

Амонов И.И.,  
Жураев Н.Б.,  
Ашурова Н.Г.,  
Хотамова М.Т.

**ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ  
АНТЕНАТАЛЬНОМ ГИБЕЛИ ПЛОДА. АНАЛИЗ. ПЕРСПЕКТИВЫ**  
Бухарский государственный медицинский институт

Аntenатальная гибель плода, которая составляет до 77,9% среди мертворожденных детей, является актуальной клинической проблемой. Данное осложнение беременности это не только репродуктивные потери, но и в некоторых случаях оно может служить источником прямой угрозы здоровью и жизни беременной.

По данным Гусак Ю.К., Чикин В.Г., Новикова А.В.(2000) патологические процессы в плаценте привели в 65% случаев к внутриутробной гипоксии и асфиксии, что и послужило основной причиной антенатальной гибели плода. Среди причин антенатальной смерти плода значительное место занимают заболевания беременной инфекционной природы (грипп, краснуха, корь пневмония, пиелонефрит и др.), пороки сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, анемия и другие экстрагенитальные заболевания, а также воспалительные процессы в половых органах. Причиной смерти плода нередко бывают тяжелый поздний токсикоз беременных, патологии плаценты (предлежание, преждевременная отслойка, пороки развития) и пуповины (истинный узел), многоплодие, маловодие, несовместимость крови матери и плода по резус-фактору. К факторам, способствующим смерти плода, относят хроническую интоксикацию беременной (ртутью, свинцом, мышьяком, окисью углерода, фосфором, алкоголем, никотином, наркотиками и др.), неправильное применение (например, передозировка) лекарств, гипо- и авитаминоз, травму, а также неблагоприятные социально-экономические условия. Непосредственной причиной смерти плода чаще бывают внутриутробная инфекция, острая и хроническая гипоксия. Смерть плода наступает и при тяжелых, не совместимых с жизнью пороках его развития. Иногда причина внутриутробной смерти плода остается невыясненной.

В исследованиях Морозова В.Н. и соавт. 1999; Гусак Ю.К. и соавт. 2000 было доказано, что основными причинами их антенатальной гибели являются хроническая плацентарная недостаточность и инфекционные поражения. Симптомами внутриутробной смерти плода в первой половине беременности являются прекращение роста матки, несоответствие ее размера сроку беременности, уменьшение нагрубания молочных желез. Иногда появляются недомогание, чувство усталости, ощущение тяжести в животе. Во второй половине беременности, помимо указанных симптомов, характерно исчезновение сердцебиения и движения плода при ультразвуковом исследовании. Признаком гибели плода во время родов служит прекращение его сердцебиения.

Изгнание погибшего плода из полости матки обычно происходит вскоре после его гибели или спустя 2 — 3 нед, реже в более поздние сроки. В случае задержки погибшего плода в полости матки он подвергается влажному разложению (мацерации) или высыханию (мумификации). Крайне редко в ткани мумифицированного плода откладываются соли кальция и образуется окаменелый плод. При проникновении возбудителей инфекции возможно гнилостное разложение погибшего плода, что в ряде случаев приводит к развитию сепсиса у женщины. Смерть одного из плодов в случае многоплодной беременности имеет огромное влияние на развитие остальных, выживших детей. В результате острой гемодинамики сердечно-сосудистой системы плода может привести к неврологическому ущербу и ДВС, а также внутриутробной смерти остальных плодов.

Наиболее опасными осложнениями прерванной беременности является неправильное свертывание крови из-за умершего плода и расстройства, приводящие к ДВС из-за уменьшения факторов свертывания, фибриногена и тромбоцитов. Большинство симптомов из перечисленного выше списка происходит в случае длительного (около нескольких недель) пребывания мертвого плода в матке. В результате проникновения веществ из умершего плода в организм матери может произойти нарушение гомеостаза. В результате дефицита фибриногена во время родов и в послеродовой период может быть очень сильным и становится трудно контролировать кровотечение. Иногда бывает необходимо даже переливание крови для повышения трансплантации и свертывания крови.

Одним из основных механизмов развития неразвивающейся беременности является повреждение стенки сосудов циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК) с последующим нарушением всех звеньев системы гемостаза, микротромбообразования и нарушением микроциркуляции. Активация свертывания происходит на поверхности эндотелия сосудов либо непосредственно инфицирующим агентом (например, эндотоксином), либо клеточными медиаторами ( цитокинами), освобождаемыми этими агентами.

Эндотоксин, цитокинин - интерлейкин и фактор некроза опухоли (Ф.Н.О)-стимулирует синтез и экспрессию поверхности эндотелия, моноцитов, макрофагов и тканевого фактора (ТФ), который активирует механизм свертывания крови.

Таким образом, медиаторы иммунного ответа, в том числе противовоспалительные цитокины стимулируют нарушения в системе свертывание крови. По данным литературы, при анализе сосудисто – тромбоцитарного звена (микроциркуляторного гемостаза) было установлена, что женщин с неразвивающейся беременностью при пребывании плодного яйца в матке менее 2-х недель наблюдалось некоторое снижение уровня тромбоцитов.

Пребывание мертвого плода в течении 2-4 недель приводит к снижению уровня тромбоцитов, а также изменению агрегационной активности тромбоцитов.

При внутриутробной задержке погибшего плода свыше 6 недель в сосудисто – тромбоцитарном звене отмечается тромбоцитопения, увеличение интенсивности агрегации тромбоцитов. Как известно, между тромбоцитами и сосудистой стенкой имеется тесное взаимодействие, именно тромбоциты первыми реагируют на повреждение эндотелия плаценты при неразвивающейся беременности, что сопровождается глубокими изменениями их функции и морфологической структуры.

Увеличение объема плазмы (ОПЦ) происходит в более ранние сроки беременности и более быстрыми темпами, чем прирост объема эритроцитов (ОЦЭ) [Хакимова С.Х., 1971; Персианинов Л.С., Демидов В.Н., 1977; Выхляева Е.М., 1977; BlektaM., 1970; ChesleyL., 1972, и другие]. Наиболее интенсивное увеличение объема плазмы наблюдается в конце I триместра беременности, а перед родами отмечается его некоторое снижение.

Изучение данных литературы о состоянии свертывающей системы позволило прийти к выводу, что при беременности активность почти всех свертывающих факторов, циркулирующих в плазме, повышается. Активность одних ( протромбин, или фактор II, факторы V,IX) повышается незначительно, других ( факторы VIII, VII, X, XII)- весьма ощутимо.

В отличие от всех остальных факторов коагуляции активность фактора XI (предшественник тромбопластина плазмы) мало снижается в конце беременности [Phillips . 1973], как и фактора XIII (фибринстабилизирующий) [CooplandA.Etal., 1969]. При этом снижение активности последнего при значительном увеличении уровня фибриногена при беременности имеет важное значение для процесса стабилизации сгустка и его последующего лизиса. Высокая коагуляционная способность крови беременных обеспечивается некоторым снижением уровня ингибиторов коагуляции – антитромбина III и антифактора Ха [BilandL.,DuckertF., 1973].

Доказательством активации свертывающей системы во время беременности является присутствие в крови высокомолекулярных продуктов фибринолиза и фибриногенолиза, которые обнаружены у беременных и родильниц [Макацария А.Д., 1981, и др.].

W. Nathawayи J. Vonnar (1978) пришли к выводу, что развивающаяся беременность сопровождается непрерывной локальной активацией свертывающей системы, что приводит к компенсаторному увеличению синтеза фибриногена и других свертывающих факторов, который превосходит их потребление. Активация системы гемостаза наблюдается как непрерывный локальный процесс в маточно-плацентарном кровотоке.

Высокий гемокоагуляционный потенциал крови при беременности в определенной степени связан со снижением ее фибринолитической активности. Используя низкотемпературные методы, J. Biezenski(1960) впервые сообщил о постепенном снижении фибринолитической активности (ФЛА) крови беременных, при этом самые низкие значения отмечены в III триместре и в родах; возвращение ее к норме наблюдалось в раннем послеродовом периоде.

Данные, полученные при изучение тромбоцитарного гемостаза во время физиологической беременности, противоречивы. Так, А.Д. Макацария(1981),

Т.Н. Каширина и соавт.(1982), Н.Wallenburgи P. van Kessel(1979) сообщают об уменьшении числа пластинок на протяжении беременности и связывают это с гемодилюцией. М.А. Репина (1968), V. Fentoni соавт. (1977) какого-либо изменения числа тромбоцитов во время беременности не обнаружили.

W. NathawayиJ. Vonnar (1978) считали, что снижение содержания тромбоцитов при регулярном последовательном подсчете может свидетельствовать об осложнение беременности, клинически еще не проявляющемся. По данным R. Фауи соавт. (1983), число тромбоцитов начинает снижаться с 8 недель беременности. Этот факт расценен как проявление потребления и повышенной деструкции кровяных пластинок.

Разноречивые мнения существует и относительно функционального состояния тромбоцитов.

Л.А. Башкиров и Э.Д. Загородняя (1977) установили, что наряду с повышением адгезивных свойств тромбоцитов их агрегационная способность во время беременности не претерпевает достоверных изменений. Н.В. Срижова и соавт. (1982), Т.М. Каширина и соавт. (1982) указывает на умеренное повышение интенсивности агрегации тромбоцитов в III триместре.

Исследования показали, что количество тромбоцитов на протяжении беременности снижается и к III триместру достигает минимальных величин, оставаясь затем на одном уровне до конца беременности. Индивидуальные колебания числа пластинок достаточно широки: от  $170 \cdot 10^9$ /л до  $340 \cdot 10^9$ /л в I триместре и от  $140 \cdot 10^9$ /л до  $320 \cdot 10^9$ /л в III триместре. Такой размах колебаний зависит, по-видимому, от степени гемодилуции и утилизации тромбоцитов в плаценте, а также индивидуальных особенностей организма. Тем не менее высокое содержание тромбоцитов во время беременности наблюдается лишь у некоторых беременных, тогда как их снижение выявлено у большинства.

Интенсивность агрегации тромбоцитов во время беременности, если судить по средним данным, также умеренно снижена. Степень снижения различна и зависит от срока беременности; она выше в I и начале II триместра и незначительна в конце беременности. При индивидуальном анализе отмечено, что при доношенной беременности у 2/3 женщин агрегация тромбоцитов находится на уровне, свойственном небеременным, а у некоторых даже превышает его, и только 1/3 она ниже, чем вне беременности.

Степень агрегации тромбоцитов зависит от ряда факторов. Так, выявлена прямая зависимость ее от агрегационной способности эритроцитов: как правило, при особенно высоких значениях последней повышена и агрегация пластинок. Аналогичная зависимость существует между степенью агрегации тромбоцитов и содержанием фибриногена. Изменения в обмене веществ приведет к существенному нарушению агрегатного состояния крови, которое характеризуется развитием картины коагулопатии потребления II-III степени.

Выводы:

Совершенствование тактики ведения беременности и родов у данной категории беременных не возможно без тщательного анализа каждого случая и изучения тонких патогенетических реакций, происходящих в организме женщины и приведших к внутриутробной гибели плода.

Отработанные мероприятия по остановке кровотечений остаются незабываемыми, но они должны дополняться использованием современных технологий, стандартов, протоколов. В перинатальных центрах и крупных родовспомогательных учреждениях необходимо обеспечить экспресс-диагностику состояния гемостаза. Даже при наследственных и приобретенных формах тромбофилии с началом родовой деятельности гемостаз может самостоятельно корректироваться – и кровотечение не реализуется.

При оказании помощи женщинам с антенальной гибелью и аномалией развития плода на этапе родильного стационара следует иметь в виду, что гемокоагуляционные расстройства у данной категории беременных в основном обусловлены ее длительностью нахождения мертвого плода в утробе матери, которое естественно усугубляет эти нарушения. По нашим данным и сведениям литературы, в большинстве случаев массивных кровотечений можно ориентироваться по клинике, т.к. массивное кровотечение возникает на определенном клиническом фоне.

Тем не менее, точная причина требует много специализированных исследований, таких как вскрытие мертворожденного плода, послед гистопатологии фрагментов, генетическое тестирование, и другие. Постепенно приходит осознание, что акушерские кровотечения приводят к неблагоприятному исходу лишь в случаях нарушения гемостаза. Гипотонические кровотечения всегда поддаются терапии, а без коррекции гемостаза справиться с массивными кровотечениями крайне трудно.

Таким образом, представляется актуальным поиск надёжных методов оценки состояния гемокоагуляции, исследование и анализ применения клинического протокола по профилактике кровотечений при антенатальной гибели и аномалии развития плода у беременных женщин, что позволяет предупредить массивную кровопотерю и правильно проводить интенсивную терапию. Подытоживая результаты литературных данных, посвящённых проблеме антенатальной гибели плода, можно заключить, что многие вопросы ведения беременности и родов у данной категории беременных, а также аспекты оказания помощи на различных этапах остаются недостаточно изученными.

Исследование в этом направлении, на наш взгляд, позволяет обосновать применения клинических протоколов по профилактике кровотечений у беременных с антенатальной гибелью и аномалией развития плода, что является перспективой дальнейшего снижения акушерских осложне-

ний и материнской смертности.

**Использованная литература:**

1. Арипджанова М.Н., Аюпова Ф.М. Особенности изменения микроэлементного состава в системе мать-плацента-плод при гестозах с синдромом задержки развития плода // Патология, 2/2003, с. 37-40
2. Акиншина С.В. Тромбофилия и синдром системного воспалительного ответа как причина тромботических осложнений при заместительной гормональной терапии. Материалы конф. «Современные технологии в акушерстве и гинекологии», Москва, 2006г.; Вестн.РГМУ 2006; 49(2): 451.
3. Айламазян Э.К. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений: науч.изд.// Акушерство и гинекология. Москва, 2010. №3, с.3-9.
4. Бокарев И.Н. Тромбозы и противотромботическая терапия сегодня: науч.изд.//Клиническая медицина. Москва,2010. №4. с.26-30.
5. Баркаган З.С. Тактика ведения беременных при гематогенных тромбофилиях: науч.изд.//Сибирский мед журнал. Томск,2004. №5, с.103-104.
6. Беженарь В.Ф. тромбозомболические осложнения в акушерство-гинекологической практике: науч.изд.// Журнал акушерства и женских болезней, СПб., 2004. Вып.1. с.55-72.
7. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск,1980. с.313.
8. Баркаган З.С., Момот А.П., Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед- АО, 1999. с. 224.
9. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М. Гиперкоагуляционный синдром: патогенез, диагностика, лечение. Терапевтический архив 2002г. №7, с.76-80.
10. Курбанов Д.Д., Кузнецова Т.Г., Асадов Х.Д., Антитромботическая профилактика и терапия в акушерстве и гинекологии//Ташкент 2004г.
11. Курбанов Д.Д. Нарушение функции тромбоцитов при антифосфолипидном синдроме.// Вестник врача. Самарканд, 2009. №3, с.30-32.
12. Лычев В.Г., Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Москва, 1993г.
13. Макацария А.Д. Тромбозы и тромбозомболии в акушерство-гинекологической клинике.Руководство// М.,МИА,2007.
14. Серебро, RM и соавт. (2007). (2007). Work-Up of Stillbirth: A Review of the Evidence. Работа-Up мертворождения: Обзор доказывания. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 196(5), 433-444. Американский журнал акушерства и гинекологии, 196 (5), 433-444.
15. Silver, RM (2007). Серебро, Р. М. (2007). Fetal Death. Гибель плода. Obstetrics and Gynecology, 109(1), 153-167. Акушерства и гинекологии, 109 (1), 153-167
16. СтруС Савельева Г.М., Дживелегова Г.Д., Шалина Р.И., Фирсов Н.Н. Гемореология в акушерстве// Москва «медицина» 1986г.
17. Садыкова Ш.Э. Исследование мутации генов FV Leiden, протромбина и МТГФР у здоровых доноров в узбекской популяции.//Современные подходы к диагностике, лечению заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии: сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием (22-23 ноября 2007г.). Андижан, 2007. с. 25-26.
18. Султанов С.Н. Профилактика тромбозомболических осложнений в акушерской практике: науч.изд. // Гематология ва қон хизматининг долзарб муаммолари. Қон қуйиш хизматини такомиллаштириш, қон компонентлари ва унинг препаратлари хавфсизлигини таъминлаш: Илмий-амалий конференция. Т., 2005. с.175-177.
19. Эллер, А. и соавт. (2006). (2006). Stillbirth at Term. Мертворождений в срок. Obstetrics and Gynecology, 108(2), 442-447. Акушерства и гинекологии, 108 (2), 442-447.
20. Dacie J.V., Lewis S.M. Investigation of haemostasis. Prothrombin time. In: Practical Haematology, 1995, 307-308.
21. Quik A.J. Hemorrhagic diseases and thrombosis. Philadelphia: Lea and Fabigar; 1966.
22. Barrowcliffe T.W. Standardization and Assay. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1993, 19, 1, p. 73-79.
23. Willinger, M., Ko, C.-W., & Reddy, UM (2009). Ehrenforth S., Zwinge B., Krause M. et al. Thrombos. Haemostas. 2001. Suppl. p.597.
24. Robert A., Le Querrec A., Delahousse B. Thrombos. Haemostas. 1998. Vol.80, №1, p.99-103.