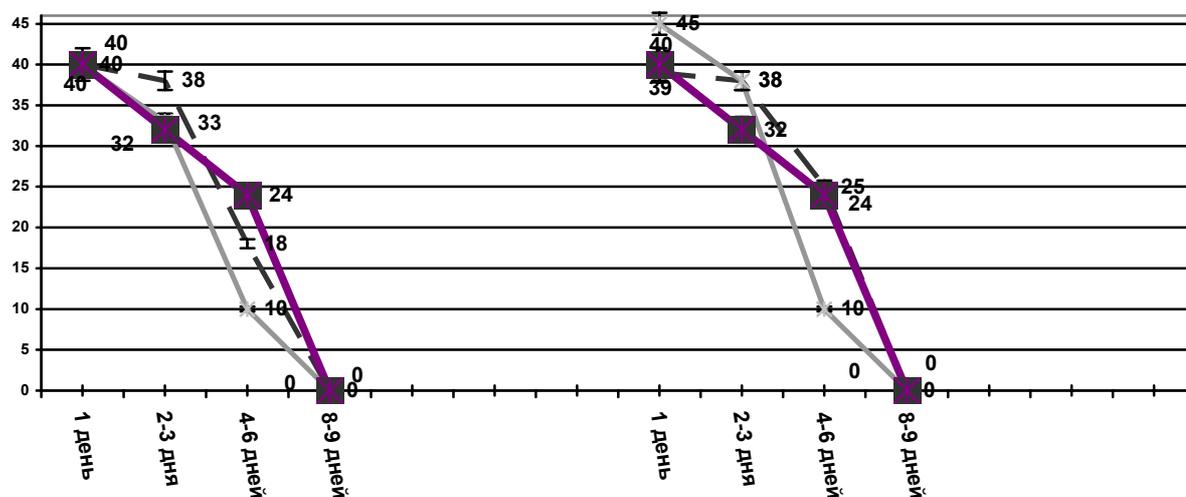


Рисунок 14. Степень изменения (в % к найденным перед родами) содержания РКМФ, ПДФ и D-димеров в разные сроки после родов у родильниц с гестозом, получавших компливит (слева) или селмевит (справа). Значения p везде > 0.05). Обозначения: РКМФ – прерывистая линия, ПДФ – сплошная линия, Д-Д - жирная сплошная линия

На рис. 15 сопоставлены эффекты компливита и селмевита на интенсивность изменения активности тромбоцитов у родильниц с гестозом после родов.

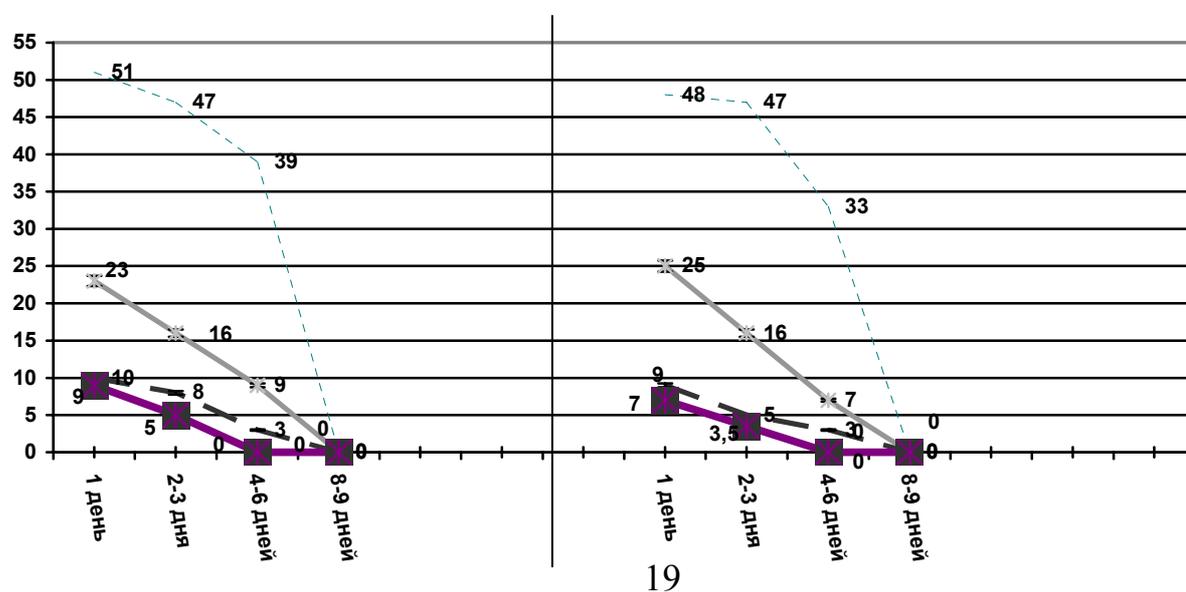


Рисунок 15. Степень изменения (в % к найденным перед родами) активности фф. P₃, P₄, OKAT и СА в разные сроки после родов у рожениц с гестозом, получавших компливит (слева) или селмевит (справа). **Обозначения:** P₃ – прерывистая линия, P₄ - сплошная линия, OKAT – жирная линия, СА – пунктирная линия. Достоверных отличий не найдено

Здесь видно, что ход кривых и цифровые значения, найденные в разные сроки после родов, у сравниваемых групп близки между собой. Более того, отличия от предродовых значений исчезают у всех показателей одновременно - на 4-6 и 8-9 дни после родов. Исключение – величина, характеризующая изменение OKAT, которая достигла нулевого значения в обеих группах к 4-6 дням после родов.

Следовательно, под влиянием компливита или селмевита, дополняющих обычную терапию гестоза, в равной мере ограничили сдвиги активности тромбоцитов.

Несколько иначе изменялись при введении компливита или селмевита показатели состояния АОП и ЛПО. Так (рис. 16), через 1, 2-3 и 4-6 дней после родов содержание липидпероксидов (ДК и ТБК-продуктов) у рожениц, получавших компливит, было выше, чем в те же сроки у женщин, получавших селмевит. На 8-9 дни содержание этих продуктов оказалось ниже, чем перед родами соответственно на 8 и 12 %, а у женщин, получавших селмевит, снижение содержания ДК и ТБК на 8-9 дни после родов составило 18 и 22 % соответственно (p в обоих случаях < 0.05).

Период индукции (ПИ) у женщин, получавших компливит, через 1 и 2-3 дня после родов укорочен заметнее, чем у получавших селмевит, а через 8-9 дней оказался на 15% длиннее, чем перед родами. У женщин, получавших селмевит удлинение ПИ к этому сроку составило 22 % (по данным альтернативного варьирования различия достоверны – $p < 0.05$). Скорость окисления (СО) на фоне компливита через 1 и 2-3 дней после родов выше, чем на фоне селмевита. На 4-6 и 8-9 дни на фоне компливита СО уменьшилась на 12 и 20 % соответственно. У женщин, получавших селмевит, через 8-9 дней снижение СО составило 28 % относительно величины, найденной перед родами.

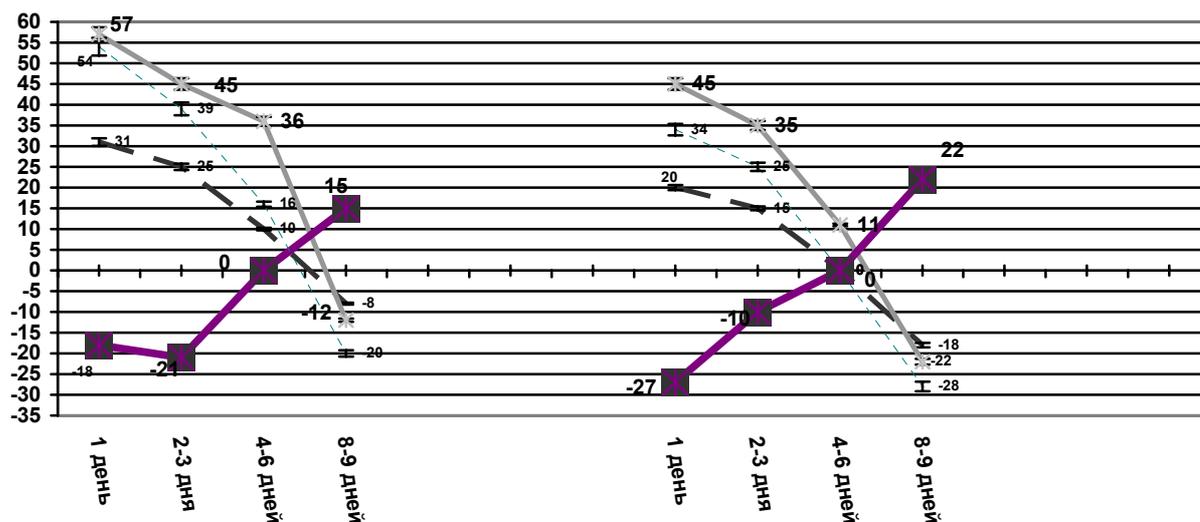


Рисунок 16. Степень изменения (в % по отношению к найденным перед родами) содержания ДК и ТБК, длительности ПИ и СО в разные сроки после родов у рожениц с гестозом, получавших компливит (слева) или селмевит (справа). **Обозначения:** ДК – прерывистая линия, ТБК - сплошная линия, ПИ – жирная линия, СО – пунктирная линия.

Общим для обоих антиоксидантов оказалось то, что к 4-6 дням после родов величины ЛПО и АОП практически сравнялись со значениями перед родами. Видимо, поэтому, несмотря на угнетение ЛПО и повышение АОП, выявившееся через 8-9 дней, показатели, характеризующие гемостаз, далее не изменялись. Здесь нет парадокса, так как ранее показано, что антиоксиданты изменяют гемостаз на фоне активированной ЛПО и не действуют сколько-нибудь заметно на гемостаз при обычной её интенсивности [С.Л.Галян, 1993; В.Г.Соловьев, 1997].

Таким образом, эффекты компливита и селмевита у женщин с гестозом таковы, что уже к 4-6 дням послеродового периода ЛПО и АОП возвращаются к предродовому уровню. К 8-9 дням преобладает эффект селмевита над эффектом компливита, что, видимо, обусловлено наличием в селмевите селена [Ю.Ф.Удалов и др., 1977, 2000]. Однако на интенсивности ВСК, на степени активации тромбоцитов и на показателях общей свертываемости крови это существенно не сказывается, хотя и обнаруживается тенденция, указывающая на снижение интенсивности ВТФ. Такую тенденцию обнаруживали при введении упомянутых антиоксидантов животным на фоне физиологического состояния – некоторое снижение общей свертываемости крови [Л.С.Лошкарева, 1999; Е.А.Винокурова, 1999]. Можно лишь допустить, что увеличение дозы компливита или селмевита при заболеваниях, сопровождающихся ускорением ЛПО и гемостатическими сдвигами, позволит сократить время нормализации ЛПО и, соответственно, гемостаза. Основанием для этого является некоторое снижение свертываемости крови при значительном увеличении дозы антиоксиданта на фоне здоровья [П.Я.Шаповалов, 2000].

Заключая, выделим основное. В сравнении со здоровыми женщинами детородного возраста у женщин с физиологически протекающей беременностью незадолго перед родами (39-40 недель), но до начала родовой деятельности наблюдается ускорение непрерывного ВСК. Это можно констатировать по повышению содержания в кровотоке продуктов ВТФ, сопровождающемуся умеренной гиперкоагулемией, ростом фибриногенемии и гемокоагуляционной активности тромбоцитов. Эти гемостатические сдвиги выявляются на фоне признаков ускорения процессов ЛПО и снижения АОП в тромбоцитах.

Найденные изменения подтверждают представление о напряжении в системе гемостаза у беременных, как об адаптивных сдвигах, ограничивающих ожидаемую в родах кровопотерю. Этими же данными подтверждается и расширяется представление о положительной связи между ЛПО и гемокоагуляционным потенциалом. Те же данные указывают одновременно и на наличие отрицательной связи между антиоксидантным потенциалом и гемостазом.

При беременности, осложненной поздним гестозом легкой степени, непосредственно перед родами (39-40 недель), но до начала родовой деятельности, интенсивность непрерывного ВСК заметно выше, чем в тот же срок у здоровых беременных, и сопровождается более выраженными признаками роста коагуляционной активности тромбоцитов и общей свертываемости крови. Степень этих сдвигов увеличена пропорционально повышению интенсивности ЛПО и снижению АОП.

Принимая во внимание существенность различий между степенью напряжения в системе гемостаза у здоровых беременных и беременных с поздним гестозом, можно допустить, что изменения в системе гемостаза и являются причиной большей частоты осложнений (тромбозы, повышенная кровопотеря в родах) при беременности, осложненной гестозом. Такое допущение подтверждается данными, по-

лученными нами при наблюдении за интенсивностью непрерывного внутрисосудистого свертывания крови и за другими характеристиками гемостаза у здоровых родильниц и родильниц с гестозом. У тех и других родильниц в ранние сроки после родов существенно увеличивается интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и коагуляционная активность тромбоцитов.

Разница в силе реакции на роды со стороны гемостаза заключается в том, что степень ускорения ВСК у родильниц с гестозом существенно выше, как выше у них и степень активации тромбоцитов. Главное же отличие в том, что у родильниц с гестозом после родов выявляется гипокоагулемия (удлинение АВР и АЧТВ), сменяющаяся к концу наблюдений гиперкоагулемией, в то время как у здоровых родильниц, имевшаяся перед родами умеренная гиперкоагулемия усиливается тотчас после родов и сменяется к концу послеродового периода нормокоагулемией.

Видимо, роды на фоне позднего гестоза ведут к гипокоагулемии потребления, что подтверждается снижением содержания фибриногена ниже предродового уровня.

Следовательно, напряжение в системе гемостаза при наличии у родильниц гестоза таково, что его можно рассматривать как предиктор возможности возникновения ДВС крови. Это же подтверждается и наблюдавшимися после родов у родильниц с гестозом частичным рассогласованием сдвигов показателей, позволяющих оценить внутренний механизм активации протромбиназы (АВР) и внешний путь её образования (АЧТВ) – так называемое явление десинхроноза [З.С.Баркаган, 1988, 1999]. Мы используем термин «частичное рассогласование» в связи с тем, что рассогласованием принято называть такое явление, когда один из показателей, например АВР, удлинен, а другой (АЧТВ) укорочен [З.С.Баркаган, 1978]. В нашем наблюдении имело место не адекватное по степени сокращения или удлинения того или другого показателей - степень изменения одного из них значительно превосходила степень изменения второго показателя.

Так или иначе, при осложненной поздним гестозом беременности родоразрешение сопровождается значительно более выраженным напряжением в системе гемостаза, проявляющимся, в частности, ускорением ВСК.

У родильниц с гестозом усугубление гемостатических сдвигов выявляется на фоне значительного ускорения процессов ЛПО и снижения АОП - то и другое заметнее выражено, чем у здоровых родильниц, и является дополнительным указанием на положительную связь гемостаза с ЛПО и отрицательную - с АОП.

Наличие этих связей подтверждено нашими данными, свидетельствующими, что дополнение обычного курса терапии позднего гестоза антиоксидантами уменьшает интенсивность ВСК у беременных с гестозом в предродовом периоде и ограничивает ускорение ВСК, происходящее после родов, предупреждая появление рассогласованности между показателями общей свертывающей активности крови. Кроме того, антиоксиданты сокращают время, необходимое для восстановления исходных значений тех величин, которые характеризуют состояние гемостаза. Эти позитивные эффекты антиоксидантов проявляются на фоне вызванного ими замедления ЛПО и увеличения АОП, что является ещё одним свидетельством в пользу связи между гемостазом и перекисным окислением липидов.

Существенной разницы между положительными эффектами компливита и селмевита не обнаружено. Тем не менее, селмевит как более мощный антиоксидант быстрее устраняет изменения ЛПО и АОП, что видимо, и лежит в основе обнаруженной нами тенденции к ускоренной нормализации гемостаза при его примене-

нии. Это обстоятельство указывает на целесообразность продолжать изучение эффекта этих антиоксидантов, варьируя дозами и длительностью применения.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с физиологически протекающей беременностью перед родами (39-40 недель, до начала родовой деятельности) умеренно повышается общая свертывающая активность крови, плазменное содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови, спонтанная агрегация и реакция высвобождения тромбоцитов, интенсифицировано перекисное окисление липидов и снижен антиоксидантный потенциал тромбоцитов.

2. У беременных с поздним гестозом легкой степени перед родами (39-40 недель, до начала родовой деятельности) общая свертываемость, плазменное содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови, коагуляционная активность тромбоцитов существенно выше, чем у здоровых беременных; в большей степени ускорено у них перекисное окисление липидов и снижен антиоксидантный потенциал тромбоцитов.

3. У здоровых родильниц все перечисленные изменения гемостаза и липидпероксидации тотчас после родов усиливаются, ослабляясь затем постепенно и приближаясь к концу послеродового периода к значениям, найденным перед родами.

4. У родильниц с гестозом изменения гемостаза, липидпероксидации и антиоксидантного потенциала после родов значительнее, и достигают той степени, которую можно определить как переходную от физиологического непрерывного внутрисосудистого свертывания к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови. К концу послеродового периода сдвиги ослабляются, но интенсивность внутрисосудистого свертывания, коагулоактивность тромбоцитов, общая свертываемость крови, величины ЛПО и АОП не восстанавливаются до значений, найденных перед родами.

5. Дополнение обычной терапии гестоза антиоксидантами компливитом или селмевитом ограничивает гемостатические сдвиги, найденные при гестозе перед родами, и особенно ограничивает изменения гемостаза, усугубляющиеся после родов, обеспечивая к концу послеродового периода восстановление до значений, найденных перед родами.

6. Применение компливита или селмевита на фоне обычной терапии гестоза в одинаковой мере ограничивает рост содержания маркеров внутрисосудистого свертывания крови, коагулоактивности тромбоцитов и сдвиги общей свертываемости крови, возникающие после родов у родильниц с гестозом.

7. Изменения всех гемостатических показателей у здоровых беременных, беременных с гестозом, здоровых родильниц и родильниц с гестозом пропорциональны степени изменений липидпероксидации и антиоксидантного потенциала.

...

Таким образом, при физиологической беременности, и особенно при беременности, осложненной гестозом, перед родами ускорено внутрисосудистое свертывание крови, что усугубляется в послеродовом периоде, достигая у родильниц с гестозом степени, угрожающей переходом в ДВС крови. Сопряжение этих сдвигов с активацией ЛПО и снижением АОП, позитивный эффект антиоксидантов при гестозе определяют их эффективность в профилактике осложнений, связанных с нарушениями гемостаза.

Практические рекомендации

1. В связи с тем, что у беременных с поздним гестозом повышается плазменное содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови, чрезмерное увеличение которого может служить предиктором возможности развития ДВС-синдрома после родов, следует рекомендовать контроль за содержанием у наблюдаемых уровня РКМФ, ПДФ и D-димеров в последние недели гестационного периода.

2. Прямая зависимость степени ускорения непрерывного внутрисосудистого свертывания крови от интенсивности ЛПО и обратная – от антиоксидантного потенциала позволяет рекомендовать дополнение обычной терапии гестоза компливитом или селмевитом (по 1 таблетке 1 раз в день, начиная за 1-2 недели до родов и в послеродовом периоде).

Публикации по теме диссертации

1. Роль клеток крови в липидпероксидации / С.Л.Галян, А.Ш.Бышевский, Н.Н.Зороастрова // Материалы Межрегион. научно-практич. конф. Самара. - 2005. - С.94 -98
2. Зависимость между антиоксидантными свойствами витаминов и их влиянием на толерантность к тромбину / Р.Г.Алборов, С.Л.Галян, Н.Н.Зороастрова и др. // Медицинская наука и образование Урала. – 2005. – (33) 3. – С.64-66
3. Зависимость взаимодействия тромбин-фибриноген от активности тромбоцитов / А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, Н.Н.Зороастрова, С.В.Миневцев // Медицинская наука и образование Урала. – 2005. – (33) 3. – С.71-72
4. Связь толерантности к тромбину с показателями интенсивности непрерывного внутрисосудистого свертывания крови и липидпероксидации / А.Ш.Бышевский, С.Л.Галян, .. Н.Н.Зороастрова и др. // Медицинская наука и образование Урала. 2005. – 39 (5). – С.25-25
5. Неспецифическая коррекция изменений гемостаза при заболеваниях, сопровождающихся активацией перекисного окисления липидов / В.А.Полякова, И.А.Карпова, ... Н.Н.Зороастрова и др. // Медицинская наука и образование Урала. 2005. – 39 (5). – С.56-56
6. Связь между влиянием витаминов на гемостаз и их антиоксидантной активностью / П.Я.Шаповалов, Г.А.Сулкарнаева .. Н.Н.Зороастрова и др. Медицинская наука и образование Урала. 2005. – 39 (5). – С.90-91

Использованные сокращения

АВР	Активированное время рекальцификации
АОП	Антиоксидантный потенциал
АЧТВ.....	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВСК	Внутрисосудистое свертывание крови
ВТФ	Взаимодействие тромбин-фибриноген
ДК	Диеновые конъюгаты
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ЛПО	Липидпероксидация
МДА	Малоновый диальдегид
ПДФ	Продукты деградации фибрина
ПИ	Период индукции
РФМК	Растворимые комплексы мономерного фибрина
СО	Скорость окисления
ТБК-продукты	Продукты, взаимодействующие с барбитуровой кислотой
Ф. (фф.)	Фактор (факторы)
ФГ	Фибриноген

Ф. P₃Фактор 3 тромбоцитов
Ф. P₄Фактор 4 тромбоцитов

Зороастрова Наталья Николаевна

**СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ВНУТРИСОСУДИСТОГО
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ, КОАГУЛЯЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБО-
ЦИТОВ И ЛИПИДПЕРОКСИДАЦИЯ
У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ С ПОЗДНИМ ГЕСТОЗОМ**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук
03.00.04 - биохимия**

**Издательство «Вектор-Бук»
Лицензия ЛР № 066721 от 06.07. 1999 г.
Подписано в печать Формат-60x84/16
Бумага SvetoCopy Печать RISO
Усл. печ. л. 1.0. Тираж 100. Заказ ...**

