

на правах рукописи



КОПТЫРЕВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА

**АКТОВЕГИН
В ФАРМАКОТЕРАПИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПРИ УГРОЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

— 2

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

14.00.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук



Томск–2007

Работа выполнена в ГУ НИИ фармакологии и ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии Томского Научного Центра СО РАМН

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Удуг
Владимир Васильевич

доктор медицинских наук,
профессор

Агаркова
Любовь Аглямона

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Гриднева
Татьяна Дмитриевна

доктор медицинских наук

Махмутхаджаев
Алишер Шавхатович

Ведущая организация – ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «_____» _____ 2007 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.31.01 в ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН по адресу: 634028 г. Томск, пр. Ленина 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН.

Автореферат разослан «16» апреля 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат биологических наук



Амосова Е Н

Актуальность исследования Успехи перинатологии на современном этапе развития науки и практики определяют новые технологии лечения плацентарной недостаточности, которая инициирует различные осложнения гестационного процесса или возникает вторично при угрозе невынашивания беременности и гестозах [Савельева Г М с соавт , 1991, Радзинский В Е с соавт , 1999, Сидорова И С с соавт , 2000] Тем не менее, по данным литературы, нарушения функции плаценты выявляются в 3-4% случаев неосложненного течения гестационного процесса, а в 47,6-77,3% - регистрируются при невынашивании беременности, а эффективность их коррекции оставляет желать лучшего [Фролова О Г с соавт , 1994, Сидорова И С с соавт , 2000, Серов В Н с соавт , 2003]

Общепризнано, что патофизиологической основой фетоплацентарной недостаточности выступают расстройства гемодинамики в системе мать-плацента-плод, нарушения реологических свойств крови в маточно - плацентарной зоне и изменения гемостатического потенциала крови, которые обусловлены структурной перестройкой терминальных ворсин и клеточных мембран плаценты, избыточным отложением фибрина в элементах котиледонов, повышением агрегационных свойств форменных элементов крови и гиперфибриногемией [Громыко Г Л , 1995, Макацария А Д с соавт , 1997, Милованов А П , 1999, Cheng G M et al , 2003] Современная концепция нарушения маточно - плацентарного кровообращения, диктует необходимость комплексного медикаментозного воздействия на различные звенья патогенеза плацентарной недостаточности, в том числе и на систему гемостаза [Громыко Г Л , 1997, Кулаков В Н , 1999, Серов В Н с соавт , 2003] Существующий арсенал медикаментозных средств, применяемых для лечения фетоплацентарной недостаточности при осложненном течении беременности, особенности их фармакокинетики и фармакодинамики в системе мать-плацента-плод, - создают реальную угрозу избыточного накопления ксенобiotиков и их метаболитов в организме плода, что может отрицательно сказаться на адаптации новорожденного в постнатальном периоде [Кирющенко А П , 1991, Segal A W , 1996] Один из способов снижения антигенной (лекарственной) нагрузки на организмы матери и плода - применение препарата, обладающего фармакологическими эффектами одновременного воздействия на основные звенья патогенеза формирования недостаточности функции плаценты, в том числе на систему гемостаза организма матери

В этом отношении представляются интересными данные о влиянии актовегина на гемодинамику и гемостатический потенциал крови при различных заболеваниях [Врублевский О П с соавт , 1999, Громыко Г Л , 2000] Несмотря на то, что основные фармакологические эффекты препарата связаны с повышением обмена высокоэнергетических фосфатов и активности ферментов окислительного фосфорилирования, увеличением притока ионов калия в клетку, ускорением метаболизма продуктов анаэробного гликолиза, есть данные и о его позитивном влиянии на систему регуляции агрегатного состояния крови [Нордвик Б , 1997, Айламазян Э К с соавт , 2000] Метаболическая активность актовегина при гипоксии различного генеза, послужила основанием для его использования в комплексной терапии различных осложнениях беременности, в том числе недостаточности функции плаценты [Громыко Г Л , 1997, Эдокова А Б с соавт , 1997] Наряду с этим, данные литературы свидетельствуют, что традиционное внутривенное капельное введение актовегина обеспечивает нормализацию маточно - плацентарного кровообращения лишь в 64,7% наблюдений [Иванов А Ю , 1999] Решением задачи повышения эффективности актовегина при лечении плацентарной недостаточности может стать экстракорпоральная фармакотерапия, основанная на инкубации препарата с аутологичными эритроцитами беременной и последующей их реинфузией Предпосылкой для возможного использования метода инкубации аутологичных эритроцитов с актовегином послужили данные литерату-

ры, согласно которым эти форменные элементы крови обладают неспецифической способностью адсорбировать и концентрировать на своей поверхности биологически активные вещества [Чазов Е И с соавт , 1987, Протопопова Г М с соавт , 1998] Несмотря на изученность различных фармакологических эффектов актовегина при лечении различных заболеваний (в том числе и гестационных осложнений), в доступной литературе отсутствуют сведения об экстракорпоральной фармакотерапии актовегином гемостазиологических и гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод, связанных с недостаточностью функции плаценты при угрозе невынашивания беременности

В этой связи, целью исследования явилось изучение и оценка клинической эффективности различных вариантов парентерального введения актовегина при плацентарной недостаточности в различные сроки угрозы невынашивания беременности и его влияния на нарушения в системе регуляции агрегатного состояния крови

В соответствии с поставленной целью исследования, определены следующие задачи

1 Изучить особенности нарушений функционального состояния тромбоцитарного, коагуляционного компонентов системы гемостаза и суммарной литической активности крови при развитии плацентарной недостаточности во II -III триместрах угрозы невынашивания беременности в сравнении с физиологическим течением гестационного процесса

2 Оценить влияние внутривенного введения актовегина и реинфузии аутологичных эритроцитов после их экстракорпоральной инкубации с актовегином на функциональное состояние тромбоцитарного, коагуляционного компонентов системы гемостаза и суммарной литической активности крови при недостаточности функции плаценты в различные сроки угрозы невынашивания беременности

3 Исследовать клиническую эффективность реинфузии аутологичных эритроцитов после их экстракорпоральной инкубации с актовегином в отношении коррекции нарушений состояния кровотока в системе мать-плацента-плод, обусловленных плацентарной недостаточностью в различные сроки угрозы невынашивания беременности

4 Провести сравнительную оценку клинической эффективности внутривенного капельного введения актовегина и реинфузии аутологичных эритроцитов после их экстракорпоральной инкубации с актовегином при лечении плацентарной недостаточности

Научная новизна В работе проведено комплексное изучение клинических данных о состоянии плода, гемодинамических характеристик маточно-плацентарного кровотока и функциональной активности системы регуляции агрегатного состояния крови при фетоплацентарной недостаточности в различные сроки угрозы невынашивания беременности Впервые показана прямая зависимость выраженности гемостазиологических изменений от степени нарушений гемодинамических характеристик маточно- плацентарного кровотока Впервые продемонстрировано, что клинико-гемодинамические проявления плацентарной недостаточности сопровождаются существенными изменениями функционального состояния свертывающей и противосвертывающей активности крови, характеризуюсь прогрессивным нарастанием гиперкоагуляционного сдвига и снижением суммарной литической активности, приводя, в поздние сроки гестации, к тромбофилическому состоянию Впервые, в условиях нагрузочной пробы, проведено типирование реакции системы PASK при фетоплацентарной недостаточности, позволившее выделить отличные от нормы варианты реагирования, характеризующиеся хронометрической и структурной гиперкоагуляцией при усилении суммарной литической активности крови и её снижение на фоне гиперкоагуляционного сдвига, обозначенные соответственно как субкомпенсация и декомпенсация Показано, что дополнение терапии десятидневным курсовым внутривенным капельным введением актовегина в дозе 200 мг на 400,0 мл 0,9% NaCl наиболее оптимально обеспечивает адекватную коррекцию тромбофилического состояния лишь в 18-20 недель

беременности (86,7%), значимо теряя эффективность у беременных в 22-24 и 32-34 недели гестации. Применение десятидневного курса реинфузий аутологичных эритроцитов, после их экстракорпоральной инкубации с актовегином в дозе 200 мг, обеспечивает адекватную коррекцию тромбофилического состояния у 86,7% женщин в 18-20 недель, у 93,4% в 22-24 недели и у 93,4% женщин в 32-34 недели гестации. Впервые показано, что дополнение комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности в различные сроки угрозы невынашивания беременности десятидневным курсовым внутривенным капельным введением актовегина в дозе 200 мг на 400,0 мл 0,9% NaCl наибольшую активность, в плане купирования гемодинамических нарушений, проявляет в отношении восстановления маточно-плацентарного кровотока и минимально эффективно в отношении коррекции нарушений плодно-плацентарного кровотока в 18-20 недель и 32-34 недели гестации. В отличие от этого, курсовая десятидневная реинфузия аутологичных эритроцитов, после их экстракорпоральной инкубации с актовегином в дозе 200 мг, в подавляющем большинстве случаев обеспечивает адекватную коррекцию гемодинамических нарушений в системе маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровотока в изучаемые и сравниваемые периоды гестации.

Положения, выносимые на защиту.

1. Гемодинамические изменения, специфичные для фетоплацентарной недостаточности при угрозе невынашивания во II-III триместре беременности сопровождаются формированием, выявляемых в условиях пробы на тромбоопасность, тромбофилических состояний - субкомпенсированного, характеризующегося хронометрической и структурной гиперкоагуляцией при усилении суммарной литической активности крови и декомпенсированного, проявляющегося снижением суммарной литической активности на фоне гиперкоагуляционного сдвига гемостатического потенциала крови.

2. Дополнение комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности курсовым внутривенным введением актовегина, либо процедурами реинфузии аутологичных эритроцитов, после их экстракорпоральной инкубации с актовегином, идентично обеспечивает восстановление гемодинамики в системе маточно-плацентарного кровотока и купирование рассогласования взаимодействия тромбоцитарно - сосудистого, коагуляционного звеньев системы гемостаза и суммарной литической активности крови в ранние сроки угрозы невынашивания беременности. В сроки от 24 до 34 недель осложненной беременности большую эффективность в отношении коррекции гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод и системы регуляции агрегатного состояния крови проявляет реинфузия инкубированных с актовегином аутологичных эритроцитов.

Практическая значимость работы. Предложен гемостазнологический критерий оценки нарушения маточно - плацентарного кровообращения в различные сроки беременности, основанный на выявлении глубины и направленности рассогласования функционального взаимодействия сосудисто - тромбоцитарного, коагуляционного компонентов системы гемостаза и суммарной литической активности беременных в условиях пробы - двукратной локальной гипоксии верхней конечности. В практику родовспомогательных учреждений Томска внедрен метод лечения плацентарной недостаточности, основанный на реинфузии аутоэритроцитов беременной, инкубированных с актовегином. Предложенный вариант терапии существенно увеличивает эффективность коррекции гемодинамических нарушений в системе мать - плацента - плод и нарушений взаимодействия ключевых звеньев системы регуляции агрегатного состояния крови, снижает лекарственную нагрузку и вероятность развития побочных эффектов, связанных с применением синтетических дезагрегантов. Результаты вышесказанного исследования используются в родильном доме № 1 и родильном доме № 2 города Томска.

Апробация работы. Основные положения работы докладывались и обсуждались на IX съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Иркутск, 2004 г.), на II Всероссийской научно-практической конференции «Интенсивная медицинская помощь проблемы и решения» (Ленинск - Кузнецкий, 2004 г.), на юбилейной конференции «Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов», посвященной 100-летию со дня основания Томского НПО «Вирюл» (Томск, 2004 г.), на юбилейной конференции, посвященной 40-летию кафедры анестезиологии и реаниматологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей «Приоритетные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии» (Новокузнецк, 2004 г.), на научно-практической конференции «Эфферентная медицина на современном этапе Достижения, проблемы, перспективы решения» (Новосибирск, 2004 г.), на III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии» (Петрозаводск, 2005 г.)

Публикации По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 133 листах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы Работа иллюстрирована 25 таблицами и 24 рисунками Список литературы включает 217 источников, из них 114 отечественных и 103 иностранных авторов

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных женщин и методы исследования

Исследования выполнены у 210 женщин в возрасте 18-27 лет, находившихся на лечении в родильном доме № 1 г Томска с 2003 по 2004 год Из обследуемых 90 пациенток составили группу с физиологическим течением гестационного процесса (контрольная группа) и 90 женщин с беременностью, осложненной угрозой невынашивания беременности и развитием плацентарной недостаточности (основная группа) В группе с несложным течением беременности 30 женщин обследованы в сроки беременности 18-20 недель, 30 беременных - в сроки 22-24 недели и 30 пациенток обследованы в сроки беременности 32-34 недели В качестве контроля для физиологической беременности использованы показатели, полученные у 30 добровольцев - здоровых небеременных женщин в середине менструального цикла.

В основной группе 30 беременных обследованы в сроки 18-20 недель беременности, 30 пациенток - в 22-24 недели беременности и 30 беременных - в 32-34 недели гестации Диагностика угрозы преждевременного прерывания беременности проводилась на основании данных наружного акушерского осмотра, влагалищного исследования, наружной гистерографии, кардиотокографии и ультразвукового сканирования контрактильной активности матки [Савельева Г М с соавт, 1991, Серов В Н с соавт, 2003]

Верификация степени плацентарной недостаточности проводилась по оценке состояния кровообращения в системе мать-плацента, а гемостазиологические проявления дисфункции плаценты оценивались по функциональному состоянию сосудистотромбоцитарного, коагуляционного звеньев гемостаза и суммарной литической активности крови матери, методы исследования которых представлены ниже

Всем беременным с угрозой невынашивания проведено общепринятое лечение спазмолитическими (но-шпа по 0,04 г 3 раза в сутки, свечи с папаверином гидрохлоридом 0,02 г 3-4 раза в сутки), токолитическими (паргусистен 0,0005 г/сутки), седативными (настойка пустырника и валерианы по 30 капель 3 раза в сутки) и гормональными препаратами (мик-

рофоллин 0,0005 г/сутки, туринал 0,0005 г/сутки) [Савельева Г М с соавт , 1999, Серов В Н с соавт , 2000, Фролова О Г с соавт 2000] Традиционное лечение угрозы досрочного прерывания беременности дополнено 10-ти дневными внутривенными капельными введениями актовегина или десятидневным курсом внутривенной реинфузии аутоэритроцитов беременной, инкубированных с 200 мг актовегина

Рандомизация по способу введения актовегина выполнена методом нумерованных конвертов, с помощью которых беременные с плацентарной недостаточностью были разделены на 2 группы в I группе - 45 беременных пролечены внутривенным капельным введением актовегина (15 беременных в 18-20 недель беременности, 15 женщин - в 22-24 недели гестации, 15 беременных - в 32-34 недели беременности) Реинфузия аутологичных эритроцитов, инкубированных с 200 мг препарата выполнена 45 беременным (II группа), из которых 15 женщинам в 18-20 недель беременности, 15 пациенткам - в 22-24 недели гестации и 15 беременным - 32-34 недели беременности

Методика внутривенного капельного введения актовегина

В асептических условиях пунктировали одну из периферических вен на верхней конечности беременной Внутривенное введение 200 мг актовегина осуществляли в 400 мл 5% раствора глюкозы медленно капельно в течение 1,5 - 2 часов под контролем артериального давления и пульса беременной, а также кардиотокографии плода по общепринятой методике [Громыко Г Л , 1995]

Методика получения и инкубации аутологичных эритроцитов с актовегином

Для получения аутоэритроцитов из периферической вены женщины в асептических условиях производили забор 20 мл крови в шприц объемом 20 см³, содержащий 10 Ед гепарина. Шприц с кровью и антикоагулянтом осторожно перемешивали и помещали вертикально канюлей вверх на 1-1,5 часа для спонтанного осаждения эритроцитов

После осаждения 50% объема крови, держа шприц канюлей вверх, осторожно удаляли плазму и в полученную эритромассу добавляли 1,0 АТФ и 200 мг актовегина. Полученную смесь перемешивали и помещали в термостат Инкубировали при температуре 37°С в течение 80 минут, периодически перемешивая каждые 20 минут После извлечения из термостата, эритромассу разводили 0,9% раствора натрия хлорида до 20 мл [Кирдей Е Г с соавт , 1998]

Реинфузию взвеси аутологичных эритроцитов с актовегином осуществляли с помощью шприцевого дозатора «Утес» в течение 1 часа под контролем артериального давления и пульса беременной

Методика оценки кровообращения в системе мать-плацента

Состояние гемодинамики в системе мать-плацента до и после лечения оценивали по скорости кровотока в маточных артериях и артерии пуповины методом доплерометрии [Персианинов Л С с соавт , 1982, Медведев М В с соавт , 1991, Митьков В В , 1996] Анализ кривых скоростей кровотока в маточных артериях и артерии пуповины выполняли по В В Миткову (1996), согласно которому нарушение только маточно-плацентарного кровообращения оценивали как Ia степень плацентарной недостаточности При снижении только скорости плодo-плацентарного кровотока считали нарушением функции плаценты Ib степени, II степень плацентарной недостаточности определяли как одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодo - плацентарного кровообращения, с сохранением диастолической части кривой Реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины с сохранением кровообращения в маточных артериях считали плацентарной недостаточностью III степени [Митьков В В , 1996] Беременные с III степенью плацентарной недостаточности из исследования были исключены в силу urgencyности акушерской ситуации и абсолютными показаниями для экстренного родоразрешения

Методы исследования системы гемостаза

В работе выполнялись общепринятые требования к обработке лабораторной посуды, стандартизации забора крови и ее стабилизации. Для стабилизации исследуемых проб крови применялся 3,8 % раствор цитрата натрия в соотношении 9 объемов крови + 1 объем стабилизатора [Балуда В П с соавт, 1980, Баркаган З С с соавт, 1999]. Забор крови осуществляли в силиконированную градуированную коническую центрифужную пробирку из локтевой вены, короткой силиконированной иглой, свободным током, с исключением первых 5-6 капель крови. Обработка силиконом фирмы «Serva» всей используемой лабораторной посуды, инструментария и кювет обеспечивала снижение контактной фазы активации свертывания крови [Баркаган З С, 1999]. Из общепринятых методов и тестов, отражающих функциональное состояние системы гемостаза, в работе использовали определение времени рекальцификации цитратной крови по Hodel, определение толерантности плазмы к гепарину по Sigg, протромбиновый индекс и протромбиновое время, тромбиновое время по Biggs Macfarlane, фибриногена по P A Рутберг [Баркаган З С, 1999]. Количественное определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) выполняли с помощью набора ООО «Технология-Стандарт» (Россия), по прилагаемой инструкции.

При анализе результатов оценки одноступенчатых методов исследования системы гемостаза, выполненных у 25 беременных с несложненным течением гестационного процесса, установлено, что различия в показателях толерантности плазмы к гепарину, протромбинового индекса и протромбинового времени, тромбинового времени и фибриногена не позволяют провести однозначную трактовку полученных результатов. В этой связи, в качестве маркера ДВС крови мы выбрали количественное определение РФМК.

Исследование сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза

Исследование агрегационной функции тромбоцитов до и после лечения проводили фотометрическим методом с графической регистрацией процесса по Born (1968) с использованием в качестве индуктора агрегации АДФ в конечной концентрации 1×10^7 мль/л. Запись агрегатограмм осуществляли на потенциометре КСП-4 со скоростью движения ленты самописца 10 мм/мин. Полученные результаты выражали в процентах [Удуд В В с соавт, 1984].

Интегральная оценка свертывающей и суммарной литической активности крови

До и после лечения интегральную оценку всех фаз свертывания крови и суммарной литической активности крови выполняли методом тромбозаотографии (ТЭГ), регистрации которой проводили на четырехканальном гемокоагулографе «Тромб - 2» при скорости движения ленты самописца 1 мм / мин. С целью создания условий, моделирующих свертывание крови в просвете сосуда, запись тромбозаотограммы проводили в силиконированных кюветах при температуре 37°C, с изоляцией пробы от влияния атмосферного воздуха нанесением на поверхность крови тонкого слоя индифферентного масла после погружения регистрирующего цилиндра [Балуда В П с соавт, 1980].

Исследование тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного звеньев системы гемостаза и суммарной литической активности крови проводилось дважды до и после, разработанной В В Удуд с соавт (1984), функциональной пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности [Удуд В В с соавт, 1984].

Методика проведения функциональной пробы

Локальная гипоксия верхней конечности выполнялась двукратно (по 5 минут с 5 минутным интервалом) и достигалась наложением на плечо обследуемого манжетки сфигмоманометра с последующим повышением давления на 15-20 мм рт ст, превышающее

систолическое давление обследуемого. Забор крови производили, не снижая давления в манжетке, в конце второй пятиминутной гипоксии [Удуг В В с соавт, 1984]. Количественная оценка степени гипоксии проводилась по данным мониторингового контроля SpO_2 с помощью монитора "Vitalmax - 4000" фирмы "Labsystem" (США).

Методы статистической обработки результатов исследования

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики на персональном компьютере Pentium-166 в среде "Statgraphics". Для каждой выборки вычисляли среднее значение признака (X) и среднюю ошибку средней величины (m). Проверка гипотезы о равенстве средних проводилась при заданном уровне значимости 0,05 с использованием t -критерия Стьюдента, которая сравнивалась по таблице критических значений и если расчетная величина t -критерия превышала значения табличной, - то гипотеза о равенстве средних отвергалась [Лакин Г Ф, 1990].

Основные результаты исследования и их обсуждение

Однократное исследование проб венозной крови показало, что система гемостаза в динамике физиологического развития гестационного процесса характеризуется нарастающей активацией АДФ - индуцированной агрегационной активности тромбоцитов и скорости образования тромбоцитарных агрегатов по сравнению с показателями небеременных. Структурная и хронометрическая гиперкоагуляция, выявленная методом ТЭГ, свидетельствует об активации I, II и III фаз свертывания крови у беременных, которая наиболее выражена в III триместре неосложненного развития гестационного процесса.

Полученные результаты подтверждают данные ряда исследователей по оценке состояния гемокоагуляции и суммарной литической активности крови при физиологической беременности [Савельева Г М с соавт, 1998, Макацария А Д с соавт, 1999]. Однако не содержат информации о степени напряжения компенсаторных возможностей исследуемых систем в поддержании адекватного гемостатического потенциала крови при неосложненном течении гестационного процесса. В этой связи, в условиях пробы нами проведена оценка функционального взаимодействия тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного компонентов системы гемостаза и суммарной литической активности крови во II - III триместрах физиологической беременности в сравнении с небеременными. В ответ на пробу у здоровых небеременных контрольной группы выделено два типа реакций, условно названных как компенсированный, субкомпенсированный, регистрируемых в 83% и 17% случаев, соответственно (рис 1).

Компенсированный тип реагирования характеризовался достоверным увеличением



Рис 1 Распределение типов реакций у небеременных

времени начала реакции (t), константы тромбипа (k) и усилением суммарной литической

активности крови (СЛА) При этом, максимальная амплитуда ТЭГ (МА) и показатель структурных свойств сгустка (ИТП) достоверно снижались (рис 2)



Рис 2 Характеристика компенсированного типа

Выявленная в условиях пробы хронометрическая и структурная гипокоагуляция у небеременных с компенсированным типом реагирования, - отражает ослабление I и III фаз свертывания, а динамика суммарной литической активности крови демонстрирует достаточные резервные возможности антикоагулянтного звена системы гемостаза в этой группе обследованных

Отличительной особенностью субкомпенсированного типа реакции был гиперкоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала крови укорочение времени начала реакции (r) и константы тромбина (k), и достоверное увеличение индекса тромбинамического потенциала (ИТП) и максимальной амплитуды ТЭГ (МА) на фоне повышения ее суммарной литической активности (СЛА) (рис 3)



Рис 3 Характеристика субкомпенсированного типа

На наш взгляд, типологические различия выявленных реакций системы гемостаза у небеременных женщин связаны с особенностями механизмов, обеспечивающих функциональное взаимодействие свертывающей и суммарной литической активности крови в условиях пробы - двукратной локальной гипоксии конечности В частности, у лиц с компенсированным типом реагирования конечный результат взаимодействия всех звеньев системы РАСК - гипокоагуляция, достигается выбросом из эндотелия и гладкомышечных клеток сосудистой стенки в системный кровоток PgI_2 - мощного вазодилатора [Удуд В В с соавт, 1984, Cadroy Y et al, 1993] Интенсивное поступление в кровоток высоко- и низкомолекулярных активаторов плазминогена, синтезируемых сосудистым эндотелием обеспечивает активацию внешнего механизма фибринолиза [Кузник Б И, с соавт, 1991, Баркаган З С с соавт, 1999] У здоровых небеременных с субкомпенсированным типом реакции активация внешнего механизма фибринолиза, направленная на ограничение нарастающей активности плазменных факторов коагуляции в условиях функциональной

пробы, не обеспечивает гипокоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала крови и наглядно свидетельствует о недостаточности противосвертывающих механизмов [Удут В В, с соавт., 1985]

У беременных с физиологическим течением гестационного процесса в условиях пробы также выявлено два, присущих здоровым небеременным женщинам, типа реакций исследуемых систем,- но с иным распределением. Так, при сроке беременности 18-20 недель субкомпенсированный тип реакции регистрировали у 20% беременных, а при сроке гестации 22-24 недели - у 30% обследованных. Наряду с этим, в 32-34 недели беременности субкомпенсированный тип реакции установлен у 40% женщин (рис 4, 5 и 6)



Рис 4 Распределение типов реакций в 18-20 недель физиологической беременности

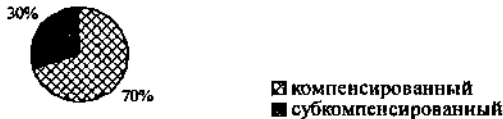


Рис 5 Распределение типов реакций в 22-24 недели физиологической беременности

Таким образом, по нашим данным неосложненное течение гестационного процесса оказывает существенное влияние на исследуемые системы крови беременной, выраженность которого прямо зависит от срока беременности. Физиологическая целесообразность повышения гемостатического потенциала крови и угнетение ее суммарной литической активности в динамике неосложненного развития беременности обусловлена необходимостью быстрого гемостаза после отделения плаценты – ключевого события родов [Савельева Г М с соавт., 1986, Кулаков В И с соавт., 1995, Макадария А Д с соавт., 1997]. Установлено, что основные механизмы угнетения агглюлянтной активности крови матери связаны с подавлением синтеза эндотелиальных активаторов фибринолиза плацентарными гормонами (плацентарный лактоген, прогестерон) [Стрижаков А Н с соавт., 1996, Анастасьева В Г., 1997]. Выявленное у части беременных рассогласование функционального



Рис 6 Распределение типов реакций в 32-34 недели физиологической беременности

взаимодействия сосудисто - тромбоцитарного, коагуляционного звеньев системы гемостаза и суммарной литической активности крови, - отражает недостаточность механизма антикоагулянтной активности крови. Становится понятным, что регистрируемые (в ряде случаев) тромботические и геморрагические осложнения в родах и раннем послеродовом периоде при физиологическом течении беременности, вероятно, чаще возникают у лиц с субкомпенсированным типом реакции системы гемостаза. Очевидно, что при беременности и ее осложнениях (в том числе и при плацентарной недостаточности) важно иметь представление не об абсолютном значении каждого из исследуемого показателя системы гемостаза и суммарной литической активности крови, - а об их функциональном взаимодействии, направленном на обеспечение адекватного кровообращения в маточно-плацентарной зоне и возрастающих метаболических потребностей плода.

При угрозе невынашивания беременности, осложненной плацентарной недостаточностью, в условиях пробы выделено три типа реакций: компенсированный, субкомпенсированный (описанные ранее при физиологической беременности) и патологический - декомпенсированный, который характеризовался достоверным повышением агрегационной функции тромбоцитов, статистически значимым усилением прокоагулянтной и достоверным угнетением суммарной литической активности крови, что демонстрирует недостаточность противосвертывающих механизмов крови матери и свидетельствует о состоянии тромбоопасности при этом осложнении гестационного процесса (рис 7)

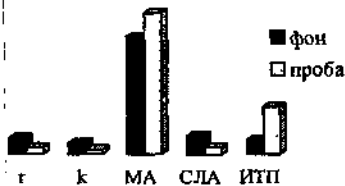


Рис 7 Характеристика декомпенсированного типа

Так, в 18-20 недель угрозы невынашивания беременности компенсированный тип реакции системы гемостаза выявлен у 16,7% беременных, субкомпенсированный тип определен у 66,6% обследованных и тромбоопасный - декомпенсированный тип реакции реги-

стрировали у 16,7% беременных. При дисфункции плаценты в 22-24 недели беременности компенсированный тип реакции системы гемостаза регистрировали у 13,3% беременных, субкомпенсированный тип – у 50% женщин, и декомпенсированный тип реакции установлен в 36,7% случаях.

При плацентарной недостаточности в 32-34 недели гестации компенсированный тип реакции исследуемых систем выявлен в 6,7% наблюдений, субкомпенсированный тип реагирования регистрировали у 33,3% женщин и тромбоопасный - декомпенсированный тип определен у 60% женщин (рис 8, 9 и 10).

По нашим данным, при плацентарной недостаточности регистрируются неспецифические нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся в условиях пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности рассогласованием функционального взаимодействия сосудисто - тромбоцитарного, коагуляционного звеньев системы гемостаза и суммарной литической активности крови, выраженность которых тесно связана со сроком беременности.

Полученные результаты подтверждают общепринятую концепцию патогенеза плацентарной недостаточности, согласно которой в основе снижения скорости кровотока в сосудах плаценты лежит повышение агрегационных свойств форменных элементов крови, инициирующих расстройство реологической стабильности крови в системе мать - плацента-плод [Милованов А П, 1999, Сидорова Л Е с соавт, 2000, Серов В Н с соавт, 2003].

При этом выраженность нарушений реологической стабильности крови определяется двумя основными механизмами уровнем метаболитов арахидонового каскада и простаглицлиногенерирующей активностью сосудистого эндотелия [Кузник Б И, с соавт, 1991, Баркаган З С, 1999, Jenny Z, et al, 2003]. Ключевая роль в активации агрегационной функции форменных элементов крови принадлежит метаболиту арахидонового каскада - тромбоксану A_2 , агрегационную активность которого определяет уровень эндотелиально-простациклина I_2 [Korneck E et al, 1995, Баркаган З С с соавт, 2000].

В свою очередь, снижение антиагрегационной активности сосудистого эндотелия обусловлено нарушением кальциевого обмена и активности аденилатциклазы, ответственной за биосинтез цАМФ [Кузник Б И с соавт, 1991, Громыко Г Л, 1995, Асымбекова Г У, 1996, Jenny Z et al, 2003]. Недостаточность механизмов антикоагулянтной активности крови, в совокупности с гиперкоагуляционным сдвигом в прокоагулянтном звене системы гемостаза, являются лабораторным свидетельством состояния тромбоопасности при этом осложнении гестационного процесса и настоятельно диктуют необходимость коррекции выявленных расстройств.

До начала лечения достоверных различий в частоте распределения типов реакций системы гемостаза в группах с аналогичным сроком беременности нами не выявлено. При оценке функционального взаимодействия свертывающей и суммарной литической активности крови после внутривенного капельного введения актовегина в течение 10-ти дней установлено, что в 18-20 недель беременности число лиц с компенсированным типом увеличилось на 26,7% ($p < 0,05$), а количество женщин с субкомпенсированным типом реакции исследуемых систем, напротив, - снизилось на 26,7% ($p < 0,05$). При этом, число беременных с декомпенсированным типом реакции исследуемых систем не изменилось (рис 11 и 12).

Сравнительный анализ частоты распределения типов реакций после внутривенного применения актовегина в 22-24 недели беременности показал, что число женщин с компенсированным типом реакции увеличилось на 40% ($p < 0,05$), а количество больных с субкомпенсированным типом реагирования, напротив, - достоверно снизилось на 40% ($p < 0,05$). Наряду с этим, количество беременных с тромбоопасным – декомпенсированным

типом реакции исследуемых систем не изменилось (рис 13 и 14)

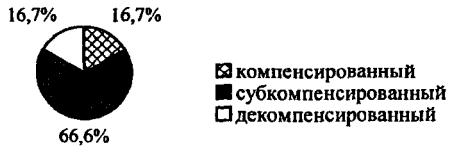


Рис 8 Распределение типов реакций при плацентарной недостаточности в 18-20 недель беременности до лечения

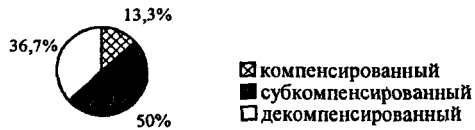


Рис 9 Распределение типов реакций при плацентарной недостаточности в 22-24 недели беременности до лечения

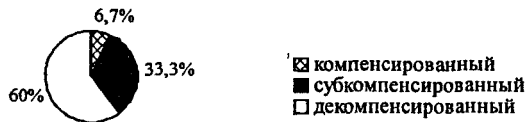


Рис 10 Распределение типов реакций при плацентарной недостаточности в 32-34 недели беременности до лечения



Рис 11 Распределение типов реакции системы гемостаза до лечения плацентарной недостаточности в 18-20 недель беременности внутривенным введением актовегина

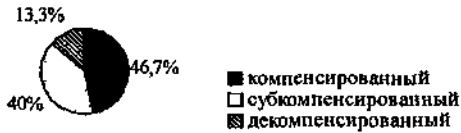


Рис 12 Распределение типов реакции системы гемостаза после лечения плацентарной недостаточности в 18-20 недель беременности внутривенным введением актовегина

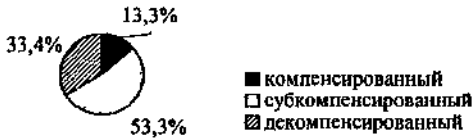


Рис 13 Распределение типов реакции системы гемостаза до лечения плацентарной недостаточности в 22-24 недели беременности внутривенным введением актовегина

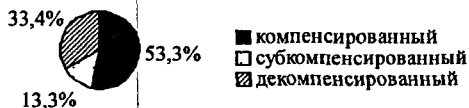


Рис 14 Распределение типов реакции системы гемостаза после лечения плацентарной недостаточности в 22-24 недели беременности внутривенным введением актовегина

После лечения недостаточности функции плаценты в 32-34 недели число беременных с компенсированным типом реакции увеличилось на 40,1% ($p < 0,05$), при сравнении с показателями до лечения. Вместе с тем, количество беременных с субкомпенсированным и декомпенсированным типами реакции исследуемых систем достоверно снизилось на 20,1% и 20%, соответственно ($p < 0,05$). Однако у 40% беременных состояние тромбоопасности сохранялось (рис 15 и 16)

После курса экстракорпоральной фармакотерапии плацентарной недостаточности в 18-20 недель беременности число лиц с компенсированным типом увеличилось на 46,7% ($p < 0,05$), а количество женщин с субкомпенсированным типом реакции исследуемых систем, напротив, - снизилось на 40% ($p < 0,05$). При этом, число беременных с декомпенсированным типом реакции исследуемых систем снизилось только на 6,7% ($p > 0,05$) (рис 17 и 18)

При дисфункции плаценты в 22-24 недели беременности установлено, что число женщин с компенсированным типом реакции увеличилось на 20,1% ($p < 0,05$), а количество больных с субкомпенсированным типом реагирования - на 13,3% ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что количество беременных с тромбоопасным – декомпенсированным типом реакции исследуемых систем после лечения снизилось на 33,4% ($p < 0,05$) (рис 19 и 20)

После курса экстракорпоральной фармакотерапии актовегином дисфункции плаценты в 32-34 недели беременности число беременных с компенсированным и субкомпенсированным типами реакции увеличилось на 26,8% ($p < 0,05$) и 26,6% ($p < 0,05$), соответственно. Вместе с тем, количество беременных с декомпенсированным типом реакции исследуемых систем достоверно снизилось на 53,4% ($p < 0,05$) (рис 21 и 22)

Допплерометрическая оценка гемодинамических проявлений плацентарной недостаточности показала, что после курса внутривенного введения актовегина в 18-20 недель беременности плацентарная недостаточность Ia степени регистрировалась 1 обследованной, а Ib степень недостаточности кровообращения сохранялась у 6 женщин. Вторая степень плацентарной недостаточности после традиционного введения актовегина сохранялась у 1 беременной, а нормализацию маточно-плацентарного и плоду - плацентарного кровообращения регистрировали у 7 беременных. В 22-24 недели гестации недостаточность функции плаценты Ia степени сохранялась у 1 женщины, а нарушение плацентарного кровообращения Ib степени выявлено у 1 беременной. У 4 беременных регистрировали II степень дисфункции плаценты и отсутствие гемодинамических нарушений маточно - плацентарного и плоду - плацентарного кровообращения установлено у 9 беременных. В 32-34 недели беременности плацентарная недостаточность Ia степени сохранялась

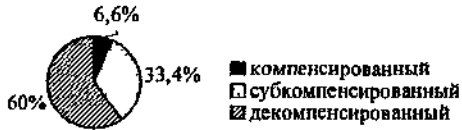


Рис 15 Распределение типов реакции системы гемостаза до лечения плацентарной недостаточности в 32-34 недели беременности внутривенным введением актовегина

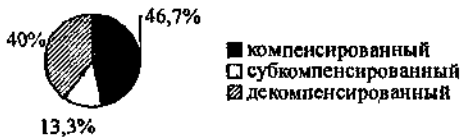


Рис 16 Распределение типов реакции системы гемостаза после лечения плацентарной недостаточности в 32-34 недели беременности внутривенным введением актовегина

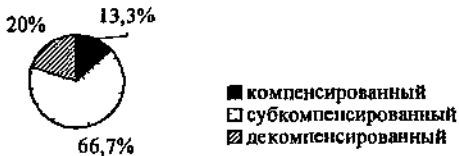


Рис 17 Распределение типов реакции системы гемостаза до лечения плацентарной недостаточности в 18-20 недель беременности экстракорпоральной инкубацией актовегина

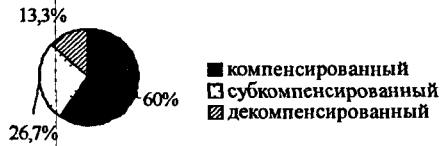


Рис 18 Распределение типов реакции системы гемостаза после лечения плацентарной недостаточности в 18-20 недель беременности экстракорпоральной инкубацией актовегина

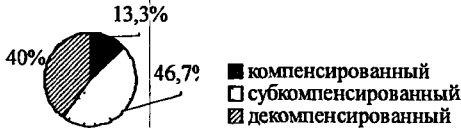


Рис 19 Распределение типов реакции системы гемостаза до лечения плацентарной недостаточности в 22-24 недели беременности экстракорпоральной инкубацией актовегина

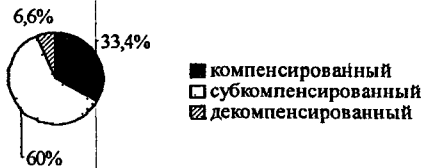


Рис 20 Распределение типов реакции системы гемостаза после лечения плацентарной недостаточности в 22-24 недели беременности экстракорпоральной инкубацией актовегина

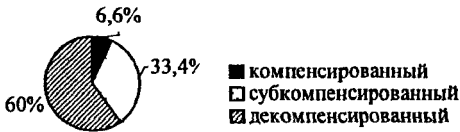


Рис 21 Распределение типов реакции системы гемостаза до лечения плацентарной недостаточности в 32-34 недели беременности экстракорпоральной инкубацией актовегина

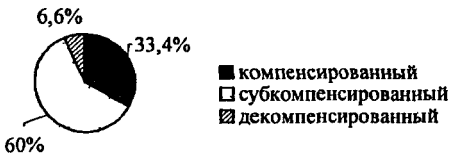


Рис 22 Распределение типов реакции системы гемостаза после лечения плацентарной недостаточности в 32-34 недели беременности экстракорпоральной инкубацией актовегина

у 2 беременных, а у 3 беременных регистрировали недостаточность функции плаценты Iб степени. Вторая степень плацентарной недостаточности после традиционного введения актовегина выявлена у 3 беременных и отсутствие гемодинамических нарушений маточно - плацентарного и плодово - плацентарного кровообращения установлено у 7 женщин.

После курса реинфузии аутологичных эритроцитов, инкубированных с актовегином, плацентарная недостаточность Iа степени в 18-20 недель беременности регистрировалась у 1 женщины, а недостаточность функции плаценты Iб степени сохранялась у 3 беременных. Вторая степень плацентарной недостаточности регистрировалась у 1 беременной. Нормализацию кровообращения в системе мать – плацента – плод регистрировали у 10 беременных. При сроке 22-24 недели беременности десятидневный курс реинфузии аутологичных эритроцитов, инкубированных с актовегином, обеспечивал нормализацию маточно - плацентарного и плодово - плацентарного кровообращения у 11 беременных. Плацентарная недостаточность Iа степени сохранялась у 2 женщин, а недостаточность функции Iб степени регистрировали у 1 беременной. Плацентарная недостаточность II степени

сохранялась у 1 беременной. Экстракорпоральная фармакотерапия плацентарной недостаточности в 32-34 недели беременности приводила к нормализации кровообращения в системе мать-плацента-плод у 9 женщин. Наряду с этим, после лечения у 1 женщины регистрировали нарушение плацентарного кровообращения Ia степени, у 2 беременных сохранялась Ib степень плацентарной недостаточности и в 2 случаях установлена II степень нарушения кровообращения в системе мать-плацента-плод.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что (по сравнению с традиционным курсовым внутривенным введением препарата) - экстракорпоральная фармакотерапия актовегином обеспечивает снижение количества беременных с тромбоопасным - декомпенсированным типом реакции в 22-24 недели беременности в 5 раз, а при сроке 32-34 недели гестации - в 6 раз. Следует отметить, что этот метод применения актовегина не имеет заметных преимуществ перед традиционным внутривенным введением препарата при лечении плацентарной недостаточности в 18-20 недель беременности.

Оценка эффективности лечения гемодинамических расстройств в системе мать-плацента показала, что экстракорпоральная фармакотерапия актовегином при сроке 18-20 недель беременности эффективнее в 1,5 раза ($p < 0,05$), по сравнению с традиционным внутривенным введением препарата. В 32-34 недели беременности реинфузия аутологичных эритроцитов с актовегином эффективнее традиционного введения препарата в 1,3 раза ($p < 0,05$). Вместе с тем, при сроке 22-24 недели беременности экстракорпоральная фармакотерапия актовегином повышает эффективность препарата только в 1,2 раза ($p > 0,05$).

Одной из возможных причин отсутствия положительного гемодинамического эффекта и сохранения функционального рассогласования исследуемых систем крови после экстракорпоральной фармакотерапии плацентарной недостаточности является первичное нарушение инвазии трофобласта в спиральные артерии матки и снижение числа децидуально-изменяемых маточных сосудов, в стенках которых сохраняются гладкомышечные волокна, реагирующие на вазоактивную стимуляцию [Johnson M R et al, 1993, Милованов А П, 1999, Громыко Г Л, 1998, Айламазян Э К с соавт, 2000]. При этом, возрастающие метаболические потребности трофобласта (при редуцированном маточно - плацентарном кровообращении) до определенного момента компенсирует усиление васкуляризации плодной части плаценты за счет повышения уровня эндотелиального релаксирующего фактора, длительная и чрезмерная активация которого приводит к «нестошению» его пула [Стрижаков А Н с соавт, 1991, Возовик А В, 2003, Barta J et al, 2003]. В нарастающем энергодефиците фосфолипиды клеточных мембран трофобласта инициируют высвобождение биологически активных веществ, повышающих агрегационную активность форменных элементов крови матери в местах взаимодействия спиральных артерий с цитотрофобластом [Макашария А Д с соавт, 1999, Стрижаков А Н с соавт, 1999, Fuse Y et al, 1998]. Метаболиты этих активированных клеток нарушают целостность эндотелия сосудов, оказывая мощное вазопрессорное действие на гладкую мускулатуру сосудов материнской части плаценты, что приводит к «отграничению» фетального кровообращения от материнского [Стрижаков А Н с соавт., 1992, Barta J et al, 2003].

Выводы

1 Фетоплацентарная недостаточность Ia, Ib и II степени, прогредиентно выраженности гемодинамических нарушений, сопровождается, выявляемыми в условиях пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности, усиливающимися изменениями в системе регуляции агрегатного состояния крови, характеризующимися рассогласованием взаимодействия свергывающей и противосвергывающей систем и проявляющимся струк-

турной и хронометрической гиперкоагуляцией при снижении суммарной литической активности на фоне повышения концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов более 25 мг/100 мл, что определяет тромбофилическое состояние

2 Дополнение комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности в различные сроки угрозы невынашивания беременности десятидневным курсовым внутривенным капельным введением актовегина в дозе 200 мг на 400,0 мл 0,9% NaCl наиболее оптимально обеспечивает адекватную коррекцию тромбофилического состояния лишь в 18-20 недель беременности (86,7%), значимо теряя эффективность у беременных в 22-24 и 32-34 недели гестации

3 Дополнение комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности в различные сроки угрозы невынашивания беременности курсовой десятидневной реинфузией аутологичных эритроцитов, после их экстракорпоральной инкубации с актовегином в дозе 200 мг, обеспечивает адекватную коррекцию тромбофилического состояния у 86,7% женщин в 18-20 недель, у 93,4% в 22-24 недели и у 93,4% женщин в 32-34 недели гестации.

4 Дополнение комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности в различные сроки угрозы невынашивания беременности десятидневным курсовым внутривенным капельным введением актовегина в дозе 200 мг на 400,0 мл 0,9% NaCl наибольшую активность, в плане купирования гемодинамических нарушений, проявляет в отношении восстановления маточно-плацентарного кровотока и минимально эффективно в отношении коррекции нарушений плод-плацентарного кровотока в 18-20 недель и 32-34 недели гестации

5 Дополнение комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности в различные сроки угрозы невынашивания беременности курсовой десятидневной реинфузией аутологичных эритроцитов, после их экстракорпоральной инкубации с актовегином в дозе 200 мг, в подавляющем большинстве случаев обеспечивает адекватную коррекцию гемодинамических нарушений в системе маточно-плацентарного и плод-плацентарного кровотока в изучаемые и сравнимые периоды гестации

6 Дополнение комплексной терапии фетоплацентарной недостаточности в различные сроки угрозы невынашивания беременности курсовой десятидневной реинфузией аутологичных эритроцитов, после их экстракорпоральной инкубации с актовегином в дозе 200 мг в 18-20 недель гестации не имеет преимуществ перед традиционным курсовым внутривенным капельным введением актовегина в дозе 200 мг на 400,0 мл 0,9% NaCl только в отношении коррекции нарушений системы регуляции агрегатного состояния крови

7 Гемостазиологическим критерием адекватности коррекции тромбофилического состояния при фетоплацентарной недостаточности в различные сроки угрозы невынашивания беременности является восстановление функционального взаимодействия свертывающей и суммарной литической активности крови, выявляемое в условиях пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности

Практические рекомендации

Предлагается следующий алгоритм диагностических и лечебных процедур курации беременных женщин при фетоплацентарной недостаточности.

1 Провести доплерометрическую оценку состояния маточно - плацентарного и плод-плацентарного кровотока При установлении нарушения плацентарного кровообращения III степени показано немедленное родоразрешение При выявлении Ia, Ib или II степени нарушения функции плаценты, определить тип реакции системы гемостаза с помощью тромбозластографа в условиях функциональной пробы с двукратной локальной гипоксией

верхней конечности

2 При выявлении декомпенсированного типа реакции, который характеризуется выраженной гиперкоагуляцией со снижением суммарной литической активности крови на 15-30%, необходимо провести 10-ти дневный курс реинфузии аутоэритроцитов беременной, инкубированных с 200 мг актовегина.

3 Для получения аутоэритроцитов из периферической вены женщины в асептических условиях произвести забор 20 мл крови в шприц объемом 20 см³, содержащий 10 Ед гепарина. Шприц с кровью и антикоагулянтном осторожно перемешать и поместить вертикально канюлей вверх на 1-1,5 часа для спонтанного осаждения эритроцитов

4 После осаждения 50% объема крови, держа шприц канюлей вверх, осторожно удалить плазму и в полученную эритромассу добавить 1,0 АТФ и 200 мг актовегина. Полученную смесь перемешать и поместить в термостат Инкубировать при температуре 37°С в течение 80 минут, периодически перемешивая каждые 20 минут

5 После извлечения из термостата, эритромассу развести 0,9% раствора натрия хлорида до 20 мл Шприц поместить в шприцевой дозатор «Утес» и установить скорость 20 мл/час

6 С помощью канюли «бабочка» пунктировать периферическую вену беременной, полностью заполнить магистраль кровью, присоединить к шприцу и включить дозатор

7 Во время реинфузии необходимо контролировать гемодинамику (артериальное давление, пульс) беременной и проводить кардиотокографию по общепринятым методам

8 Оценку эффективности лечения проводить через 10 дней с помощью доплерометрии, фетометрии и тромбоэластографии Об адекватной коррекции гемостазиологических проявлений плацентарной недостаточности свидетельствует отсутствие декомпенсированного типа реакции системы гемостаза в условиях пробы Критерием адекватности лечения гемодинамических проявлений недостаточности функции плаценты следует считать отсутствие нарушений скорости кровотока в системе мать-плацента-плод и ультразвуковых признаков задержки внутриутробного развития плода.

Список публикаций по теме диссертации

1 Экстракорпоральная коррекция актовегином гемокоагуляционных расстройств в системе мать-плацента-плод / Девятый съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов Тезисы докладов - Иркутск, 2004 - С 117 -118 (в соавт Каиров Г Т, Балановский А П, Правдин О Г, Денисова В С)

2 Допплерометрические критерии эффективности экстракорпоральной гемокоррекции плацентарной недостаточности актовегином / II Всероссийская научно-практическая конференция «Интенсивная медицинская помощь проблемы и решения» - Ленинск - Кузнецкий, 2004 - С 295-296 (в соавт Балановский А П, Правдин О Г, Каиров Г Т, Денисова В С, Чернов А В)

3 Гемостазиологические критерии степени нарушения скорости кровотока в сосудах системы мать-плацента-плод / II Всероссийская научно - практическая конференция «Интенсивная медицинская помощь проблемы и решения» - Ленинск - Кузнецкий, 2004 - С 297 (в соавт Каиров Г Т, Балановский А П, Денисова В С, Чернов А В)

4 Актовегин в экстракорпоральной гемокоррекции хронической маточно-плацентарной недостаточности / Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов Материалы конференции, посвященной 100-летию со дня основания Томского НПО «Вирион» - Томск, 2004 - С 153-157 (в соавт Каиров Г Т, Эскин В Я, Правдин О Г, Удуд В В)

5 Экстракорпоральная гемокоррекция плацентарной недостаточности / Приоритетные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии Сборник трудов конференции, посвя-

щенной 40-летию кафедры анестезиологии и реаниматологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей - Новокузнецк, 2004 - С 182-184 (в соавт Каиров Г Т , Балановский А П , Свирко С В , Денисова В С , Удут В В)

6 Применение актовегина в клеточной взвеси малых доз крови при лечении плацентарной недостаточности / Эфферентная медицина на современном этапе Достижения, проблемы, перспективы решения Тезисы научно - практической конференции - Новосибирск, 2004 - С 21-22 (в соавт Каиров Г Т , Правдин О Г , Свирко С В , Удут В В)

7 Эффективность экстракорпоральной коррекции актовегином нарушений функционального состояния калликреин-кининовой системы крови при плацентарной недостаточности / Критические состояния в акушерстве и неонатологии Материалы III Всероссийской междисциплинарной научно - практической конференции - Петрозаводск, 2005 - С 99-101 (в соавт Каиров Г Т , Кушев С Н , Балановский А П , Денисова В С , Свирко С В , Удут В В)

8 Коррекция гемостазиологических нарушений при хронической плацентарной недостаточности методом инкубации аутологичных эритроцитов с актовегином // Сибирский медицинский журнал - 2006 - № 5 - С 61-66 (в соавт Каиров Г Т , Агаркова Л.А , Денисова В С , Удут В В)

Список условных сокращений

- АВР - активированное время рекальцификации плазмы
- АВТ - антикоагулянты волчаночного типа
- АГГ - агрегатограмма
- АДФ - аденозиндифосфат
- АТФ - аденозинтрифосфат
- АТ-III - антитромбин III
- АФС - антифосфолипидный синдром
- АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
- ГЦ - гуанилатциклаза
- ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
- ВЗУР - внутриутробная задержка развития плода
- ИЛ - интерлейкин
- ПДФФ - продукты деградации фибриногена / фибрина
- ПЛ - плацентарный лактоген
- ПТВ - протромбиновое время плазмы
- ПТИ - протромбиновый индекс плазмы
- РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы
- ТВ - тромбиновое время плазмы
- ТГ - толерантность плазмы к гепарину
- ТХ₂ - тромбоксан А₂
- ТЭГ - тромбоэластография, тромбоэластограмма
- ФПК - фетоплацентарный комплекс
- ФПС - фетоплацентарная система
- ХГ - хорионический гонадотропин
- ХФПН - хроническая фетоплацентарная недостаточность
- цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
- цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат
- РАФ - фактор активации тромбоцитов

Отпечатано в ООО «Графика»
634050, г Томск, ул Беленца, 17
тел 52-65-15
Заказ № 2132 от 12 04 2007
Тираж 100 экз