

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

на правах рукописи

МЕЛИКБЕКЯН ЕЛЕНА ОЛЕГОВНА

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ И ИХ МАТЕРЕЙ ПРИ
ТРОМБО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ**

**диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

патологическая физиология – 14.03.03

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Т.П. Бондарь

Ставрополь
2015

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ В НОРМЕ И ПРИ ТРОМБО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ	11
1.1. Особенности системы гемостаза при физиологической беременности.....	11
1.2. Компенсаторно-приспособительные механизмы системы гемостаза у плодов и новорожденных детей при физиологической беременности.....	19
1.3. Патофизиологические механизмы формирования нарушений в системе гемостаза у беременных женщин.....	24
1.4. Применение нейронных сетей в медицине.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Характеристика обследованных групп.....	38
2.2. Методы исследования.....	41
ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ И ИХ МАТЕРЕЙ ПРИ ТРОМБО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ.....	56
3.1. Изменения в системе гемостаза у женщин при физиологической беременности.....	56
3.2. Показатели плазменного и тромбоцитарного гемостаза у женщин при физиологическом течении беременности и родов с тромбо-геморрагическими осложнениями.....	62
3.3. Изменения количественных, морфологических и функциональных показателей тромбоцитов у детей, рожденных от здоровых матерей и с тромбо-геморрагическими осложнениями.....	75

3.4. Сравнение степени выраженности изменений показателей тромбоцитарного звена гемостаза в неонатальном периоде у новорожденных и их матерей при физиологической беременности и при беременности с тромбо-геморрагическими осложнениями.....	82
3.5. Определение прогностической значимости количественных, функциональных и морфометрических показателей тромбоцитов в оценке степени риска развития тромбо-геморрагических осложнений у новорожденных и их матерей в родах.....	89
3.6. Применение самообучающейся нейронной сети и теоремы Байеса для прогнозирования риска развития тромбо-геморрагических осложнений у беременных и новорожденных.....	93
3.7. Многомерные корреляционные взаимосвязи показателей гемостаза матерей и их новорожденных при тромбо-геморрагических осложнениях.....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	112
ВЫВОДЫ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	144

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГА	автоматический гематологический анализатор
АВР	активированное время рекальцификации
АДФ	аденозиндифосфат
АКЛ	антитела к кардиолипину
АФА	антифосфолипидные антитела
АФС	антифосфилипидный синдром
АЧТВ	активированное частичное протромбиновое время
ИНС	искусственные нейронные сети
ИОТр	индекс омоложения тромбоцитов
КЦТр	компьютерная цитоморфометрия тромбоцитов
ПДФ	продукты деградации фибрина
мРНК	молекулярная рибонуклеиновая кислота
РКФМ	растворимый комплекс фибрин-мономер
ПВ	протромбиновое время
ПТИ	протромбиновый индекс
ФВ	фактор Виллебранда
ФСМП	функциональная система «мать-плацента-плод»
ТхА ₂	тромбоксан А ₂
Ig M	иммуноглобулин М
b ₂ GP I	b ₂ гликопротеины I типа
PLT	количество тромбоцитов
MPV	средний объем тромбоцитов
PDW	ширина распределения тромбоцитов по объёму
S	площадь тромбоцитов
D	диаметр тромбоцитов
ФФ	фактор формы тромбоцитов
син	доля синего цвета в препарате
красн	доля красного цвета в препарате

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Одним из приоритетных направлений национального проекта «Здоровье» является повышение рождаемости, снижение показателей перинатальной, младенческой смертности и предупреждение инвалидизации детей, а также развитие медицинских направлений, которые позволят улучшить качественные характеристики здоровья детей, начиная с периода внутриутробного развития. Охрана здоровья женщины, матери и ребенка является задачей первостепенной государственной важности, особенно в связи с демографическими изменениями в последние годы с нашей стране (Айламазян Э.К., 2005; Володин Н.Н., 2003; Кваша Е.А. и соавт., 2011; Момот А.П., 2006; Савельева Г.М., 2003; Сухих Г.Т. и соавт., 2013; Фролова О.Г. и соавт., 2012).

Беременность с первых дней сопровождается комплексом динамических системных адаптационных реакций. Физиологические механизмы, лежащие в основе данных реакций направлены на поддержание гомеостаза и обеспечение нормального развития плода (Авдеева М.В. и соавт., 2007; Макацария А.Д. и соавт., 1997; Радзинский В.Е., 2011; Серов В.Н. и соавт., 2011; Сидельникова В.М. и соавт., 2004).

Система гемостаза является одной из функциональных систем организма, обеспечивающей с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с другой стороны – остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов (Деменьтьева И.И. и соавт., 2013; Долгов В.В. и соавт., 2005; Зильбер А.П. и соавт., 1997; Киричук В.Ф., 2002; Козинец Г.И. и соавт., 2007; Лелевич С.В., 2010; Мазуров А.В., 2011; Шиффман Ф.Д., 2000). На сегодняшний день не утратила актуальности концепция Рудольфа Вирхова о роли в тромбообразовании поврежденного кровеносного сосуда, замедления тока крови и нарушения свертываемости (Крыжановский Г.Н., 2011; Макацария А.Д. и соавт., 2003). Следует отметить, что в последние десятилетия изучению механизмов регуляции и особенностей показателей

системы гемостаза придается особое значение как важнейшему звену в развитии осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде (Баешко А.А., 2000; Баркаган З.С. и соавт., 2001; Бауэр К.А., 1997; Бицадзе В.О. и соавт., 2012; Борщ В.М. и соавт., 1998; Вашкинель В.К. и соавт., 1982; Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2006; Иванов Е.П., 1991; Лапец А.С. и соавт., 2005; Мгедлишвили Т.И., 2002; Момот А.П. и соавт., 2004, 2010; Мурашко А.В., 2004; Altman R., 2005; Bertina R.M., 1999; Brenner V., 2004).

В решении проблемы тромбо-гемморагических осложнений имеет большое значение изучение патогенеза возникновения и развития тромбозов, а также факторов, влияющих опосредованно или косвенно на развитие тромботической патологии. Изучение изменений системы гемостаза в процессе гестации актуально в связи с их безусловно важной ролью в патогенезе тромбо-геморрагических осложнений у рожениц и родильниц (Аляутдина С.А., 1998; Макацария А.Д. и соавт., 2012; Khamashta M.A., 2006).

В настоящее время с усовершенствованием компьютерной техники все большую актуальность приобретает возможность использования в медицинских исследованиях искусственных нейронных сетей (ИНС). Наибольший интерес для практического здравоохранения представляют ИНС для поиска механизмов развития заболеваний, дифференциальной диагностики, а также прогноза течения и исхода болезней. При этом для принятия решений могут использоваться самые разнообразные данные – анамнез, клинический осмотр, результаты лабораторных тестов и сложных функциональных методов. Вопросу использования ИНС в патологической физиологии посвящено крайне малое количество публикаций, проводились исследования шизофрении (Delahynty A. et al., 1993), амнезии (Chen E.Y., 1994) и эпилепсии (Katz S. et al., 1994), а проблема, связанная с влиянием дисбаланса в системе гемостаза матери на состояние новорожденных в научной литературе не представлена.

В связи с вышесказанным представляет значительный интерес изучение гемостазиологических расстройств, в частности, тромбофилий беременных и их влияния на течение гестационного процесса, а также, что особенно важно, на состояние здоровья детей и их систему гемостаза. Кроме того, особое значение приобретают вопросы изучения механизмов влияния различных патологических процессов со стороны материнского организма на формирование качественных характеристик здоровья ребенка и возможностей раннего выявления отклонений в состоянии здоровья.

Отсутствие работ, включающих изучение особенностей морфофункциональных показателей гемостаза у новорожденных и их матерей, а также возможности применения самообучающихся нейронных сетей в изучении механизмов влияния материнского организма на плод, послужило основанием для проведения настоящего патофизиологического исследования.

Цель исследования – установить взаимосвязь механизмов системы гемостаза у новорожденных и их матерей при тромбогеморрагических осложнениях беременности.

Задачи исследования:

1. Оценить изменения показателей гуморального и клеточного звеньев гемостаза у женщин с физиологически протекающей беременностью в последнем триместре.

2. Сравнить показатели системы гемостаза у женщин с тромбогеморрагическими осложнениями беременности и женщин с физиологически протекающей беременностью в динамике (последний триместр, 1 сутки после родов, 5 сутки после родов).

3. Изучить динамику изменения показателей гемостаза у новорожденных от матерей с физиологически протекающей беременностью и от матерей с тромбогеморрагическими осложнениями.

4. Сравнить выраженность изменения показателей тромбоцитарного звена гемостаза в неонатальном периоде у новорожденных и их матерей при

физиологической беременности и при беременности с тромбо-геморрагическими осложнениями.

5. Определить прогностическую значимость количественных и функциональных показателей тромбоцитов в оценке риска развития механизмов тромбо-геморрагических осложнений у новорожденных и их матерей.

6. Обосновать влияние нарушений в системе гемостаза матери при тромбо-геморрагических осложнениях на состояние морфофункциональной активности тромбоцитов у их детей в раннем неонатальном периоде.

Научная новизна

Впервые на основании комплексного многоэтапного исследования проведен сравнительный анализ показателей системы гемостаза у женщин с тромбо-геморрагическими осложнениями беременности с показателями гемостаза у женщин с физиологически протекающей беременностью в динамике (последний триместр, 1 сутки после родов, 5 сутки после родов).

Установлены наиболее прогностически значимые показатели гемостаза у новорожденных и их матерей в оценке риска развития тромбо-геморрагических осложнений.

Доказано влияние состояния гемостаза матери на количественные, морфометрические и функциональные показатели тромбоцитов их новорожденных в 1 сутки и 5 сутки после родов.

Впервые применена компьютерная программа на базе ИНС для выявления риска развития механизмов тромбо-геморрагических осложнений у беременных женщин и их новорожденных.

Научно-практическая значимость работы

Полученные результаты дополняют знания о патофизиологических механизмах взаимосвязи системы гемостаза у новорожденных и их матерей при тромбо-геморрагических осложнениях беременности. Настоящее исследование расширяет современные знания о роли тромбоцитов в развитии тромбо-геморрагических осложнений у новорожденных и их матерей.

Применение алгоритма и методов исследования морфо-функционального состояния тромбоцитов у беременных и их новорожденных позволяют своевременно выявить и предупредить развитие патологических изменений системы гемостаза.

Основные результаты исследования внедрены в работу кафедры патологической физиологии Ставропольского государственного медицинского университета, кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Северо-Кавказского федерального университета, а также клиничко-диагностической лаборатории Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Ставрополя.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XI Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2010); XIX итоговой научной конференции студентов с международным участием (Ставрополь, 2011); 57 научно-методической конференции «Университетская наука – региону» (Ставрополь, 2012); XVI форуме «Национальные дни лабораторной медицины России -2012» (Москва, 2012); Научно-практической конференции педиатров, неонатологов и детских хирургов с Международным участием «Актуальные вопросы педиатрии, неонатологии и детской хирургии» (Ставрополь, 2014).

Получено свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № 2014662098 «Программный комплекс прогнозирования у новорожденных патологических изменений в системе гемостаза матери в последний триместр беременности» (24 ноября 2014г.).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 11 печатных работ, отражающих основное содержание работы, в том числе 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 143 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы с изложением собственных результатов, заключения, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 29 рисунками. Библиографический указатель включает 194 работы, из которых 128 принадлежит отечественным и 91 иностранным авторам.

Положения, выносимые на защиту:

1. При беременности у женщин отмечается активация гуморального и клеточного гемостаза, наиболее выраженная при тромбо-геморрагических осложнениях.

2. Новорожденные от матерей с тромбо-геморрагическими осложнениями имеют повышенные количественные, морфометрические и функциональные показатели тромбоцитов в 1 сутки после родов в сравнении со здоровыми новорожденными.

3. Наиболее прогностически значимыми показателями для развития тромбо-геморрагических осложнений у матерей является повышение индекса «омоложения» тромбоцитов, фактора формы тромбоцитов, количества тромбоцитов и агрегация с ристомицином, а для новорожденных – увеличение площади и диаметра тромбоцитов, индекса «омоложения» тромбоцитов, а также агрегация с АДФ.

4. Состояние гемостаза матерей при тромбо-геморрагических осложнениях оказывает влияние на количественные, морфометрические и функциональные показатели тромбоцитов их новорожденных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ В НОРМЕ И ПРИ ТРОМБО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

1.1. Особенности системы гемостаза при физиологической беременности

Согласно Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, а также приоритетной задачей национального проекта «Здоровье» является сокращение уровня материнской и младенческой смертности не менее чем в два раза, укрепление репродуктивного здоровья населения, в том числе детей и подростков. Следует отметить, что материнская смертность является важнейшим демографическим показателем, отражающим уровень социально-экономического развития страны, а также качество оказываемой медицинской помощи (Кваша Е.А., 2001; 2011). В этой связи возросла значимость акушерской и неонатальной службы в системе здравоохранения. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2011 г. перинатальная смертность составила 7,1‰. Однако после вступления в силу в 2012 году новых медицинских критериев живорождения зафиксировано повышение показателей младенческой смертности в 2012 году до 8,4 на тысячу родившихся живыми. За январь-апрель 2014 года младенческая смертность составила 7,7 на тысячу родившихся, для сравнения, за аналогичный период 2013 года этот показатель составил 8,4 (Андреев Е.М. и соавт., 2013; Радзинский В.Е., 2011; Суринов А. Е., 2011; Демоскоп, 2014).

Система гемостаза является одной из основополагающих систем организма, которая обеспечивает функционирование всех органов. Во время беременности происходят адаптационные изменения в системе гемостаза. С одной стороны, создаются необходимые условия для поддержания нормального функционирования фето-плацентарного комплекса и остановки кровотечения из сосудов плацентарной площадки после отделения последа, с

другой – определенные условия для развития ТГО во время беременности (Козинец Г.И. и соавт., 2002; Шиффман Ф.Д., 2000).

Морфологическими компонентами системы гемостаза служат сосудистая стенка, тромбоциты и клеточные элементы крови. Сосудистая реакция на потерю крови обеспечивается первичным гемостазом (Дементьева И.И. и соавт., 2013; Долгов В.В. и соавт., 2005; Шиффман Ф.Д., 2007). Тромбоциты представляют собой безъядерные элементы крови, производные мегакариоцитов, длительность их существования от момента выхода их из костного мозга до момента физиологической утилизации в селезенке составляет 8-10 дней. Основной функцией тромбоцитов в организме является участие в первичном гемостазе. В норме у небеременных женщин большая часть тромбоцитов циркулируют в неактивном состоянии. При повреждении эндотелия и обнажении субэндотелиальных структур, прежде всего коллагена, а также микрофибрилл и эластина происходят адгезия тромбоцитов к поврежденному участку и их последующая активация. Эта основная пусковая реакция гемостазиологического каскада осуществляется через специфические мембранные гликопротеиды тромбоцитов, являющихся рецепторами и для коллагена, и для фактора Виллебранда (ФВ) (Дуткевич И.Г. и соавт., 2014; Камышников В.С., 2014; Мазуров А.В., 2011; Макацария А.Д. и соавт., 2002).

Реакция адгезии и первичной активации, в результате которой образуется первичный растворимый тромбоцитарный агрегат, обратима. Кроме того, внутрисосудистую активацию тромбоцитов могут индуцировать аденозиндифосфат (АДФ), тромбин, адреналин, норадреналин, арахидоновая кислота, серотонин, вазопрессин, ангиотензин и еще ряд веществ. Все они, воздействуя на мембранные рецепторы, вызывают каскад физико-химических превращений, результатом которых становятся реакция высвобождения и необратимая агрегация тромбоцитов (Модина М.А., 2008; Первушин Ю.В., и соавт., 2009). При этом тромбоцит, морфологически до этого представлявший дискоидную структуру – тромбоцит «покоя»,

превращается сначала в сферическое, а затем отростчатое тело, секретирующее низкомолекулярные вещества, что в итоге ведет к формированию белого нерастворимого тромбоцитарного тромба, причем главенствующая роль в этом процессе принадлежит тромбоксану A_2 (TxA_2), регулирующему кинетику внутритромбоцитарного кальция и АДФ (Garcia A. et al., 2007).

Система свертывания крови при физиологической беременности претерпевает достаточно выраженные изменения, связанные с поддержанием нормальной фето-плацентарной деятельности. В организме беременной женщины появляется новый специфический маточно-плацентарный круг кровообращения. Начиная с первого триместра беременности возникает физиологическая гиперкоагуляция, достигая своего пика в период подготовки организма женщины к родам (Кулаков А.И. и соавт., 2002; Рагимов А.А. и соавт., 2005; Серов В.Н. и соавт., 2011).

Плацента является провизорным органом, обеспечивающим развитие эмбриона, плода и рождение жизнеспособного ребенка. Во время физиологической беременности в системе мать-плацента-плод складывается многокомпонентная сбалансированная система гемостаза (Милованов А.П. и соавт., 1999, 2001). Важная роль в регуляции местного гемостаза принадлежит, так называемой, щеточной кайме синцитиотрофобласта ворсин (Benirschke K. et al., 1990, 1995). В зоне микроворсинок находятся множество рецепторов к иммуноглобулину G, трансферрину, плазмину, тромбину, гепарину, аннексину V (антикоагулянтный плацентарный протеин-1), тромбомодулину, и других белков, которые обладают тромболитическим свойством, предупреждая свертываемость материнской крови. Плацентарные факторы регуляции гемостаза действуют на уровне поверхности синцитиотрофобласта. Одни из них предупреждают адгезию и агрегацию тромбоцитов матери, к ним относятся оксид азота, простаглицлин, простагландины, которые инактивируют тромбин и тем самым препятствуют тромбообразованию. Другие вещества нейтрализуют действие

коагулирующих факторов, образуют иммуноинертный слой между кровью матери и гликокаликсом эпителия ворсин, блокируют способность к реакциям коагуляции, примером является аннексин V (Золотухина И.А., 2014; Ефимов В.С., 1996; Макацария А.Д., и соавт., 1997; Стрижакова З.А., 1999; Bates M. et al., 1999).

Во время беременности отмечается изменение количества факторов свертывания крови, тенденцию к повышению имеют фибриноген, протромбин, проконвертин, VIII фактор, фактора Хагемана. Также выработка тромбина повышается при физиологической беременности. Этот процесс прогрессивно растет с увеличением сроков беременности, сохраняется высоким в родах и снижается в течение первых суток послеродового периода (Neerhof M.G. et al., 2008).

Вынашивание беременности обычно связано с изменениями фибринолитического потенциала крови (Бицадзе В.О. и соавт., 2012; Бышевский А.Ш. и соавт., 2010; Момот А.П. и соавт., 2010, 2014; Brenner В., 2004; Franchini M., 2006; O’Riordan M.N. et al., 2003). В последние время точка зрения по поводу системы фибринолиза несколько изменилась. Во-первых, было показано, что результаты измерений фибринолитической активности зависят от метода исследования, в частности от места измерения (плазма, кровь или эуглобулиновая фракция). Во-вторых, метод определения времени лизиса эуглобулинового сгустка требует учета исходного содержания фибриногена в плазме. Так, при сниженном его содержании время лизиса укорачивается. Наоборот, при гиперфибриногенемии, наблюдающейся во время беременности, время лизиса удлиняется, что ошибочно расценивают как снижение фибринолиза. В-третьих, установлено, что образование фибрина требует компенсаторного увеличения активности фибринолиза. Концентрация же активатора плазминогена не является синонимом уровня фибринолиза, так как происходит абсорбция активатора плазминогена в тромб или отложение фибрина с последующим фибринолизом и повышением растворимых комплексов фибрин-мономеров

(РКФМ), поэтому его концентрация в плазме может падать. Концентрация же РКМФ отражает степень выраженности процессов образования фибрина, и следующего за ним фибринолиза. Обнаружено увеличение концентрации РКМФ с 8 недели беременности. Повышение РКМФ происходит параллельно увеличению концентрации фибриногена в плазме. Отмечается подъем концентрации в 5 раз к моменту родов и в раннем послеродовом периоде. Другие маркеры активации гемостаза – продукты деградации фибрина (ПДФ) и уровень фибриногена. Концентрация ПДФ изменяется минимально и не взаимосвязана с концентрацией фибриногена в плазме, которая увеличивается в последние месяцы беременности и послеродовом периоде и снижается на 5-7-е сутки, достигая нормы ко 2-й неделе (Долгов В.В. и соавт., 2005; Каприщенко А.И., 2013; Серов В.Н. и соавт., 2011).

В создании коагуляционного потенциала крови, особенно в реализации его функции сохранения целостности сосудистой стенки и обеспечения первичного сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза, исключительную роль играют тромбоциты и их функциональная полноценность (Ефимов В.С. 1996; Макацария А.Д. и соавт., 1997; Стрижакова З.А., 1999; Bates M. et al., 1999). По данным J.A. Copplestone (1992), число тромбоцитов начинает снижаться с 8 недель беременности, а средний объём клетки, наоборот, после четвертой недели увеличивается, что расценивается как проявление потребления и повышенной деструкции кровяных пластинок.

Снижение количества тромбоцитов в периферической крови на протяжении беременности, связано с физиологической гемодилюцией и утилизацией тромбоцитов в плаценте (Котомина Г.Л., 2000; Савельева Г.М. и соавт, 1986; Avigdor S. E et al., 1993; Heilmann L., 1994). Снижение числа тромбоцитов при нормально протекающей беременности связано также с феноменом спонтанной агрегации тромбоцитов, отсутствующим вне беременности, этот вид агрегации объясняется способностью прогестерона и

пролактина стимулировать тромбоциты (Яговкина Н.В. и соавт., 2006; Curran A.J. et al., 1998).

При изучении динамики изменения морфологии тромбоцитов в зависимости от срока беременности Р.А. Лифенко (2009), М.А. Модина (2008), А.А. Рагимов и соавт. (2005) указывают на признаки активации адгезивно-агрегационного потенциала клеток в I и III триместрах и снижение его во II триместре беременности. Имеются также единичные сообщения о появлении при беременности способности тромбоцитов к спонтанной агрегации (Ренина М.А. и соавт., 1991; Neri J. et al., 2000). Агрегация тромбоцитов при физиологической беременности в течение I и II триместров практически соответствует показателям у небеременных женщин во II фазу менструального цикла, однако к III триместру может снижаться. У беременных с изокоагуляцией количество активированных тромбоцитов находится в пределах 31%, а в условиях присоединения гестоза, как и при неразвивающейся беременности, количество активированных тромбоцитов увеличивается и колеблется в пределах 46-48% (Лифенко Р.А., 2009).

В конце II триместра и, особенно, в III триместре нормально протекающей беременности значительно повышается содержание в плазме крови фибриногена, достигающего максимума (4-5 г/л) перед родами. При этом наряду с увеличением количества фибриногена изменяется и его качество, в крови здоровых беременных нередко присутствуют ПДФ (Серов В.Н. и соавт., 2001; Якубович О.И., 1999; Vonnar J., 1994).

Согласно мнению О.С. Аляутдиной (1998), В.В. Батайкиной (2000), А.П. Зильбераи соавт. (1997), А.Д. Макацария соавт. (2001), Дж.Э. Моргана, и соавт., 1998, Н.М. Пасмана (1996), В.Н.Ткачева (1998), Acinsete I. et al. (1989), J. Vonnar (1994), A. Halligan et al. (1994) к концу II триместра физиологически протекающей беременности повышается концентрация большинства факторов свёртывания, увеличивается активность прокоагулянтов и тромбоцитов с одновременным снижением содержания ингибиторов коагуляции. В I триместре беременности отмечается укорочение

некоторых хронометрических параметров: активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ) и активированного времени рекальцификации (АВР). Такие изменения связаны с активацией внутреннего пути образования протромбиназы, что обусловлено повышением суммарной активности VIII, IX, X, XI и XII факторов. Это состояние гиперкоагуляции является результатом непрерывного внутрисосудистого свёртывания крови и отложения фибрина вокруг ворсин плаценты (Андрушко И.А., 1994; Макацария А.Д. и соавт., 1997, 2000).

О.С. Аляутдина (1998), И.А. Андрушко (1994), А.Д. Макацария и соавт. (1997), GJ Jr. Broze (1993), Y. Cadroy et al. (1993), J.S. Ginsberg (1999), A. Halligan et al. (1994) указывают на увеличение суммарной активности факторов свертывания, составляющих внешний путь активации гемостаза. Так, к концу III триместра беременности наблюдается увеличение ПТИ и параллельное укорочение протромбинового времени. Укорочение ПВ свидетельствует о повышении концентрации или активности в плазме факторов свёртывания, участвующих, в основном, во внешнем пути активации прокоагулянтного гемостаза: VII, X, V и II факторов.

По мере прогрессирования физиологически протекающей беременности, особенно в III триместре происходят значительные изменения не только в тромбоцитарном и прокоагулянтном звеньях гемостаза, но и в антитромботической системе крови. Высокий коагуляционный потенциал крови к концу беременности в определенной степени связан, прежде всего, со снижением концентрации и активности антитромбина III и других естественных антикоагулянтов (Аббаси Х., 1995; Баркаган З.С., 1991; Бегум Л., 1999; Серов В.Н. и соавт., 2001; Brecher M.E. et al., 1997).

С началом родовой деятельности, особенно во втором и третьем периодах родов происходит дальнейшее повышение свертываемости крови, на участке плаценты отмечается массивное высвобождение тромбопластинов, активным действующим началом которых являются фосфолипиды, активизирующие внутренний механизм свертывания крови. У

здоровых женщин тромботический процесс не распространяется за пределы маточно-плацентарного комплекса, а блокируется на месте за счёт сокращения сосудов, мышечных волокон, активации фибринолитической системы крови (Макацария А.Д., 1994; Fagher B.et al., 1990; Granger K.A. et al., 1997; Sheppard B.L. et al., 1999).

В раннем послеродовом периоде происходит активация свёртывания крови, достигающая наибольшей выраженности к третьему-четвёртому дню. На это указывает ускорение свёртывания крови в среднем на 36%, повышение толерантности плазмы к гепарину на 17%, увеличение протромбиновой активности на 11% и концентрации фибриногена на 27%, количества тромбоцитов на 22% (Аляутдина О.С., 1998). Отмечается некоторое ускорение агрегации кровяных пластинок (Макацария А.Д., и соавт. 2000; Yabe M. et al.,1997). Возможно, именно поэтому в послеродовом периоде тромботические осложнения наблюдаются в 3-4 раза чаще, чем во время беременности (Левашова И.И. и соавт., 1995; Пасман Н.М., 1996).

В своих исследованиях П.Я. Шаповалов (2001) утверждает, что увеличение плазматических факторов свертывания происходит за счет избыточного количества эстрогенов, однако не исключается и роль последа, поскольку доказано, что кровь маточной вены отличается более высокой свертываемостью, чем кровь маточной артерии (Кузник Б.И. и соавт., 2000; Серов В.Н., 2003; FuseY.et al., 1991).

Физиологически протекающая беременность сопровождается целым комплексом приспособительных изменений в свертывающей системе и проявляется активацией коагуляции и фибринолиза. Эти изменения с одной стороны – способствуют стабильной работе фетоплацентарной системы, а с другой – обеспечивают быструю остановку кровотечения из плацентарной площадки после отделения плаценты. Следует так же отметить, что беременность, роды и послеродовой период протекают со всеми элементами реакции напряжения функционального состояния системы гемостаза (Серов В.Н. и соавт., 2011).

Рассмотрев основные закономерности развития компенсаторно-приспособительных механизмов в системе гемостаза при физиологической беременности целесообразным представлялось на наш взгляд дальнейшее рассмотрение особенностей гемостаза плодов и новорожденных.

1.2. Компенсаторно-приспособительные механизмы системы гемостаза у плодов и новорожденных детей при физиологической беременности

Начиная данный раздел, хотелось бы рассмотреть понятие – функциональная система. Впервые данное понятие и концепция была предложена П. К. Анохиным в 30–60-х гг. XX в. С позиции данной концепции функциональная система представляет динамическую, саморегулирующуюся организацию, избирательно объединяющую структуры и процессы на основе нервных и гуморальных механизмов регуляции для достижения важных для системы и организма в целом приспособительных результатов. С физиологической точки зрения само понятие «функциональная система» несет в себе не только простое сосуществование отдельных ее элементов, но и их взаиморегулирующее и взаимозависимое содействие (Анохин П.К., 1980).

Системный подход, обобщив фундаментальные исследования Н.Л. Гармашевой (1967, 1985), лег в основу создания теории функциональной системы «мать-плацента-плод» (ФСМПП) (Савченков Ю.И. и соавт., 1980). Конечной целью этой системы является не только рождение живого и жизнеспособного ребенка, но и оптимальная адаптация организма матери к гестационному процессу (т.е. физиологическому течению беременности) (Стрижаков А.Н. и соавт., 2013).

Наличие зрелой плаценты – это основное условие существования окончательно сформированной и функционально полноценной системы «мать-плод». Плацента играет важную роль, как для организма плода, так и для материнского, выполняя функцию основного посредника между ними,

специфического исполнительного органа и рефлексогенной зоны (Сидорова И.С. и соавт., 1995, 2006).

На сегодняшний день научно обосновано и доказано, что система гемостаза, как и все остальные системы организма, претерпевает изменения в процессе роста и развития человека, начиная уже с внутриутробного периода (Шабалов Н.П. и соавт., 2000; Сидорова И.С. и соавт., 1995).

Следует особо подчеркнуть, что оценка гемостаза с использованием возрастных референтных интервалов в раннем возрасте затруднена, поскольку он претерпевает быстрые количественные и качественные изменения; имеются значительные технические трудности сбора образцов крови (необходимо использование микрометодов) (Долгов В.В. и соавт., 2005).

Образование факторов свертывания начинается в период раннего эмбриогенеза. Синтезирующиеся факторы свертывания крови выступают в роли регуляторов тканевой пролиферации и дифференцировки ткани. Свертываемость фетальной крови начинает определяться с 10-11 недель внутриутробного развития, кроме того фибринолитическая активность определяется также с 10-11 недели (Bleyer W.A. et al., 1971; Manco-Johnson M.J. et al., 1991).

С 4-й недели гестации у плодов начинает вырабатываться ФВ (Hassan H.J. et al., 1990; Johnson S.S. et al., 1981; Manco-Johnson M.J. et al., 1988, 2005). В своих исследованиях С. Mazurier et al. (1992) сообщает о сравнительно одинаковом содержании высокомолекулярных мультимеров ФВ у плодов и взрослых, однако, функциональная активность ФВ в 3 раза ниже у плода.

К 8-9 неделе гестации у плода в кровеносном русле появляются морфологически различимые тромбоциты, которые достигают уровня взрослых к 18-й неделе внутриутробного развития (Forestier F. et al., 1991). На сравнительно низком уровне находятся показатели функционального состояния и прежде всего агрегации тромбоцитов (Бондарь Т.П. и соавт., 2011; Третьякова О.С., 2010). Фетальная плазма содержит большее

количество тромбopoэтина и пластинчатого трофического фактора (Jilma-Stahlawets P. et al., 2001).

Уровень фибриногена у плода значительно ниже, чем у взрослых и к 12-15 неделе беременности его концентрация в плазме достигает 1 г/л (Holmberg L. et al., 1974; Reverdiau-Moalic P. et al., 1996). Уровень V фактора так же значительно ниже по сравнению со взрослыми (Holmberg L. et al., 1974).

Величина IX и X факторов остается неизменным с 19-38 недели беременности, в то время как VII фактор увеличивается со сроком гестации (Katz J.A. et al., 1989; Hathaway W.E. et al., 1987; Nardi M. et al., 1986; Andrew M.E. et al., 1990; Manco-Johnson M.J. et al., 1991). Количество II фактора значительно повышается к окончанию третьего триместра беременности. Заметный рост уровня содержания факторов II, IX, X происходит в родах, тем не менее, средние значения (II – 43,5%, IX – 31,8%,) остаются ниже уровня взрослых (Reverdiau-Moalic P. et al., 1996).

Уровень XI фактора, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена остается менее 30% от уровня взрослых у большинства плодов. С другой стороны, XII фактор постоянно увеличивается в течение беременности, достигая 70% уровня взрослых к родам (Reverdiau-Moalic P. et al., 1996).

Роды и ранний постнатальный период жизни представляют собой уникальное сочетание экстремальных воздействий родового стресса с соответствующим профилем гормонов и цитокинов, требующее непрерывной смены механизмов адаптации на всех уровнях регуляции (Иванов Д.О., 2002).

У новорожденных отмечается тенденция к гиперкоагуляции, при этом укорочены ПВ и тромбиновое время, повышено количество в крови фрагментов протромбина, пептида, активирующего протеин С, энзимов, ингибирующих комплекс антитромбин III – тромбин, продуктов деградации фибриногена и фибрина на фоне низкого уровня как прокоагулянтов (II, VII,

IX, X факторы), факторов контакта (XI, XII, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген), так и многих антикоагулянтов (антитромбин III, протеины C и S). Хотя уровень антитромбина III у новорожденных и снижен, но за счет протеина C и протеина S общая антитромбиновая активность плазмы у них не отличается от таковой у взрослых (Andrew M.E. et al., 2001; Clauss L.H. et al., 1986; Sanchez J. et al., 1996).

Общее количество тромбоцитов у здоровых новорожденных при рождении в периферической крови в нормальных пределах. Функциональная активность тромбоцитов, включающая агрегационную активность у плодов резко снижена, в сравнении со взрослыми в связи с более низким высвобождением внутриклеточного кальция (Niida K. et al., 1996). В. Gelman et al. (1996) и S.J. Israels et al. (1999) в своих исследованиях установили снижение функциональных возможностей тромбоцитов, измеренных агрегометром у плода и новорожденного, связанных с уменьшением транспорта кальция по каналам и нарушением передачи сигналов. Уровень тромбомодулина увеличивается со сроком беременности, достигая максимума 165 нг/мл между 23-й и 24-й неделями беременности и снижается к моменту родов до 108 нг/мл (Menashi S. et al., 1999).

Согласно данным M.E. Andrew et al. (2001), способность к генерации тромбина плазмы новорожденных составляет 50% от уровня взрослого, но и к 6 месяцам первого года жизни она снижается по сравнению со взрослыми на 20%, кроме того увеличивается адгезивно-агрегационная способность тромбоцитов. Она устанавливается (т.е. становится такой же, как у взрослых) по отношению к различным агрегантам в разное время, но считается, что это происходит на 3-5-е сутки.

В своих исследованиях S.S. Johnson et al. (1981) показали значительно более высокий уровень ФВ у новорожденных после самопроизвольных родов по сравнению с новорожденными после Кесарева сечения. При исследовании состояния тромбоцитарного звена в процессе родов были получены

убедительные доказательства его активации. Уровень TxA_2 , β -тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора IV был повышен, содержание гранул в тромбоцитах снижено, а доступность рецепторов эпинефрина уменьшена из-за их загруженности агонистами. По-видимому, в родах имеется многофакторный механизм активации кровяных пластинок, включающий температурные колебания, гипоксию, ацидоз, адренергическую стимуляцию, тромбогенный эффект амниотической жидкости.

Транзиторно (в пределах первого часа жизни) у новорожденных отмечается повышенная активность фибринолиза (за счет высокого уровня активаторов плазминогена при низком уровне их ингибиторов и тканевых активаторов плазминогена), большое количество в крови гепарина, продуктов деградации фибриногена и фибрина при сравнительно низком уровне плазминогена (50-60% уровня у детей старше 1 месяца и взрослых). Уже в первый час жизни активность фибринолиза резко падает, и на протяжении первых двух суток отмечается дефицит фибринолиза. При этом фибриноген и плазминоген при рождении – фетальные (Andrew M.E. et al., 1990).

Критическими для новорожденных в плане адаптации к внеутробной жизни являются 3-5 сутки. Именно в 3-5 сутки жизни отмечается максимальный подъем в крови РКФМ и наименьшая активность факторов свертывания. Клинические проявления геморрагического синдрома в эти сроки однотипны, а причины разнообразны (Шабалов Н.П. и соавт., 2000).

Вышеописанные изменения гемостатического потенциала в первые минуты/часы жизни новорожденного связаны с целым рядом доказанных фактов. К ним относятся: стрессовая гиперкатехоламинемия (известно, что адреналин является не только агрегантом, но и общим активатором тромбиновой, кининовой системы и системы комплемента); повышенное содержание адренкортикотропного гормона, соматотропного гормона, антитромбина III, альдостерона, стимулирующих гемостаз; поступление тканевого тромбопластина при отслойке плаценты; физиологическая

полицитемия; повышенная потеря воды с поверхности кожи, влияющей на реологические свойства крови; переходное состояние системной гемодинамики, т.е. наличие фетальных шунтов, которые оказывают влияние на гемодинамические и, следовательно, функциональные свойства клеток крови (Третьякова О.С., 2010).

Согласно данным М.А. Бессоновой и соавт. (2008) как у плодов, так и у здоровых доношенных детей система гемостаза адаптирована к условиям внутриутробного статуса и родовому стрессу.

Таким образом, в последние недели беременности и в первые часы после родов существенно меняется состав циркулирующей крови, особенно белков, участвующих в поддержании коагуляционного гомеостаза. Родовой акт запускает механизмы, которые трансформируют незрелую систему гемостаза плода в более зрелую у новорожденного. В этих механизмах остается много неясного.

Резюмируя вышеизложенные данные, связанные с особенностями системы гемостаза у плодов и новорожденных при физиологической беременности можно заключить, что важнейшей особенностью состояния гемостаза плодов, новорожденных и детей первых месяцев жизни является тенденция к более легкому возникновению разнонаправленных нарушений по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. Чем младше ребенок, чем более незрелым он родился, тем выше у него риск развития тромботических и геморрагических осложнений.

В контексте вышеизложенного актуальным представлялось рассмотрение основных звеньев патогенеза ТГО беременности и родов как одной из ведущих причин перинатальной патологии.

1.3. Патофизиологические механизмы формирования нарушений в системе гемостаза у беременных женщин

С течением беременности в организме женщины происходят значительные изменения свертывающей системы крови, которые могут

приводить к ТГО. Клинические проявления патологии системы гемостаза в период гестации во многом зависят от особенностей свертывающей системы крови до беременности, наследственной предрасположенности, реакции организма женщины на изменения гормонального фона, а также наличия сопутствующей патологии (Колосков А.В. и соавт., 2013).

Степенью расстройства нормального функционирования системы гемостаза определены различные тромбофилические или геморрагические состояния в организме. У беременных тромбозы встречаются в 5,5 раз чаще, чем у небеременных (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2006; Brill-Edwards P. et al., 1999, 2002). S.M. Bates et al. (1999, 2002) в своих исследованиях отмечают «пик» тромбозов в третьем триместре беременности и в послеродовой период, на долю которого приходится 66% всех акушерских тромбогеморрагических осложнений. Повышение активности кровяных пластинок перед родами, связанное с изменением характера микроциркуляции в маточно-плацентарном комплексе (Первова Т.В., 1984), обнажением коллагеновых структур спиральных артерий, повышением концентрации активных гуморальных агентов (эстрогены, АДФ, адреналин, простагландины) рассматривается как адаптационная реакция, направленная на ограничение кровопотери в родах (Зазерская И.Е., 1991; Козловская Н.Л., 1999).

Претромботическое состояние системы гемостаза – это состояние организма, характеризующееся повышенной склонностью к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию, обусловленное нарушением регуляторных механизмов системы гемостаза или изменением свойств и функционирования отдельных ее звеньев (Киричук В.Ф., 2002). При дисфункции эндотелия (атеросклеротическое повреждение, инфекционное, иммунное, механическое, метаболическое) снижается простациклингенерирующая способность сосудистой стенки, появляется возможность контакта тромбоцитов с субэндотелием и

интенсивного поступления в кровоток активаторов агрегации тромбоцитов. (Баешко А.А., 2000; Макаров О.В., 1998).

Следует отметить, что антифосфолипидный синдром (АФС) относится к числу наиболее актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины. Под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные – наличие антифосфолипидных антител (АФА) в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами. АФС по праву называют синдромом-хамелеоном (Макацария А.Д. и соавт., 2012; Насонов Е.Л., 2004). По современным представлениям АФА, основными типами которых являются волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину (АКЛ) – это гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с широким спектром антигенных детерминант (Колосков А.В. и соавт., 2013; Asherson R.A. et al., 1989). АФС считается самой частой причиной приобретенной тромбофилии у человека и одной из ведущих причин невынашивания беременности. Патогенетические механизмы акушерской патологии при АФС до конца не ясны и могут быть связаны не только с тромбогенной активностью АФА. Полагают также, что АФА обладают особым тропизмом к ткани плаценты, при этом прочно связываются с микроворсинчатой поверхностью трофобласта и периваскулярными участками. АФС – это состояние, при котором вырабатываются антитела к собственным фосфолипидам, входящих в состав клеток и тканей организма (Макацария А.Д. и соавт., 2000, 2010).

Характерным проявлением АФС служит акушерская патология, которая включает привычное невынашивание, неудачи экстракорпорального оплодотворения, гестозы, включая преэклампсию, плацентарную недостаточность, внутриутробную задержку роста плода, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты. Частота синдрома потери

плода при АФС достигает 50-70% (Макацария А.Д. и соавт., 2013; Geva E. et al., 1994; Khamashta M.A., 2006).

В условиях АФС в присутствии антител к b_2 -гликопротеину I типа (b_2 -GPI) происходит увеличение его аффинности к отрицательно заряженным фосфолипидам более чем в 100 раз. В результате этого баланс антикоагулянтной активности b_2 -GPI смещается в пользу протромботической функции комплексов АФА с b_2 -GPI, что приводит к ингибированию пути протеина C, активации коагуляции вследствие увеличения экспрессии тканевого фактора и усиления адгезивной способности тромбоцитов (Хирзоева Д.Х., 2014; Ames P.R.J., et al., 2006; Permpikul P. et al., 1994).

Механизм развития тромбозов и осложнений беременности у пациентов с антипротромбиновыми антителами остается до конца не ясным. Показано, что антипротромбиновые антитела увеличивают продукцию тромбина на поверхности эндотелия. В последних исследованиях было показано, что количество антител к b_2 GPI и протромбину не всегда коррелирует с вероятностью тромботических осложнений. Более того, антитела к протромбину были обнаружены у совершенно здоровых людей. В связи с этим было предположено, что существует фракция так называемых «активных» антител, которые и определяют риск тромбозов (Хирзоева Д.Х., 2014).

Одна из ведущих ролей в патогенезе АФС отводится аннексину V, который обладает мощными антикоагулянтными способностями *in vitro*, основанными на высокой аффинности к анионным фосфолипидам. Аннексин V формирует гроздь на «незащищенных» фосфолипидах, т.е. образует протективный щит на фосфолипидной поверхности, который блокирует способность фосфолипидов к реакциям коагуляции. Тромбофилия при АФС является следствием уменьшения аннексина V на апикальной поверхности плацентарного трофобласта и сосудистых эндотелиальных клеток, когда эти клетки вступают в контакт с текущей кровью. Аннексин-V вытесняется АФА, высокая аффинность которых является следствием формирования

бивалентных комплексов с b₂GPI на поверхности фосфолипидной мембраны. Антитела влияют на формирование щита и обнажают на окружающей поверхности повышенное количество фосфолипидов, готовых начать коагуляционные реакции. Разрушение аннексинного щита в условиях АФС является причиной тромбозов и репродуктивных потерь (Хирзоева Д.Х. и соавт., 2006; Rand J.H. et al., 2010; Alijotas-Reig J. et al., 2010; Sater M.S. et al., 2011).

Рассматривая патогенез тромбозов в условиях АФС, становится очевидным, что АФА влияют на все механизмы регуляции свертывания крови, полностью смещая баланс в пользу прокоагулянтного потенциала. Их влияние распространяется на все звенья системы гемостаза, включая функцию естественных антикоагулянтов, регуляцию фибринолиза, первичный и вторичный гемостаз, защитные свойства эндотелия.

Основными механизмами патогенеза тромбофилии при АФС является подавление синтеза эндотелиальными клетками простациклина – наиболее мощного естественного ингибитора агрегации тромбоцитов и вазодилататора, снижение активности антитромбина III. Это приводит к повреждению мембран эндотелиальных клеток с экспозицией анионных фосфолипидов и индукцией синтеза тканевого фактора, что приводит к запуску внутреннего пути свертывания крови. Активированные эндотелиоциты экспонируют в больших количествах ФВ и фибронектин, что также увеличивает свертывающий потенциал крови и приводит к образованию антиэндотелиальных антител. Затем наступает формирование провоспалительного фенотипа эндотелия. Взаимодействие АФА с эндотелием приводит к активации эндотелиальных клеток, что проявляется в увеличении экспрессии молекул адгезии и продукции провоспалительных цитокинов (Макацария А.Д. и соавт., 2012; Хирзоева Д.Х. и соавт., 2006).

Тромбоцитопения, сопровождающаяся агрегацией тромбоцитов, является одним из основополагающих механизмов АФС. Механизм развития иммунной тромбоцитопении при АФС можно представить следующим

образом: во-первых, после слабой активации тромбоцитов (в результате уже имевшего место тромбоза в анамнезе, при вирусной и бактериальной инфекции и прочее) отрицательно заряженные фосфолипиды экспонируются на поверхности тромбоцитов. Во-вторых, фосфолипид-связывающие протеины, такие как b₂-GPI, слабо связываются с отрицательно заряженными фосфолипидами, представленными на тромбоцитарной поверхности, образуя антигенную мишень. И наконец, в третьих, антифосфолипидные антитела стабилизируют эту связь путем образования комплекса с антигенной мишенью и дополнительно путем образования связи между FcγRII-рецептором и своей Fc-частью. Большая занятость FcγRII-рецептора приводит к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов в результате сигнал-обусловленной мобилизации кальция из тубулярной системы в цитоплазму и активации фосфолипазы A₂, что ведет к запуску арахидонового каскада с образованием значительных количеств TxA₂, обуславливает развитие интенсивной необратимой внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и, следовательно, к нарушениям в микроциркуляции (Макацария А.Д. и соавт., 2012; Zammiti W. et al., 2006).

Наиболее интересная гипотеза относительно активности b₂GPI, связывания АФА с тромбоцитами и активации тромбоцитов была предложена J. Arnout и J. Vermilen. Согласно этой гипотезе, небольшая предварительная активация тромбоцитов, продуцируемая физиологическими или патологическими состояниями, приводит к экспрессии фосфолипидов на поверхности тромбоцитов. Это инициальное необходимое условие для дальнейшей активации тромбоцитов. Тромбоцитопения при АФС является по своей сути тромботической и иммунной по механизму развития. Механизмы иммунных тромбоцитопений при различных патологических состояниях во многом схожи и, возможно, универсальны: это относится в первую очередь к гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Основным моментом патогенеза – возможность взаимодействия FcγRII-рецептора тромбоцита с Fc-частью антитела, что ведет к трансдукции сигнала и активации тромбоцитов с

реакцией освобождения и гиперагрегацией. Однако прямое взаимодействие FcγRII-рецептора с Fc-частью антитела невозможно: необходим «посредник», выступающий в качестве антигенной мишени для антитела и локализованный на поверхности тромбоцита. Только после связи антитела с антигенной мишенью на поверхности тромбоцита становится возможным взаимодействие между FcγRII-рецептором тромбоцита и Fc-частью антитела. При различных патологических состояниях, сопровождаемых иммунной тромбоцитопенией (гепарин-индуцированная тромбоцитопения, АФС и пр.), антигенные мишени, равно как и антитела, различны. При гепарин-индуцированной тромбоцитопении в качестве антигенной мишени выступает комплекс гепарин-PF4, при АФС же комплекс между сывороточным белком-кофактором (b₂GPI, протромбин, возможно, другие белки) и отрицательно заряженными фосфолипидами (Воронина Е.Н. и соавт., 2006; Макацария А.Д. и соавт., 2013).

Таким образом, АФА влияют на все звенья системы гемостаза, что получило название «тройной удар» (рис. 1). Одновременное подавление фибринолиз за счет ингибирования TFR₁ (ингибитор пути тканевого фактора) – важнейший ингибитор тканевого фактора, тканевого активатора плазминогена и функции плазмина, нарушают функцию всех естественных антикоагулянтов, включая систему протеина С, протеина S, антитромбина III, активируя коагуляцию и тромбоцитарное звено системы гемостаза, и АФА являются мощным протромботическим стимулом (Макацария А.Д. и соавт., 2012).

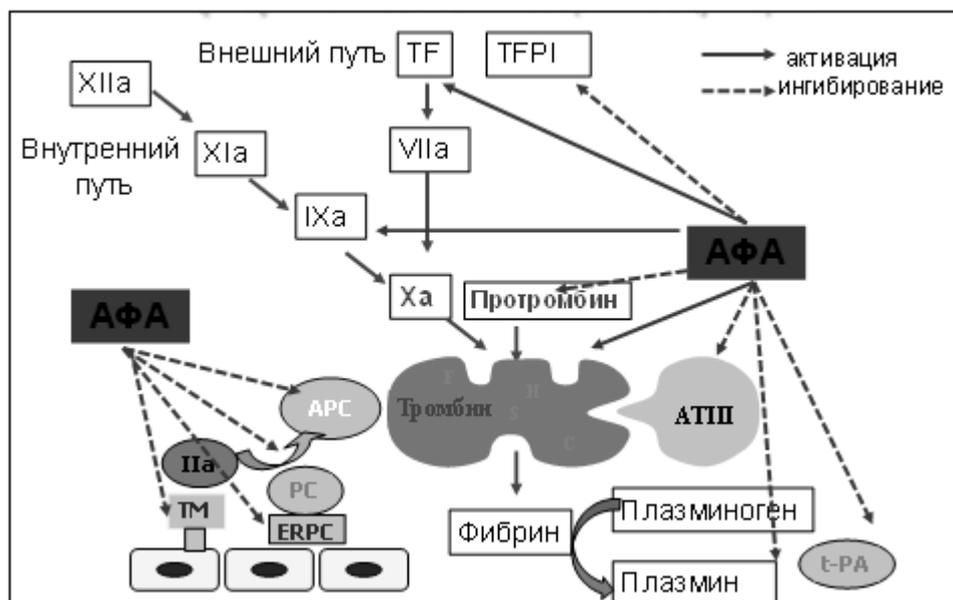


Рис. 1. АФА: «тройной удар» по системе гемостаза: ингибирование антикоагуляционной системы, фибринолиза и активации коагуляции (Макацария А.Д. и соавт., 2012).

Возможный патогенез репродуктивных потерь у пациенток с АФС можно представить следующим образом: в плацентарном кровотоке происходит активация системы комплемента под действием АФА (рис. 2). Компонент C_{5a} способствует привлечению моноцитов, нейтрофилов, тучных клеток, из которых высвобождается большое количество медиаторов воспаления, включая хемокины, цитокины, протеолитические ферменты, свободные радикалы кислорода. Протеазы, секретируемые клетками воспаления, непосредственно расщепляют C_5 и способствуют дальнейшей активации комплемента. В результате этих процессов происходит активация процессов воспаления, коагуляции, и развитие тканевых повреждений плаценты и у плода (Макацария А.Д. и соавт., 2012).

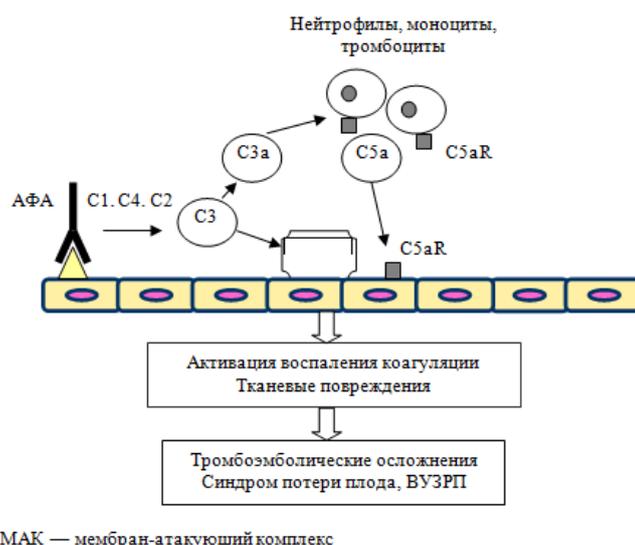


Рис. 2. Участие системы комплемента в патогенезе осложнений АФС (Макацария А.Д. и соавт., 2012).

Возникает вопрос, почему тромбообразование не происходит на протяжении всей физиологической беременности. Ответ на этот вопрос дает гипотеза «аннексिनного щита». АФА нарушают эти связи и удаляют аннексин V с гораздо большей поверхности, чем способны покрыть сами, оставляя места для связывания с протромбином.

Таким образом, АФА оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая все его защитные звенья: эндотелиальный барьер, функцию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз, и активируя тромбоцитарное звено гемостаза и прокоагулянтные факторы. Сочетание протромботических и нетромботических эффектов, включая активацию локального воспалительного ответа, влияние на трофобласт и характеристики эмбриона, приводит к развитию характерной клинической картины – целому спектру тромботических осложнений в артериальных, венозных сосудах, в системе микроциркуляции по типу ангиопатии, а также к репродуктивным потерям и тяжелым поздним акушерским осложнениям (Макацария А.Д. и соавт., 2013).

Учитывая многоплановость патогенетических механизмов формирования тромбо-геморрагических осложнений беременности и родов, в последние десятилетия все большее внимание специалистов привлекает возможность использования современных инновационных технологий для решения вопроса о раннем выявлении патогенетических звеньев системы гемостаза, диагностики, дифференциальной диагностики и профилактике вероятных осложнений. Одним из способов решения данного вопроса является применения самообучающихся искусственных нейронных сетей (ИНС). Возможности использования ИНС в медицине представлены в следующем разделе настоящего исследования.

1.4. Применение нейронных сетей в медицине

*«Знать, чтобы предвидеть;
предвидеть, чтобы действовать;
действовать, чтобы предупредить»*
Огюст Конт

Растущие объемы информации, появление новейших диагностических и лечебных технологий требуют новых подходов к обработке и интерпретации медицинских данных, к возможности накопления, хранения и использования опыта квалифицированных специалистов (Россиев Д.А., 1996; Бундало Н.Л. и соавт., 2008). Поиски и изучение неявных алгоритмов, позволяющих автоматически накапливать и затем использовать опыт при обучении (Fu H.C. et al., 1994) продолжаются уже более 100 лет (Масалович А.И., 1992). Первые серьезные попытки создания нейронных сетей были сделаны в 40-х, 50-х годах, когда У. Маккалох и У. Питтс выдвинули основные положения теории работы головного мозга (Stefanuk V.L., 1990). В настоящее время ИНС представляют собой экспертную систему, сходную с мозгом в возможностях обучения, сохранения и репрезентации опытного знания. Особое место среди нейросетевых экспертных систем занимают прогностические модели, применяемые, например, для прогнозирования исходов заболеваний.

Наибольший интерес для практической медицины представляют системы для диагностики и дифференциальной диагностики различных заболеваний (Atamanchuk Z.M. et al., 1992). В 1990 году американская фирма «Апачи Медикл Системз Инк.» установила в реанимационном отделении одной из больниц штата Мичиган экспертную систему «Апачи –III» (Шварц Э. и соавт., 1992), её цель – прогнозирование исхода заболевания у больных, находящихся в тяжелом состоянии. Для прогноза в компьютер необходимо было ввести 27 параметров больного: первичный диагноз, симптомы, степень утраты сознания, наличие или отсутствие СПИД и других заболеваний. После этого система выдает вероятность выживания больного в диапазоне от 0 до 100%. Ценность применения системы заключается в том, что она позволяет очень быстро оценить динамику изменения состояния больного, незаметную «на глаз». Например, можно получить ответ у системы до и после введения какого-либо лекарства, и, сравнив ответы, посмотреть, будет ли наблюдаться эффект от терапии. Без программы же изменение состояния иногда не удастся обнаружить в течение нескольких дней. Тестирование показало, что 95% прогнозов, которые делает программа, сбываются с точностью до 3%, что значительно точнее, чем у лучших врачей. Необходимо отметить, что система была обучена на данных, взятых из историй болезней 17448 пациентов, лечившихся в 40 больницах штата. Очевидно, что если качество работы системы обеспечивается таким большим объемом выборки, возможности перенастройки системы не слишком велики. Идеология авторов, создавших эту систему, заключается в как можно большем охвате различных примеров и вариантов (сбор данных в 40 больницах), а не в возможности индивидуализации системы к конкретной клинике. Поэтому данная система не способна к подучиванию в процессе работы.

В области пульмонологии проводились исследования по применению нейронных сетей для дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний легких (Asada N., et al., 1990; Doig G.S. et al., 1993). Конструируемая система обучается различать 9 диагнозов по 20 параметрам

клинического состояния и данным рентгенографии. Работы К. Ashutosh и соавторов (1992) посвящены решению задачи определения оптимальных параметров искусственного дыхания. Нейронные сети обучаются поддерживать оптимальный режим вентиляции легких и работают более гибко, чем системы, основанные на жестком алгоритме.

Одним из наиболее интенсивно развиваемых направлений является применение нейросетей в кардиологии. В научных статьях S. Cagnoni и соавторов (1993) описана разработка экспертной системы для диагностики и лечения артериальной гипертензии. В работе E. Bertolucci et al. (1993) описывается нейронная сеть для диагностики коронарного атеросклероза на ранних стадиях. Диагноз ставится на основании таких параметров, как пол, возраст, вес, рост, вредные привычки; данных семейного анамнеза, наличия у обследуемого диабета, показателей систолического и диастолического артериального давления, уровня холестерина и липопротеидов различных классов в крови.

В 1990 году Вильям Бакст из Калифорнийского университета в Сан-Диего использовал нейронную сеть – многослойный персептрон – для распознавания инфаркта миокарда у пациентов, поступающих в приемный покой с острой болью в груди. Его целью было создание инструмента, способного помочь врачам, которые не в силах справиться с потоком данных, характеризующих состояние поступившего больного. Сеть продемонстрировала точность 92% при обнаружении инфаркта миокарда и дала только 4% случаев сигналов ложной тревоги, ошибочно подтверждая направление пациентов без инфаркта в кардиологическое отделение. Так или иначе, уже сейчас можно констатировать, что нейронные сети превращаются в инструмент кардиодиагностики – в Англии, например, они используются в четырех госпиталях для предупреждения инфаркта миокарда (Золин А.Г. и соавт., 2012).

Нейросети используются терапевтами для диагностики заболеваний печени по лабораторным данным исследования функций печени (Okamoto Y.

et al., 1994); дифференциальной диагностики заболеваний печени (Maclin P.S. et al., 1992, Lee H.-L. et al., 1993), диагностики панкреатита (Kazmierczak S.C. et al., 1993).

M.L. Astion и соавторы (1992) в своей работе уделяли внимание нейросетевой диагностике опухолей молочной железы, представляющих серьезную медико-социальную проблему. Так, по 9 параметрам анализа крови осуществляется дифференциальная диагностика злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы. V. Goldberg и соавторы (1992) описывали возможность диагностики опухолей молочной железы по данным УЗИ при помощи искусственной нейронной сети, которая так же планирует лечебную тактику.

Нейросети применялись для интерпретации таких достаточно сложных данных, как электроэнцефалограммы (Masic N. et al., 1992). Сконструированы весьма сложные нейросети для анализа данных компьютерной томографии (Ichihashi H. et al., 1993) и интерпретации миограмм (Hudgins B. et al., 1993), по которым нейросети были обучены постановке диагноза нейромышечных заболеваний (Kumaravel N. et al., 1994).

Несколько работ посвящены нейросетевой обработке лабораторных анализов и тестов. Приводится нейросетевой метод интерпретации лабораторных данных биохимического анализа крови (Reinbrenger G. et al., 1991).

Применение нейросетей для использования в области физиологии строится на похожих принципах функционирования нейросетей и нервных структур живых организмов (Levine D.S. et al., 1993). С помощью нейронных сетей осуществлялась попытка моделирования нервной системы (Van Leeuwen J.L., 1990), моделирование нейронных связей головного мозга (Chawanya T. et al., 1993), изучение памяти (Herrmann M. et al., 1993), моделирование функций мочевого пузыря (Bastiaanssen E.H. et al., 1993). Проблема, связанная с влиянием изменений и в системе гомостаза матери на

состояние плода и новорожденных с помощью ИНС в научной литературе не представлена.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных групп

С целью изучения изменений морфо-функциональных показателей тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных и их матерей при физиологической беременности и беременности протекавшей на фоне тромбо-геморрагических осложнений (ТГО) нами обследовано 247 человек, из них – 108 женщин и 108 новорожденных, обследуемые находились в родильном отделении Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Ставрополя. Взятие крови проводилось с согласия пациента и лечащего врача при соблюдении правил преаналитического этапа исследования. Группу контроля составили 31 небеременная здоровая женщина, согласившиеся добровольно участвовать в настоящем исследовании.

Обследованные были условно разделены на 5 групп. 1 группу (31 чел.) – составили здоровые женщины-добровольцы, средний возраст составил $26,7 \pm 4,1$ года, анамнез без ТГО. Взятие крови для исследования в контрольной группе проводили в середине овариально-менструального цикла, на момент обследования у женщин отсутствовали признаки хронических заболеваний крови, сердечно-сосудистых заболеваний и геморрагических нарушений.

Беременные женщины с физиологическим течением беременности были включены в группу 2А (52 чел.), средний возраст составил $25,4 \pm 3,6$ года, акушерский анамнез у обследуемых был без особенностей, отсутствовали патология системы гемостаза и сердечно-сосудистой системы. 2Б группа (56 чел.) – женщины с тромбо-геморрагическими осложнениями родов. Критериями включения в данную группу являлись данные семейного анамнеза и анамнеза жизни, полученные при выкипировке историй болезней. Пациентки имели в анамнезе случаи внутриутробной гибели плода, задержкой развития плода, ранним развитием гестоза, невынашиванием беременности. Критерием включения являлся так же семейный анамнез –

тромбоэмболия в возрасте до 40 лет у родственников, неясные эпизоды венозных и/или артериальных тромбозов до 40 лет, рецидивирующие тромбозы у пациентки и ближайших родственников. Также включали пациенток с тромбоэмболическими осложнениями при беременности, после родов, при использовании гормональной контрацепции, с повторными потерями беременности, мертворождением, с отслойкой плаценты и ранним началом преэклампсии. Лабораторным критерием отбора служили данные гемостазиологических исследований, свидетельствующие о тромбофилитических, гиперкоагуляционных нарушениях, не соответствующих сроку беременности.

3А группа (52 чел.) – новорожденные от здоровых женщин 2А группы, оценка состояния в родах была не менее 7-8 баллов по шкале Апгар. 3Б группа (56 чел.) – дети, рожденные от матерей с тромбогеморрагическими осложнениями родов. Все дети родились на сроке гестации 39-40 недель. Длительность безводного промежутка ни у одной из рожениц не превышала 12 часов. Масса тела новорожденных в среднем составила 3250 ± 150 г. Женщины впервые обследовались до начала родовой деятельности, в первые и пятые сутки после родов. Их дети – в первые и пятые сутки жизни. Структура обследованных групп представлена на рисунке 3.

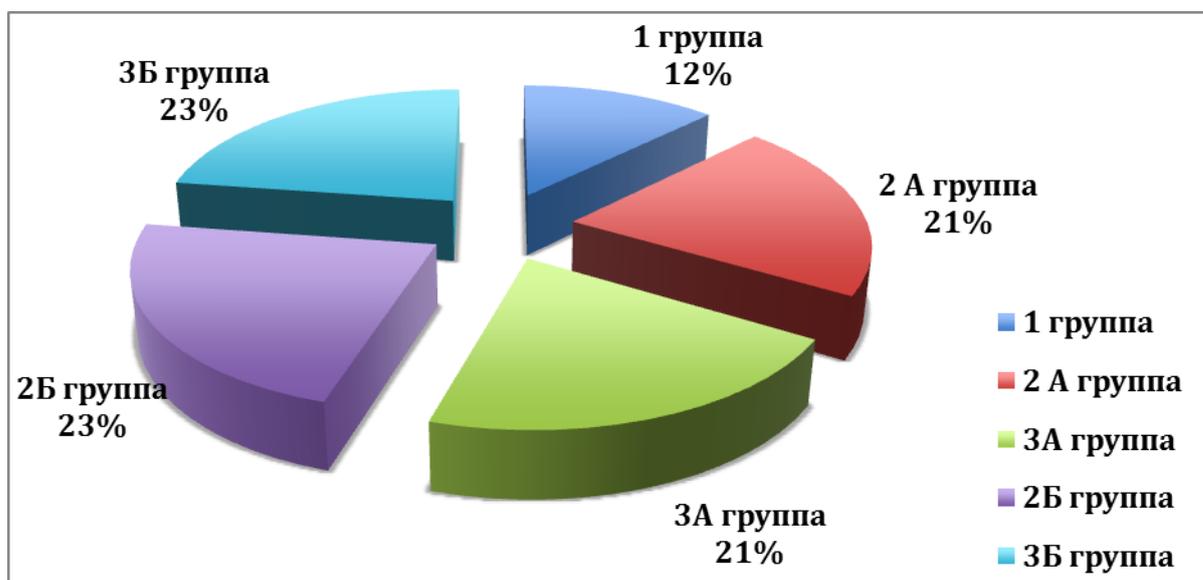


Рис. 3. Контингент обследованных.

С учетом поставленных задач нами составлен дизайн многоэтапного исследования.



Рис. 4. Дизайн исследования.

С учетом составленного дизайна исследования нами были использованы различные методы исследования.

2.2. Методы исследования

Для решения поставленных в исследовании задач использовали методы:

1. Гематологический анализ.
2. Общекоагуляционные тесты
3. Агрегация тромбоцитов
4. Компьютерная цитоморфометрия тромбоцитов
5. Статистические методы

Взятие крови для исследования

В соответствии с приложением к приказу МЗ РФ № 220 от 05.05.2003г. «Отраслевой стандарт. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов» реализовывали преаналитический этап лабораторных исследований, использованных в нашей работе.

У детей после рождения производили взятие крови из пуповины, а так же на 5 сутки из пятки. До родоразрешения, в первые 3 часа и на пятые сутки после родов осуществляли так же получение венозной крови у их матерей.

В соответствии с общепринятыми правилами сбора материала для изучения клеток крови проводилось получение капиллярной крови для исследования морфологических, функциональных и количественных характеристик тромбоцитов, а так же для проведения гемокоагуляционных тестов.

Стабилизировали кровь для гемокоагуляционных исследований цитратом натрия (9:1).

На автоматическом гематологическом анализаторе (АГА) «Cell-Din-1700» фирмы «Эббот» (США) осуществляли исследование количественных

показателей кровяных пластинок и приготовление мазка для цитоморфометрии тромбоцитов.

Получение капиллярной крови проводили в пластиковые капилляры, содержащие стандартное количество антикоагулянта ЭДТА. Для предотвращения агрегации тромбоцитов в мазках крови применяется ЭДТА из расчета 1 мг на 1 мл крови. Для предупреждения попадания тканевой жидкости в исследуемый материал при проколе пальца первые капли крови снимались марлевой салфеткой.

Мазки для морфологического анализа и компьютерной цитоморфометрии тромбоцитов (КЦТр) готовили из капли крови фиксированного объема на шлифованных стеклах, с использованием пластикового шпателя для растяжки мазков. Концы шпателя закруглены с обеих сторон и имеют микропористую структуру, благодаря которой кровь хорошо смачивает поверхность шпателя и удерживается в процессе растяжки мазка. В результате использования методики подготовки препаратов при помощи шлифованных стекол и пластикового шпателя, мазок приобретает оптимальную толщину на всем протяжении. За счет этого клетки расположены достаточно плотно, но в один слой, не соприкасаются друг с другом. При этом сохраняются интегральные параметры клетки: размер, площадь поверхности, форма клетки. Это позволяет стандартизировать процесс приготовления мазков и обеспечивает их высокое качество.

Высушенные мазки окрашивали в растворе Мая-Грюнвальда с последующей докраской по Романовскому в течение 2 минут во влажной камере. Для повышения контрастности окраски и лучшего выявления гиаломера тромбоцитов для промывки мазков использовали 0,05% раствор метиленового синего.

Гемокоагуляционные тесты. Показатели плазменного звена гемостаза исследовались на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACL 7000 фирмы Instrumentation Laboratory (США). Методы исследования плазменно-коагуляционного звена гемостаза включали

следующие тесты:

1. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по Саен (Caen J., 1968);
2. Активированное время рекальцификации (АВР) по Л. И. Идельсон (Баркаган З.С., 1999);
3. Протромбиновый индекс (ПТИ) и протромбиновое время (ПВ) по А.Д. Qwick (Qwick A. J. 1966) с тромбопластином.

АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) является одним из самых информативных скрининговых тестов, используется для оценки внутреннего звена свертывания плазмы крови, чувствителен к дефициту всех факторов свертывания (кроме фактора VII), к гепарину (диагностика антикоагулянтного действия гепаринов), к специфическим ингибиторам (антитела к факторам VIII и IX) и к неспецифическим ингибиторам (волчаночный антикоагулянт). Принцип метода заключается в определении времени свертывания плазмы крови человека в условиях стандартизированной контактной фосфолипидной активации процесса в системе *invitro*. В указанных условиях время образования сгустка фибрина зависит только от активности факторов внутреннего и общего путей свертывания. Референсные значения АЧТВ: 32-42 с. (Баркаган З.С. и соавт., 1999).

АВР (активированного времени рекальцификации) Активированное время рекальцификации (АВР, каолиновое время) Каолиновое время – норма 65-80 сек. Это показатель внутренней системы активации протромбина, зависит от содержания в плазме факторов II, V, VII, IX, X, XI, XII и фибриногена).

Принцип метода заключается в определении времени свертывания богатой тромбоцитами цитратной крови при добавлении оптимального количества кальция в условиях стандартизации каолином контактной фазы процесса свертывания. Референсные значения: 50-80 сек.

Протромбиновое время (ПВ) и протромбиновый индекс (ПТИ) по А.Д.

Qwickc тромбопластином характеризует активность протромбинового комплекса (фактор VII, X, V, II). Он определяется временем образования сгустка фибрина в бедной тромбоцитами плазме при добавлении к ней раствора кальция хлорида и тканевого тромбопластина известной активности и известной чувствительности к дефициту факторов протромбинового комплекса. Референсные значения: ПВ 9,2-12,2 с; ПТИ 78-142% (Баркаган З.С. и соавт., 1999). Протромбиновый индекс рассчитывается по формуле:

$$\text{ПТИ (\%)} = (\text{ПВ стандартной плазмы} / \text{ПВ пациента}) \times 100$$

Гематологический анализ. На современном этапе качество гематологических исследований обеспечивается использованием в практике АГА (Козинец Г.И. и соавт., 1990). В нашем исследовании производили определение количественных показателей тромбоцитов и тромбоцитарных индексов для оценки состояния тромбоцитопоэза с использованием АГА «Cell-Din»-1700 фирмы «Эббот» (США). Внедрение в практику автоматического подсчёта клеток крови сделало возможным определение тромбоцитарных индексов, таких как PLT, MPV, PDW.

PLT (platelet) – общее количество тромбоцитов в периферической крови. У взрослого здорового человека референсное значение количества тромбоцитов составляет $180-320 \times 10^9/\text{л}$. Состояние сопряженное с понижением PLT ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ называется тромбоцитопенией, а увеличение количества кровяных пластинок выше $400 \times 10^9/\text{л}$ носит название тромбоцитоз.

MPV (mean platelet volume) – средний объём тромбоцитов, Нормальные значения данного показателя в колеблются в пределах от 7,4 до 10,4 фл (Козинец Г.И. и соавт., 1990). Величина MPV имеет тенденцию увеличиваться с возрастом: с 8,6-8,9 фл у детей 1-5 лет до 9,5-10,6 фл у людей старше 70 лет. Единицами измерения вышеуказанного показателя

являются фемтолитр (fl, фл; 1фл=1мкм³). При форсированном тромбоцитопозе средний объём кровяных пластинок увеличивается, что непосредственно связано с большим объемом «молодых» форм тромбоцитов.

PDW (platelet distribution width) – ширина распределения тромбоцитов по объёму. PDW измеряется в % (коэффициент вариации тромбоцитометрической кривой) и количественно отражает гетерогенность популяции кровяных пластинок по размерам. Таким образом, величина показателя ширины распределения тромбоцитов по объёму иллюстрирует степень анизоцитоза телец Биццоцери. В норме PDW составляет 10,0-20,0%. Качественным методом, старые клетки располагаются в гистограмме слева (Козинец Г.И. и соавт., 2002; Луговская С.А. и соавт., 2002).

На бланке исследования АГА регистрирует гистограмму распределения кровяных пластинок по клеточному объёму. С помощью гистограммы распределения возможно получение дополнительной информации об изменении количественных показателей тромбоцитов, а также степени анизоцитоза. В норме тромбоцитарная кривая характеризуется унимодальностью, поэтому при аномальном распределении тромбоцитов следует анализировать окрашенный мазок крови.

Агрегация тромбоцитов. Нарушения функциональной деятельности тромбоцитов приводят к характерным изменениям в скорости и степени их агрегации. Количественная характеристика агрегационного процесса осуществляется с помощью оценки функциональных параметров тромбоцитов (измерение скорости агрегации, длительность и максимум агрегации по величине падения оптической плотности, размер агрегатов тромбоцитов, изменение их формы).

Мерой агрегационного процесса является графически регистрируемое падение оптической плотности плазмы крови в результате потребления тромбоцитов в агрегатах, образующихся под воздействием индукторов агрегации (Бобырева Л.Е., 1996; Бриллиант М.Д., 1985).

В нашей работе исследование агрегационной активности тромбоцитов проводилось турбодиметрическим методом Борна с графической визуализацией на лазерном агрегометре тромбоцитов (модель БИОЛА LA230 (Россия)) в обогащенной тромбоцитами плазме, основанном на регистрации изменений светопропускающей способности.

В течение всего времени исследования тромбоциты находятся в условиях, моделирующих физиологические, при стандартной температуре 37°C и постоянной скорости перемешивания, в интактной среде (одноразовые пластиковые кюветы).

Трансмиссия света при прохождении через исследуемую обогащенную тромбоцитами плазму сразу после добавления индуктора агрегации принималась за 0%, а через бедную тромбоцитами плазму этого же пациента – за 100%. При полной агрегации, захватившей все тромбоциты (100% агрегация), в кювете агрегометра фактически образуется бедная тромбоцитами плазма с взвешенными в ней агрегатами (Бобырева Л.Е., 1996; Бриллиант М.Д., 1985).

При введении низких концентраций индукторов определяли тот минимальный их порог, на который реагируют тромбоциты исследуемого. Чем он ниже, тем меньше антиагрегационный потенциал исследуемой плазмы и тем более выражена тромбогенная активность тромбоцитов.

Образование «белого» тромбоцитарного тромба является результатом сложной серии реакций, в которых различают три главные фазы: адгезия, агрегация и реакция высвобождения. Первой ответной реакцией тромбоцитов на добавление низкой концентрации агониста является изменение формы тромбоцитов, набухание (shapechange), их дискоидная форма переходит в сферическую.

В этот момент на агрегатограмме может отмечаться кратковременный сдвиг исходной оптической плотности в сторону увеличения. За изменением формы тромбоцитов наступает первая фаза агрегации (первичная агрегация), вызываемая агрегационным агентом. Кривая агрегации смещается в сторону

снижения оптической плотности. После окончания первичной агрегации крутизна агрегационной кривой понижается (lagphase). За этот период из тромбоцитов освобождаются (реакция высвобождения) секретируемые в плотных α -гранулах биологически активные соединения (АДФ, серотонин, тромбоксаны и пр.), вызывающие новую волну агрегации (вторичная агрегация, вторая волна агрегации). Даже в том случае, когда вторая волна четко не регистрируется, наступление ранней дезагрегации свидетельствует, что процесс не поддерживается эндогенными агонистами, что связано либо с их малым содержанием в тромбоцитах, либо с нарушением реакции высвобождения. Началу агрегации тромбоцитов может предшествовать непродолжительный латентный период (Бондарь Т.П. и соавт., 2004).

Среди соединений, способных активировать тромбоциты, физиологически наиболее важными являются коллаген, локализованный в субэндотелиальных структурах; АДФ, высвобождающийся из поврежденных клеток; ристоцетин, уникальность которого состоит в том, что агрегация под его воздействием не опосредуется изменением метаболизма тромбоцитов.

В нашей работе в качестве индукторов агрегации были использованы коллаген, АДФ, ристоцетин.

АДФ – один из главных индукторов агрегации. Выраженность АДФ-агрегации при стандартном содержании тромбоцитов в плазме, постоянной температуре и скорости перемешивания зависит только от применяемой концентрации АДФ. В низких концентрациях индуктор АДФ будет стимулировать только обратимую агрегацию, т.к. он способен вызывать агрегацию самостоятельно, без обязательной дегрануляции клеток. Большие дозы АДФ вызывают однофазную необратимую агрегацию, которая происходит с такой силой и скоростью, что переход первичной во вторичную фазу агрегации различить невозможно. В нашей работе мы использовали раствор АДФ малой концентрации – 0,2 мМ/л.

Хотя коллаген связывается с гликопротеидом I α мембраны тромбоцитов, он не вызывает их немедленной агрегации. Для агониста –

коллагена характерно после его добавления к ОТП наличие фазы запаздывания (lag-phase). В этот период на агрегатограмме пишется слегка отклоняющаяся от оси времени линия, и происходит скрытая активация тромбоцитов (Баркаган З.С. и соавт., 1999; Момот А.П., 2006; Шиффман Ф. Дж., 2000). В нашей работе мы использовали коллаген 0,2% концентрации, запись кривых агрегатограмм длилась 10 минут.

Ристомидин является веществом, способным инициировать связывание ФВ с мембранным гликопротеидом Ib - IX тромбоцитов и таким образом вызывать их агрегацию. Поэтому в присутствии ристомидина ФВ соединяет тромбоциты в большие агрегаты. Индуцированная ристомидином агрегация приводит к активации клеток и выделению эндогенных гранул. В отсутствие ФВ активации не происходит (Шиффман Фред Дж., 2000). В своей работе мы использовали раствор ристомидина в концентрации 5 мкМ/мл.

Агрегатометрия с использованием современных лазерных агрегометров типа БИОЛА LA230 (Россия) является незаменимым методом для изучения механизмов агрегационной активности тромбоцитов. В норме значения агрегации с различными индукторами составляет 50-70 %.

Компьютерная цитоморфометрия тромбоцитов. Не вызывает сомнений, что с развитием современных компьютерных технологий расширяются возможности более глубокого изучения особенностей патологических отклонений тромбоцитов. Наиболее подробно изучить геометрические и оптические характеристики тромбоцитов на сегодняшний день позволяет метод компьютерной цитоморфометрии. КЦТр является перспективным методом изучения гетерогенности популяции тромбоцитов, позволяет получить максимально объективные данные и повысить качество анализа (Иванова Т.В., 2002, Козинец Г.И. и соавт., 2002). Основоположником современных методов визуального анализа клеток в нашей стране является профессор Г.И. Козинец.

Метод КЦТр обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционным визуальным подсчетом мазка, так как он позволяет снизить влияние субъективной оценки. В его основе лежит применение автоматической или полуавтоматической машинной сегментации клеток, когда определение границ клеток происходит по единым компьютерным алгоритмам. Для исследования архитектоники тромбоцитов в мазках крови методом автоматизированной КЦТр в нашей работе использована компьютерная морфометрическая установка МЕКОС-Ц (ЗАО «Медицинские компьютерные системы» г. Москва).

Принцип работы прибора МЕКОС-Ц заключается в следующем: изображение клеток, полученное при соответствующем увеличении микроскопа, вводится телекамерой в компьютер. Оцифрованная и сохраненная фотография мазка дополнительно обрабатывается с целью улучшения качества изображения путем устранения различных шумов и повышения резкости.

Изображение клеток отделяется от фона в режиме сегментации и обрабатывается при помощи других алгоритмов. Происходит автоматическое измерение всех выделенных в кадре микрообъектов с получением комплекса объективных характеристик (геометрические параметры, оптическая плотность). Задачи исследования окончательно решаются при построении гистограмм распределения клеток по изучаемым показателям (Козинец Г.И. и соавт., 1990; Муратова А.Ю. и соавт., 2007).

В нашей работе были исследованы следующие основные морфометрические характеристик тромбоцитов:

1. Площадь тромбоцита.
2. Диаметр тромбоцита.
3. Фактор формы.
4. Доля синего цвета в препарате.
5. Доля красного цвета в препарате.
6. Индекс омоложения тромбоцитов (ИОТр).

Площадь тромбоцитов – наиболее объективный показатель, содержащий информацию о размерах клетки и не зависящий от ее сложного контура. Площадь рассчитывается как сумма всех точек (пикселей), составляющих изображение, умноженная на масштаб изображения. Этот показатель, аналогично среднему объему тромбоцитов в системах проточного анализа, отражает размеры кровяных пластинок. Значения площади и диаметра тромбоцитов здоровых людей имеют характер логарифмального распределения.

Известно, что увеличение в крови доли крупных тромбоцитов отражает стимуляцию мегакариоцитарного ростка кроветворения. Это отражается в смещении средних значений площади и диаметра в сторону увеличения.

Фактор формы тромбоцитов отражает степень изрезанности краев тромбоцитов, другими словами, интенсивность образования псевдоподий. Данный показатель является отношением квадрата периметра тромбоцита к его площади). Безусловно, ФФ иллюстрирует способность бляшек Биццоцери активироваться и распластываться на стекле, т.е. отражает степень реактивности тромбоцитов.

Для исследования возраста популяции кровяных пластинок в мазке методом компьютерной морфометрии определяли цветояркие характеристики - доли синего и красного цвета в препарате – отражающие интенсивность данного цвета по отношению ко всем остальным цветам. При наличии большого количества молодых форм тромбоцитов в мазке наблюдается увеличение доли синего цвета в препарате, наоборот, при повышении доли красного цвета можно говорить о преобладании более старых клеток тромбоцитарного ряда. Доля красного цвета отражает насыщенность бляшек Биццоцери гранулами, поскольку при окраске азуроэозином их гранулы имеют фиолетово-красный цвет. Фактор формы и доли красного и синего цветов измеряются в условных единицах.

Для оценки «степени омоложения» тромбоцитов рассчитывался ИОТр, т.е. отношение доли синего цвета в препарате к доле красного. Повышение ИОТр свидетельствует об увеличении количества «молодых», активных форм тромбоцитов в периферической крови, а снижение – об увеличении старых форм тромбоцитов (Козинец Г.И. и соавт., 2002).

При изучении тромбоцитов методом компьютерной цитоморфометрии происходит измерение не менее 500 клеток на один препарат для получения наиболее достоверной информации. Комплекс морфометрических характеристик тромбоцитов, автоматически измеряемых с каждого выделенного тромбоцита, включает до 14 различных геометрических и оптических параметров.

Метод КЦТр позволяет получить объективные данные по сравнению с традиционным исследованием мазка, повышает информативность микроскопического исследования поверхности, формы и оптических свойств цитоплазмы тромбоцитов: его клеточной мембраны, гиаломера и грануломера, что может служить важным диагностическим критерием при оценке состояния больного и выборе лечения, а также для коррекции антикоагулянтной терапии (Коробова Ф.В. и соавт., 2000).

Статистическую обработку данных в нашей работе проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа и пакета MicrosoftExcel.

Параметрическая статистика. В ходе исследования определялись следующие статистические параметры: среднее (\bar{X}), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение (δ). Достоверность различия средних определяли по критерию Стьюдента (t) для коэффициентов вариации, уровень значимости p выбран менее 0,05 (Fletcher R.H., 1998).

Метод корреляции. Для обнаружения взаимозависимости между двумя изучаемыми признаками нами был использован метод корреляции. Для оценки степени взаимосвязи между изучаемыми признаками при прямолинейной корреляции вычисляли коэффициент корреляции (r).

Величина R может колебаться от -1 до +1. Знак перед величиной R указывает на характер корреляции. При положительном значении r оба признака изменяются одинаково, при отрицательном значении r возрастание одного признака коррелирует с уменьшением второго. Оценка величины R представлена в таблице 1.

Таблица 1

Оценка коэффициента корреляции

Величина при прямой корреляции (R)	Оценка корреляции
0-0,3	слабая
0,3-0,5	заметная
0,5-0,7	выраженная
0,7-0,8	тесная
0,8-0,9	весьма тесная
0,9-1	функциональная

Для того, чтобы установить, не носит ли выявленная связь случайный характер вычисляли критерий значимости коэффициента корреляции (R), затем устанавливали уровень значимости p , уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$ (Држевецкая И.А., 1990).

Самообучающаяся нейронная сеть.

Известно, что задача прогнозирования риска развития нарушений в системе гемостаза у новорожденных и их матерей с математической точки зрения представляет собой задачу классификации. Необходимо множество всех диагностируемых разделить на два непересекающихся класса: здоровых и людей, имеющих признаки заболевания. При этом каждого пациента можно характеризовать набором диагностических данных, что позволяет использовать многомерные пространства в качестве абстрактной математической модели задачи. Одним из путей решения задачи классификации является использование аппарата ИНС.

Нейронные сети представляют собой метод моделирования, позволяющий воспроизводить зависимости различной степени сложности, в частности задачи большой размерности, имеющие большое количество

переменных. Особенностью математических нейроструктур является то, что они подстраиваются под решение конкретной задачи, основываясь на эталонных данных, которые имеют вид: «условие-результат». Процесс такой настройки называется обучением сети, благодаря чему этот подход к решению задачи относят к интеллектуальным методам.

Для решения конкретной задачи необходимо выбрать структуру нейронной сети из имеющегося многообразия существующих сетей. Единичными элементами структуры являются искусственные нейроны, представляющие собой упрощенные математические модели нейронов головного мозга. Каждый нейрон имеет некоторое количество входов и один выход. Ядром искусственного нейрона является некоторое выражение, называемое функцией активации, аргументом которой является линейная комбинация (взвешенная сумма) входных данных, а результат вычисления является выходом нейрона. Вся сеть состоит из набора искусственных нейронов, связанных между собой через входы и выходы, что позволяет проектировать структуру, основываясь на условиях поставленной задачи. Обучение сети представляет собой подбор коэффициентов (синаптических весов) линейных комбинаций входных данных – аргументов функций активации.

Нами использована нейронная сеть с классической структурой «однослойный персептрон». Однослойный персептрон способен распознавать простейшие образы, а также решать задачи линейной классификации, когда по ряду признаков между рассматриваемыми классами можно четко обозначить границу, представляющую собой гиперплоскость для данного математического пространства. Функция активации нейрона персептрона является жесткой пороговой функцией, выход которой равен +1 или -1 в зависимости от величины взвешенной суммы входных данных. Основное преимущество однослойного персептрона заключается в том, что он крайне прост в проектировании и реализации (Червяков Н.И. и соавт., 2003).

Последовательный анализ Вальда и теорема Байеса. Для выделения наиболее информативных признаков и предварительного суждения о механизмах развития ТГО новорожденных и их матерей в родах проводили анализ данных обследования с использованием последовательного анализа Вальда (Гублер Е.В., 1978). Получали диагностический коэффициент каждого признака и для суждения о вероятности развития ТГО осложнений полученные коэффициенты суммировали. Цифровое значение алгебраической суммы соответствовало определенному проценту ошибки предположения (табл. 2)

Таблица 2

Вероятность ошибки в зависимости от суммы диагностических коэффициентов

Пороговая сумма	Ошибка в %
30	0,1
27	0,2
24	0,5
20	1
18	2
15	3
13	5
11	7
10	10
6	20

Чем меньше величина ошибки в %, тем выше вероятность развития ТГО в группах новорожденных и их матерей. При величине ошибки более 5% предположение маловероятно.

С целью выявления наиболее информативного сочетания признаков для прогноза срыва адаптационно-приспособительных возможностей организма и риска развития ТГО использовали теорему Байеса, как метод вероятной оценки, расчеты проводили по формуле 5:

$$P^{D_1/S_i} = \frac{P(D_1) \times P\left(\frac{S_i}{D}\right) \times P\left(\frac{S_1}{D_1}\right) \times P\left(\frac{S_2}{D_1}\right) \times \dots \times P\left(\frac{S_x}{D_x}\right)}{P(D_2) \times P\left(\frac{S_1}{D_2}\right) \times P\left(\frac{S_2}{D_2}\right) \times \dots \times P\left(\frac{S_x}{D_x}\right) \oplus \text{числитель}}$$

где P^{D_1/S_i} - вероятность тромбо-геморрагических осложнений D при наличии конкретных симптомов $S_{1,2,\dots,x}$.

$P^{S/D}$ - частота симптомов при конкретном варианте адаптации к различным условиям существования в конкретном районе проживания D_1, D_2 и т.д.

Таким образом, используемый комплекс методов позволил нам не только оценить состояние гемостаза новорожденных и их матерей при беременности и после родов, но и выявить наиболее значимые факторы, влияющие на механизмы развития ТГО.

ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ И ИХ МАТЕРЕЙ ПРИ ТРОМБО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

В настоящее время тромбо-геморрагические нарушения являются частым осложнением в акушерской и неонатальной практике. Общеизвестно, что в норме система гемостаза находится в состоянии равновесия, обеспечиваемого слабой активацией коагуляционного каскада и противостоящей ей активностью естественной антикоагулянтной и фибринолитической систем, что предотвращает развитие спонтанных тромбозов (Аляутдина О.С., 1999; Макацария, 2013; Сидельникова В.М. и соавт., 2004, 2010). Начиная с первого триместра беременности возникает физиологическая гиперкоагуляция, достигающая своего пика в период подготовки организма женщины к родам (Кулаков В.И и соавт., 2002). В этой связи прогностически значимым является изучение основных показателей тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза для расширения и углубления представлений о механизмах, лежащих в основе развития ТГО.

3.1. Изменения в системе гемостаза у женщин при физиологической беременности

Для оценки и изучения механизмов изменения в системе гемостаза нами проведен комплексный анализ показателей плазменного гемостаза в группе здоровых беременных женщин в последнем триместре беременности и небеременных женщин в середине овариально-менструального цикла. Данные, полученные в ходе проведенного исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели плазменного гемостаза в группах здоровых беременных и небеременных женщин ($X \pm m$)

Показатель, единицы измерения	Контроль 1 группа (n=31)	Здоровые беременные 2А группа (n=52)	p
АЧТВ, с	39,3±0,3	27,9±0,69	<0,001
АВР, с	65,4±0,47	62,2±0,64	<0,001
ПВ, с	15,0±0,1	11,3±0,32	<0,001
ПТИ, %	97,6±0,58	99,8±0,65	<0,002

Примечание: p – уровень достоверности различий показателей плазменного гемостаза у здоровых беременных и небеременных женщин.

Анализ полученных данных позволил выявить достоверное изменение всех показателей плазменного звена гемостаза в группе здоровых беременных женщин по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля. Так, укорочение показателей АЧТВ и АВР в группе здоровых беременных женщин свидетельствует об активации внутреннего механизма образования протромбиназы. Параллельно с активацией внутреннего пути образования протромбиназы отмечается стимуляция внешнего механизма свертывания крови в группе женщин с физиологической беременностью, что находит свое отражение в увеличении ПТИ и укорочении ПВ. Полученные данные у здоровых беременных женщин иллюстрируют адаптационное увеличение свертывающего потенциала плазменного звена гемостаза при физиологической беременности, что согласуется с данными литературы (Лифенко Р.А., 2009).

В рамках проведенного исследования нами были также изучены показатели тромбоцитов с использованием АГА. Данные полученные в ходе исследования здоровых беременных и небеременных женщин представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели тромбоцитов здоровых небеременных женщин и женщин с физиологическим течением беременности ($X \pm m$)

Показатель, единицы измерения	Контроль (n=31) 1 группа	Здоровые беременные 2А группа (n=52)	p
PLT, $10^9/\text{л}$	233,43 \pm 0,91	247,93 \pm 7,28	<0,02
MPV, фл	8,84 \pm 0,13	9,06 \pm 0,18	>0,1
PDW, %	14,62 \pm 0,32	17,23 \pm 0,16	<0,001

Примечание: p – уровень достоверности различий показателей тромбоцитов у здоровых беременных и небеременных женщин.

Проведенный сравнительный анализ позволил выявить достоверное увеличение количества PLT и PDW в группе здоровых беременных женщин (247,93 $\times 10^9/\text{л}$ и 17,23%) в сравнении с небеременными женщинами 1 группы (233,43 $\times 10^9/\text{л}$ и 14,62% соответственно). Аналогичная тенденция установлена в данных группах и в отношении расчетного показателя MPV, который составил 9,06 фл у беременных женщин 2А группы и 8,84 фл у здоровых небеременных женщин, что подтверждает активацию клеточного звена гемостаза в последнем триместре беременности (Бондарь Т.П. и соавт., 2011).

С целью изучения геометрических и оптических параметров кровяных пластинок в группах небеременных женщин и беременных с физиологическим течением беременности в третьем триместре нами проведено компьютерное морфометрическое исследование тромбоцитов (таблица 5).

Таблица 5

Значения морфометрических характеристик тромбоцитов у беременных и небеременных женщин ($X \pm m$)

Показатель, единицы измерения	Контроль 1 группа (n=31)	Здоровые беременные 2А группа (n=52)	p
Средний диаметр Тр, мкм	1,85±0,12	1,87±0,06	>0,1
Площадь Тр, мкм ²	2,44±0,18	2,57±0,13	>0,1
Фактор формы, у.е.	11,53±0,3	11,69±0,22	>0,1
Доля синего цвета, у.е.	0,332±0,002	0,304±0,001	<0,001
Доля красного цвета, у.е.	0,421±0,003	0,373±0,001	<0,001
ИОТр, у.е.	0,784±0,007	0,832±0,005	<0,001

Примечание: p – уровень достоверности различий показателей морфометрических характеристик тромбоцитов в изучаемых группах беременных женщин.

Полученные показатели здоровых беременных женщин иллюстрируют активацию тромбоцитарного звена гемостаза по сравнению с женщинами репродуктивного возраста в середине овариально-менструального цикла. Данное утверждение следует из достоверного повышения таких показателей, как доля синего и красного цвета в препарате и ИОТр в группе женщин с физиологическим течением беременности по сравнению с небеременными женщинами. Аналогичные изменения касаются и среднего объема, площади клетки, а так же фактора формы. Все вышеуказанные изменения тромбоцитарных показателей свидетельствуют об увеличении в крови беременных женщин доли молодых и функционально активных форм кровяных пластинок.

Изменение количественных и морфометрических показателей тромбоцитов у беременных женщин послужило основанием для изучения функциональной активности телец Биццоцери. Данные исследования функциональных параметров тромбоцитов у беременных и небеременных женщин представлены в таблице 6.

Таблица 6

Функциональные параметры тромбоцитов здоровых беременных женщин и женщин репродуктивного возраста ($X \pm m$)

Показатель, единицы измерения	Контроль (n=31)	Здоровые беременные (n=52)	p
Агрегация, %:	48,41±0,56	57,0±0,69	<0,001
с АДФ	40,12±0,93	48,0±0,83	<0,001
с ристоцетином	50,23±0,44	57,5±0,73	<0,001

Примечание: p – уровень достоверности различий показателей функциональных параметров тромбоцитов в изучаемых группах беременных женщин.

Как видно из таблицы 6 в группе беременных женщин наблюдается достоверное повышение агрегационной активности тромбоцитов с индукторами АДФ до 57,0%, коллагеном до 48,0% и ристомидином до 57,5% по сравнению с аналогичными показателями небеременных женщин репродуктивного возраста 1 группы.

Повышение функциональной активности тромбоцитов у беременных женщин по сравнению с небеременными иллюстрирует рисунок 5.

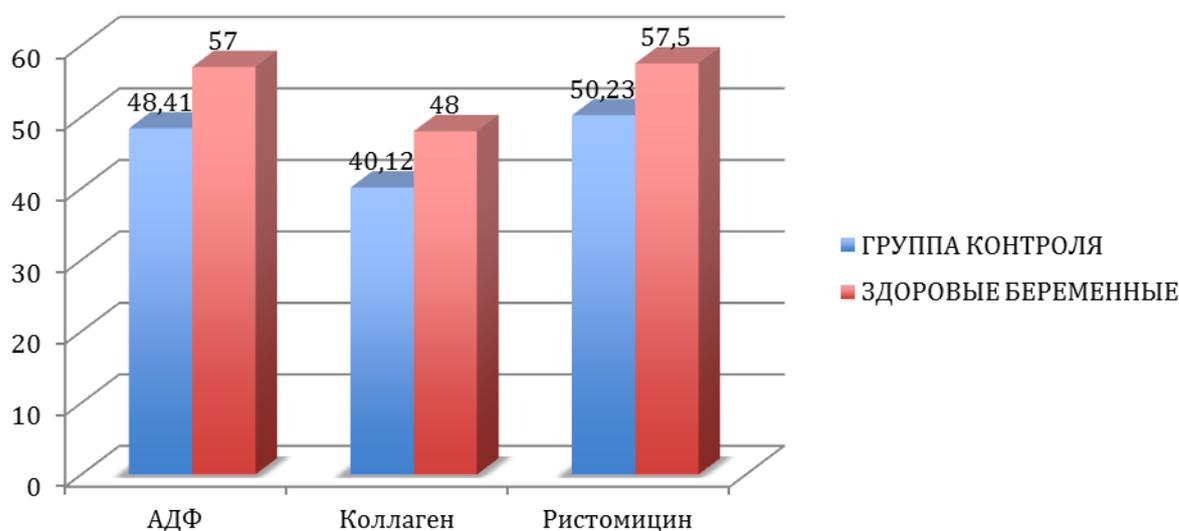


Рис. 5. Агрегационная активность тромбоцитов в группах здоровых беременных женщин и небеременных женщин.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ иллюстрирует повышение агрегации тромбоцитов со всеми индукторами в группе беременных женщин без патологических изменений со стороны системы гемостаза по сравнению с группой небеременных женщин. Кроме того, при физиологической беременности результативность адаптационных реакций системы гемостаза заключается в формировании состояния физиологической гиперкоагуляции. Очень важно дифференцировать физиологическую гиперкоагуляцию и патологическую активацию системы гемостаза. Необходимо отличать адаптивные изменения в тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза от тромбофилических состояний, вызванных недостаточностью адаптационных возможностей организма с дальнейшим риском механизмов развития тромбо-геморрагических осложнений беременности и родов. В связи с вышеуказанным, актуальным представилось изучение особенностей плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у беременных с ТГО.

3.2. Показатели плазменного и тромбоцитарного гемостаза у женщин с тромбо-геморрагическими осложнениями и при физиологическом течении беременности и родов

На современном этапе развития научных знаний, несмотря на значительный прогресс в изучении проблемы выявления и профилактики тромбофилических состояний во время беременности, в этом вопросе остается множество неопределенного. Так, недостаточно изучены механизмы тромбообразования на протяжении всей беременности и родов у пациенток с сопутствующими дефектами свертывающей системы, не установлены также ранние предикторы тромбогенных осложнений, отсутствуют эффективно работающие методы скрининговой диагностики гемостазиологических нарушений.

В результате проведенного исследования нами были получены и проанализированы показатели динамического изменения плазменного звена гемостаза в группах беременных женщин в норме и при ТГО, полученные данные представлены в таблице 7.

Таблица 7

Изменение показателей плазменного гемостаза в группах беременных женщин в норме и при ТГО ($\bar{X} \pm m$)

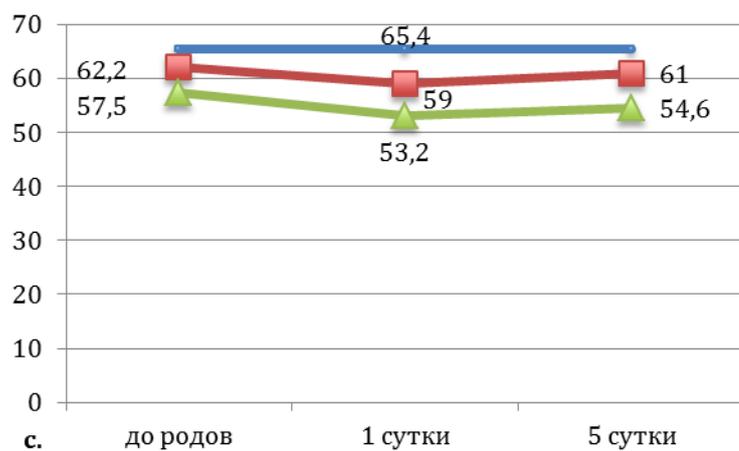
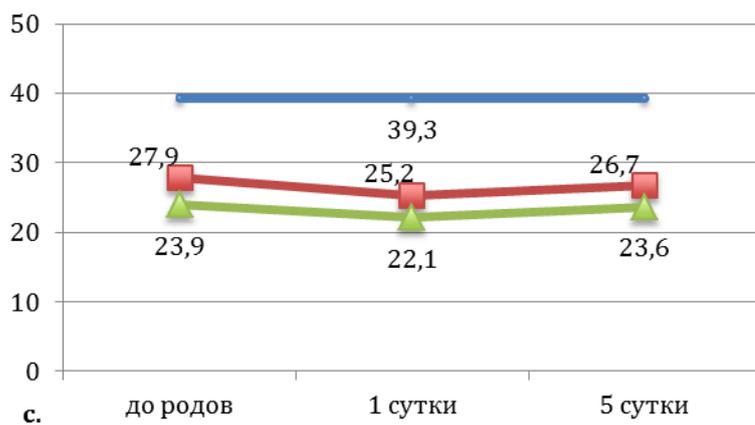
Показатель	Здоровые беременные 2А группа (n=52)			Беременные с ТГО 2Б группа (n=56)		
	до родов	1 сутки	5 сутки	до родов	1 сутки	5 сутки
АЧТВ, с	27,9±0,69	25,2±0,39	26,7±0,52	23,9±0,24*	22,1±0,21 *	23,6±0,34*
АВР, с	62,2±0,64	59,0±0,67	61,0±0,57	57,5±0,33*	53,2±0,49 *	54,6±0,4*
ПВ, с	11,3±0,32	10,4±0,25	10,8±0,27	9,5±0,23*	8,7±0,25*	8,9±0,26*
ПТИ, %	99,8±0,65	106,8±0,68	104,5±0,7 9	109,4±0,98 *	126,5±0,9 *	119,2±0,72 *

Примечание: $p^* < 0,001$ – уровень достоверности различий показателей плазменного гемостаза между здоровыми беременными и при тромбо-геморрагических осложнениях.

В результате анализа полученных данных у здоровых беременных отмечается незначительное укорочение ПВ и повышение ПТИ в первые и пятые сутки после родов в сравнении с показателями до родов в III триместре беременности. Сравнение данных плазменного гемостаза у женщин с клиническими проявлениями тромбофилии выявлено достоверное увеличение ПТИ и укорочение ПВ ($p < 0,001$) на всех этапах обследования в сравнении со здоровыми беременными. До родов в III триместре беременности у женщин с тромбофилией показатель ПТИ был выше на 9,6 %, а ПВ укорочено на 16 % по отношению к показателям здоровых женщин. В первый день после родов эти показатели отличались на 18 и 16 % соответственно, а на пятые сутки ПТИ был выше на 14 %, а ПВ укорочено на 18 %. Изменения ПТИ и ПВ свидетельствуют об усилении активности факторов внешнего пути коагуляции.

Определение активности факторов внутреннего пути свертывания крови проводили методами АЧТВ и АВР. Показатели не выходили за референсные пределы, но у женщин с патологическими изменениями гемостаза отмечается их достоверное укорочение ($p < 0,001$), что свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге и рассматривается как фактор риска развития тромбозов. Укорочение показателя АВР свидетельствует об активации плазменных и/или тромбоцитарных факторов свертывания крови. К пятому дню после родов эти показатели незначительно удлинялись, но не достигали таких значений, как в группе женщин без патологии гемостаза.

Гиперкоагуляционные сдвиги в группах беременных женщин до родоразрешения, в 1 сутки и 5 сутки иллюстрирует рисунок 6.



◆ ГРУППА КОНТРОЛЯ
■ ЗДОРОВЫЕ БЕРЕМЕННЫЕ
▲ БЕРЕМЕННЫЕ С ТГО

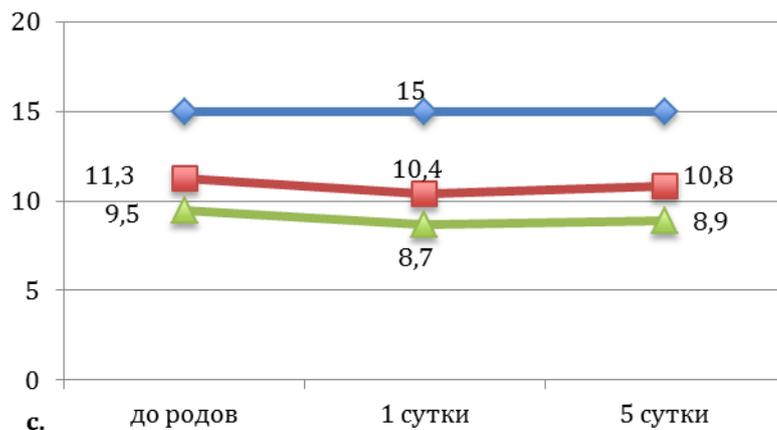
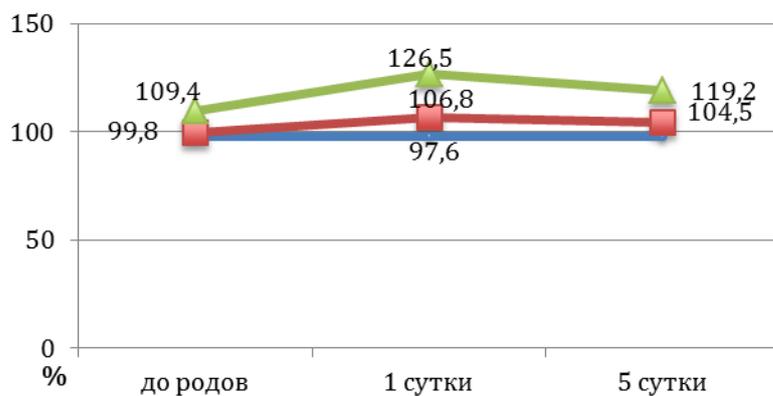


Рис. 6. Динамика изменений показателей плазменного гемостаза в у беременных женщин до родов, в 1 сутки и 5 сутки.

С целью оценки количественных показателей гемостаза беременных женщин обследованных групп использовали данные общего клинического анализа крови. Известно, что в автоматический гематологический анализ крови входят несколько показателей, таких как PLT в периферической крови и тромбоцитарных индексов – PDW и MPV. Данные обследования беременных женщин внесены в таблицу 8.

Таблица 8

Количественные показатели тромбоцитов у здоровых матерей и матерей с тромбо-геморрагическими осложнениями ($X \pm m$)

Показатели	PLT, $10^9/\text{л}$	MPV, фл	PDW, %
Здоровые женщины группа 2А (n=52)			
До родов	247,93±7,28	9,06±0,18	17,23±0,16
1 сутки	276,73±8,18	9,38±0,19	17,68±0,18
5 сутки	256,93±6,98	9,26±0,16	17,41±0,19
p	<0,01	>0,1	>0,1
p ₁	>0,1	>0,1	>0,1
p ₂	>0,1	>0,1	>0,1
Больные женщины группа 2Б (n=56)			
До родов	251,30±10,33	10,20±0,26	17,49±0,15
1 сутки	308,86±11,86	10,99±0,26	18,02±0,15
5 сутки	262,42±9,98	10,23±0,23	17,48±0,12
p	<0,001	<0,05	<0,01
p ₁	>0,1	>0,1	>0,1
p ₂	<0,02	<0,05	<0,01
p ₃	>0,1	<0,001	>0,1
p ₄	<0,05	<0,001	>0,1
p ₅	>0,1	<0,001	>0,1

Примечание: p – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей до родов и в 1 сутки;

p₁ – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей до родов и на 5-е сутки после родов;

p₂ – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей в 1 сутки и на 5-е сутки после родов;

p₃ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых и больных женщин до родов;

p₄ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых и больных женщин в 1 сутки;

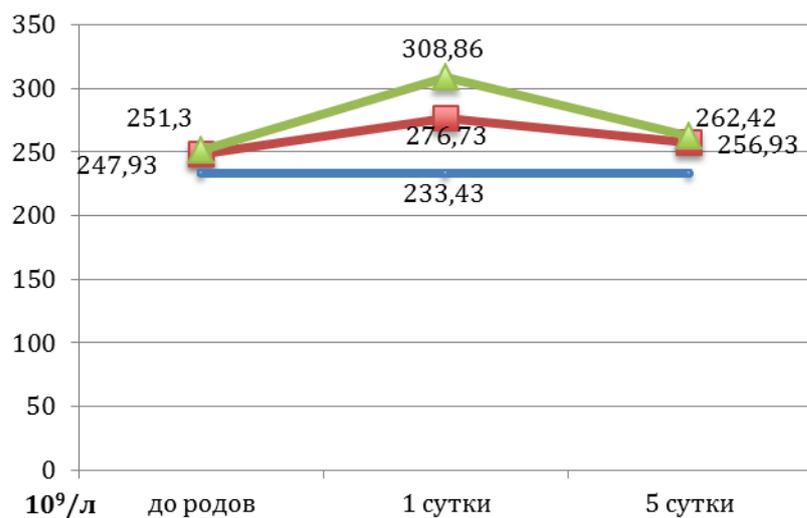
p₅ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых и больных женщин на 5-е сутки после родов.

Анализ полученных данных свидетельствуют о наличии отличительных особенностей показателей тромбоцитов периферической крови у здоровых беременных и у беременных с тромбо-геморрагическими осложнениями. Внутригрупповой анализ динамики изменений показателей PLT, MPV, и PDW у здоровых беременных женщин не выявил существенных отличий, тем не менее, отмечается достоверно высокое значения показателя количества тромбоцитов ($PLT 276,73 \times 10^9 /л$) в первые сутки после родов по сравнению с дородовым периодом. Однако, не смотря на отсутствие достоверных отличий среди всех вышеуказанных показателей в группе женщин без патологии гемостаза прослеживается тенденция к повышению значений анализируемых показателей к 1 суткам после родов и дальнейшему снижению к 5 суткам.

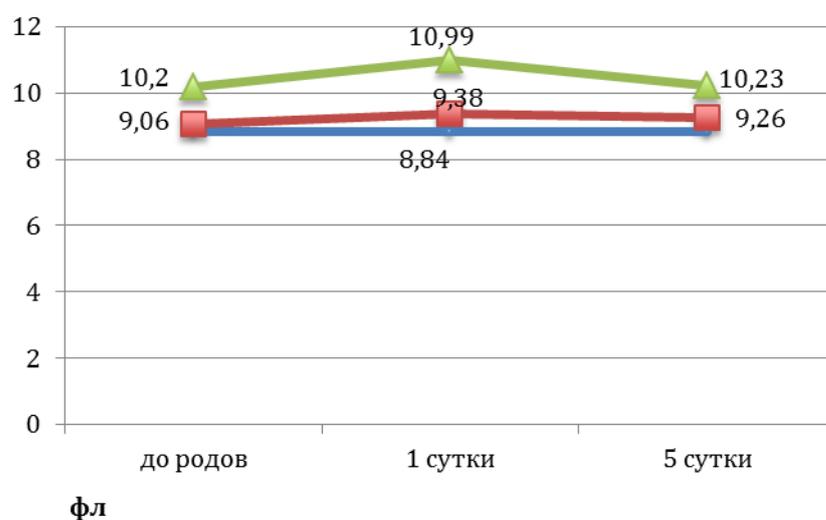
У беременных с ТГО выявлены изменения изучаемых показателей, так к первым суткам после родов отмечается достоверное повышение PLT, ($p < 0,001$), MPV ($p < 0,05$) и PDW ($p < 0,01$). Кроме того, отличия вышеуказанных показателей тромбоцитов являются достоверными в 1 сутки и 5 сутки после родов ($PLT p_2 < 0,02$; $MPV p_2 < 0,05$; $PDW p_2 < 0,01$).

Интересным на наш взгляд представилось изучение межгрупповых отличий показателя PLT и тромбоцитарных индексов у здоровых женщин и у женщин с ТГО. Так, в группе женщин с ТГО отмечается достоверно высокий показатель количества PLT в 1 сутки после родов по сравнению аналогичным показателем у здоровых беременных. В группе женщин с патологией гемостаза прослеживается аналогичная тенденция изменений MPV до родов, в 1 сутки и в 5 сутки после родов по сравнению с данными здоровых беременных.

Отличительные особенности тромбоцитарных индексов и показателя PLT в группах беременных женщин в дородовом и послеродовом периодах представлены на рисунке 7.

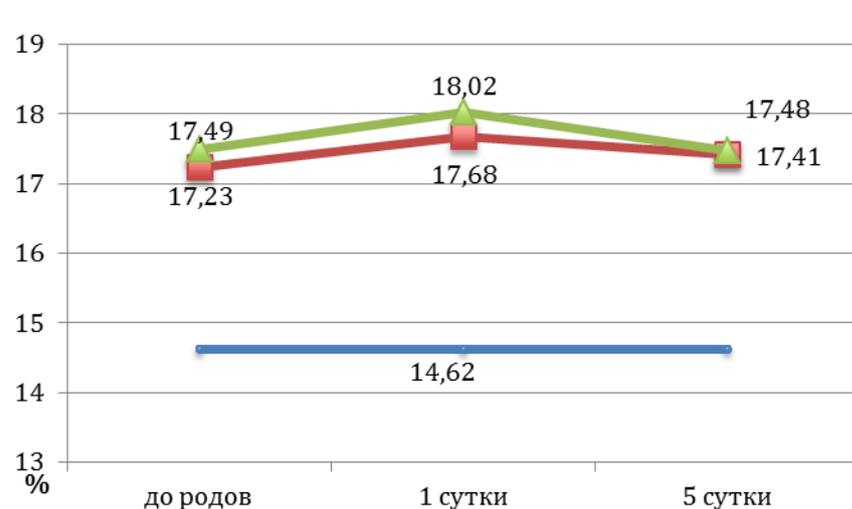


PLT, 10⁹/л



MPV, фл.

- ГРУППА КОНТРОЛЯ
- ЗДОРОВЫЕ БЕРЕМЕННЫЕ
- БЕРЕМЕННЫЕ С ТГО



PDW, %

Рис. 7. Динамика изменения показателей тромбоцитов АГА в группах беременных женщин в норме и при ТГО до родов, в 1 сутки и 5 суток после родов.

Как видно из рисунка 7, в динамике изменений показателей тромбоцитов беременных женщин в норме и при ТГО прослеживается

тенденция к повышению всех показателей в 1 сутки. «Пик первого дня» (Бондарь Т.П. и соавт., 2011) наиболее ярко выражен в группе женщин с патологическими изменениями в системе гемостаза.

Результаты цитоморфометрического исследования тромбоцитов женщин в динамике представлены в таблице 9.

Таблица 9

Значения морфометрических характеристик тромбоцитов у женщин с тромбо-геморрагическими осложнениями родов и здоровых женщин (X±m)

Показатели	Средний диаметр Тр, мкм	Площадь Тр, мкм ²	Фактор формы, у.е.	Доля синего цвета, у.е.	Доля красного цвета, у.е.	ИОТр, у.е.
Здоровые женщины группа 2А (n=52)						
До родов	1,87±0,06	2,57±0,13	11,69±0,22	0,30±0,01	0,37±0,01	0,83±0,05
1 сутки	2,17±0,08	3,84±0,28	12,96±0,12	0,34±0,01	0,35±0,01	0,99±0,05
5 сутки	1,97±0,05	3,04±0,12	11,23±0,10	0,32±0,01	0,35±0,01	0,89±0,03
p	<0,01	<0,02	<0,001	<0,01	>0,1	>0,05
p ₁	>0,1	<0,01	<0,01	>0,1	>0,1	>0,1
p ₂	>0,05	<0,01	<0,001	>0,1	>0,1	>0,1
Больные женщины группа 2Б (n=56)						
До родов	2,43±0,04	4,39±0,06	13,11±0,07	0,43±0,01	0,32±0,01	1,35±0,04
1 сутки	2,56±0,04	5,47±0,19	14,16±0,06	0,46±0,01	0,28±0,01	1,63±0,04
5 сутки	2,39±0,02	4,75±0,14	13,90±0,06	0,44±0,01	0,33±0,01	1,36±0,03
p	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,001
p ₁	>0,1	<0,02	<0,001	>0,1	>0,1	>0,1
p ₂	<0,001	<0,01	<0,001	>0,1	>0,1	<0,001
p ₃	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₄	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₅	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,1	<0,001

Примечание: p – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей до родов и в 1 сутки;

p₁ – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей до родов и на 5-е сутки после родов;

p₂ – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей в 1 сутки и на 5-е сутки после родов;

p₃ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых и больных женщин до родов;

p₄ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых и больных женщин в 1 сутки;

p₅ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых и больных женщин на 5-е сутки после родов.

Как видно из таблицы 9 в группе женщин с физиологической беременностью отмечается достоверное повышение геометрических и оптических характеристик тромбоцитов в 1 сутки по сравнению с аналогичными показателями до родов (р). Активация тромбоцитарного звена гемостаза в группе здоровых женщин в родах проявляется достоверным увеличением средней площади (2,57 мкм² и 3,84 мкм²) и диаметра клетки (1,87 мкм и 2,17 мкм), фактора формы (11,69 у.е. и 12,96 у.е.), доли синего цвета в препарате (0,30 у.е. и 0,34 у.е.), а так же индекса омоложения тромбоцитов (0,83 у.е. и 0,99 у.е.). К 5 суткам послеродового периода выявляется тенденция к снижению вышеуказанных параметров кровяных пластинок до исходного уровня. Так в группе здоровых беременных женщин показатели площади тромбоцитов, доли синего цвета в препарате и индекс омоложения тромбоцитов не имеют достоверных отличий до родов и на 5 сутки. В то же время показатели диаметра клетки, фактора формы и средней площади достоверно снижаются к 5 суткам по сравнению с их значением в 1 сутки после родов.

В группе беременных женщин с ТГО обращает на себя внимание максимальное значение геометрических и цветоярких характеристик тромбоцитов в 1 сутки после родов. Так, достоверно высокие значения имеют средний диаметр, площадь и фактор формы тромбоцитов в 1 сутки по сравнению с аналогичными показателями до родов, что свидетельствует о появлении в периферическом кровотоке крупных клеток с изрезанными краями, свидетельствующие о повышении реактивных свойств кровяных пластинок. Активацию тромбоцитопоеза иллюстрируют достоверно более высокие значения индекса омоложения тромбоцитов и доли синего цвета в препарате, которые указывают на повышение количества молодых форм клеток в группе женщин с ТГО.

Интересным на наш взгляд представлялось выявление межгрупповых особенностей морфометрических показателей тромбоцитов у беременных женщин. Как показывают данные, представленные в таблице 9 у женщин с

ТГО выявляются достоверно более высокие показатели геометрических и оптических показателей тромбоцитов во всех контрольных точках перинатального периода ($p < 0,001$).

Для сравнения динамических изменений оптических и геометрических показателей тромбоцитов в группе беременных женщин с нарушениями системы гемостаза и беременных женщин без патологии, полученные результаты представлены на рисунке 8.

Рисунок 8.наглядно иллюстрирует повышение морфометрических показателей тромбоцитов в группе женщин с патологическими изменениями системы гемостаза по сравнению с беременными без аналогичной патологии. Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин с ТГО в 1 сутки и на 5 сутки тромбоцитарные показатели остаются на существенно высоком уровне по сравнению с группой женщин с физиологическим течением беременности и родов, что указывает на достаточно высокий тромбогенный потенциал системы гемостаза в вышеуказанный период и снижение компенсаторно-приспособительных механизмов.

Вышеуказанные особенности свидетельствуют об активации тромбоцитарного звена гемостаза в родах у женщин с физиологическим течением беременности и с тромбо-геморрагическими осложнениями, причем у последних тромбогенная направленность свертывающей системы выражена интенсивнее.

Таким образом, анализ данных морфометрии свидетельствует о наличии «пика первого дня» в группе здоровых женщин, что согласуется с данными литературы (Бондарь Т.П. и соавт., 2011).

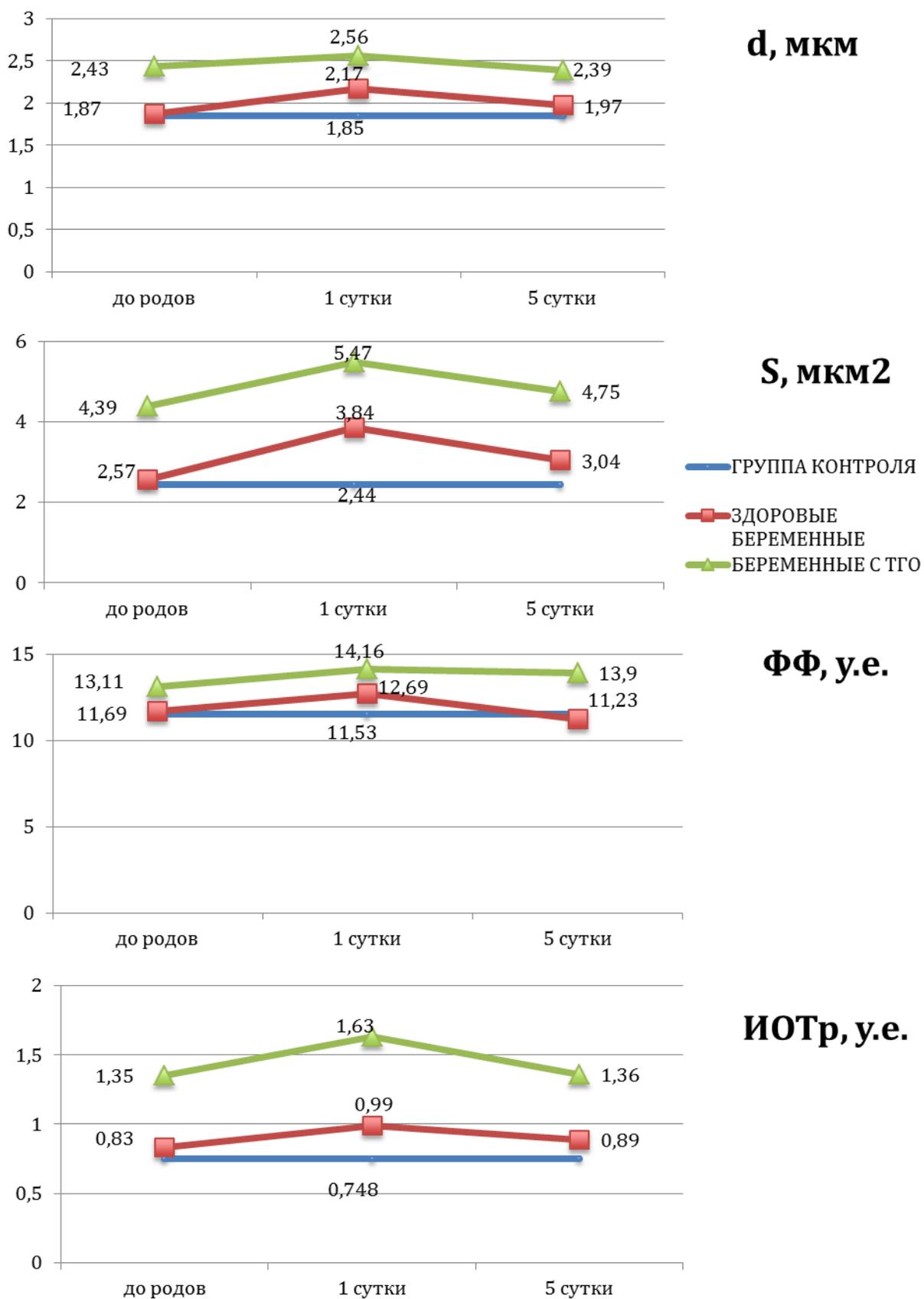


Рис. 8. Динамика изменений среднего диаметра (d), площади (S), фактора формы (ФФ) и индекса омоложения тромбоцитов в группах женщин до родов, в 1 сутки и 5 сутки.

Примечание: 2А группа – женщины с физиологическим течением беременности;
2Б группа – женщины с ТГО.

Изменение морфологии тромбоцитов послужило поводом для выявления функциональных свойств кровяных пластинок. Результаты изучения агрегационной активности клеток в группах женщин в околородовый период представлены в таблице 10.

Таблица 10

Динамика изменения показателей агрегации тромбоцитов у женщин с ТГО и физиологическим течением родов ($X \pm m$)

Показатели	Агрегация с АДФ, %	Агрегация с коллагеном, %	Агрегация с ристомидином, %
Здоровые женщины группа 2А (n=52)			
До родов	57,0±0,69	48,0±0,83	57,5±0,73
1 сутки	61,03±0,68	54,05±0,91	69,33±0,71
5 сутки	59,52±0,74	49,76±1,26	59,75±0,78
p	<0,001	<0,001	<0,001
p ₁	<0,05	<0,05	<0,05
p ₂	<0,02	<0,01	<0,02
Больные женщины группа 2Б (n=56)			
До родов	69,52±3,77	63,89±3,61	82,63±6,98
1 сутки	76,18±3,63	69,66±2,71	88,82±5,69
5 сутки	73,30±3,28	65,63±2,94	83,64±5,68
p	>0,1	>0,1	>0,1
p ₁	>0,1	>0,1	>0,1
p ₂	>0,1	>0,1	>0,1
p ₃	<0,001	<0,001	<0,001
p ₄	<0,001	<0,001	<0,001
p ₅	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей до родов и в 1 сутки;

p₁ – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей до родов и на 5-е сутки после родов;

p₂ – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей в 1 сутки и на 5-е сутки после родов;

p₃ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых и больных женщин до родов;

p₄ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых и больных женщин в 1 сутки;

p₅ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых и больных женщин на 5-е сутки после родов.

В результате изучения функциональной активности тромбоцитов в группе женщин с ТГО и физиологическим течением беременности выявлены

следующие особенности: агрегационная способность тромбоцитов с АДФ, коллагеном и ристомиином в группе женщин без патологических изменений гемостаза принимает достоверно высокое значение (61,03%, 54,05% и 69,33%) в 1 сутки после родов по сравнению с дородовым периодом и 5 сутками после родоразрешения. К 5 суткам после родов наблюдается снижение функциональной активности тромбоцитов со всеми индукторами в сравнении с 1 сутками, однако показатели остаются достоверно более высокими по сравнению с дородовым периодом. Вышеописанная тенденция иллюстрирует максимальное напряжение компенсаторных механизмов системы гемостаза в родах и дальнейшее включение компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на снижение функциональной активности в послеродовый период.

В группе женщин с ТГО прослеживается аналогичная тенденция максимальной функциональной активности тромбоцитов в 1 сутки после родоразрешения. Агрегация с АДФ увеличивается с 69,52% в дородовом периоде до 76,18% в 5 сутки после родов, с индуктором коллагеном с 63,89% до 69,66%, а с ристомиином с 82,63% до 88,82%.

Межгрупповое сравнение функциональной активности тромбоцитов со всеми индукторами в группах женщин выявило достоверное повышение агрегации со всеми индукторами в течение всего изучаемого периода в группе женщин с патологическими изменениями системы гемостаза.

Таким образом, у женщин с ТГО активация системы гемостаза более выражена, наблюдается повышение показателей плазменного звена свертывающей системы, увеличиваются количественные, оптические и геометрические характеристики тромбоцитов, а так же агрегация со всеми индукторами по сравнению с аналогичными показателями здоровых беременных женщин. Динамическое наблюдение свидетельствует о наличии «пика первого дня» показателей гемостаза в группах женщин с физиологическим течением беременности и с патологией свертывающей

системы, однако у женщин с ТГО к 5 суткам показатели не возвращаются к нормальным значениям.

3.3. Изменение количественных, морфологических и функциональных показателей тромбоцитов у детей, рожденных от здоровых матерей и с тромбо-геморрагическими осложнениями

На сегодняшний день патология системы гемостаза является причиной осложнений в акушерстве и неонатологии. В процессе адаптации к внеутробной жизни в системе гемостаза новорожденного происходят динамичные изменения, которые у здорового ребенка не должны выходить за физиологические пределы, так как выход за эти границы способен вызвать развитие как тромбозов, так и кровотечений. Другими словами, внутри самой системы обязано сохраняться равновесие. В то же время ключевой клинической особенностью состояния гемостаза плодов, новорожденных и детей первых месяцев жизни обнаруживается тенденция к более легкому возникновению разнонаправленных нарушений по сравнению с детьми более старшего возраста и взрослыми. И чем младше ребенок, чем более незрелым он родился, тем значительнее риск развития у него тромбо-геморрагических осложнений (Третьякова О.С., 2011).

В соответствии с поставленными в нашем исследовании задачами нами проведено комплексное изучение показателей тромбоцитарного звена гемостаза новорожденных от здоровых матерей и матерей с патологическими изменениями свертывающей системы крови в динамике раннего неонатального периода.

С помощью АГА исследовали количественные характеристики тромбоцитов новорожденных, полученные данные представлены в таблице 11.

В результате анализа полученных данных нами выявлены закономерности изменения количественных показателей тромбоцитов новорожденных в 1 сутки и 5 суток после рождения. В группе новорожденных от женщин с физиологическим течением беременности и родов отмечается снижение PLT на 13%, MPV на 3% и PDW) на 1% на 5 сутки после родов по сравнению с данными 1 суток.

Таблица 11

Количественные показатели тромбоцитов у новорожденных в 1 сутки и 5 сутки после родов ($X \pm m$)

Показатели	PLT, 10^9 /л	MPV, фл	PDW, %
Здоровые новорожденные 3А (n=52)			
1 сутки	277,01±13,28	9,41±0,21	17,25±0,21
5 сутки	243,93±11,52	9,09±0,16	17,03±0,18
p	>0,1	>0,1	>0,1
Новорожденные от женщин с ТГО 3Б (n=56)			
1 сутки	347,76±12,17	10,58±0,20	17,95±0,14
5 сутки	314,57±10,86	10,21±0,17	17,52±0,13
p	<0,05	>0,1	<0,05
p ₁	<0,001	<0,001	<0,01
p ₂	<0,001	<0,001	<0,05

Примечание: p – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей новорожденных в 1 сутки и на 5-е сутки;

p₁ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых новорожденных и новорожденных от женщин с ТГО в 1 сутки;

p₂ – уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых новорожденных и новорожденных от женщин с ТГО на 5-е сутки после родов;

Аналогичная тенденция регистрируется и в группе новорожденных от женщин с ТГО: достоверно высокое значение PLT ($347,76 \times 10^9$ /л) и PDW (17,95%) выявлено в 1 сутки с дальнейшей тенденцией к снижению на 5 сутки ($314,57 \times 10^9$ /л и 17,52% соответственно).

При рассмотрении тромбоцитарных показателей по результатам АГА нами обнаружены межгрупповые особенности в раннем неонатальном периоде. В группе новорожденных от матерей с патологией гемостаза отмечается достоверное увеличение количества и среднего объема тромбоцитов, а так же ширины распределения тромбоцитов по объему в 1 и 5 сутки раннего неонатального периода.

Таким образом, данные новорожденных, полученные с помощью АГА демонстрируют максимальное повышение показателей в 1 сутки после родов с дальнейшей тенденцией к снижению, однако, у детей от матерей с

ТГОданная особенность выражена наиболее ярко, количество, средний объем и ширина распределения тромбоцитов по объему у них достоверно выше на всех этапах обследования в раннем неонатальном периоде.

Интересным на наш взгляд представлялось проведение морфометрического исследования параметров кровяных пластинок в 1 и 5 сутки после рождения у новорожденных от матерей без патологических изменений свертывающей системы и детей рожденных от матерей с ТГО. Данное исследование согласно изученной литературе ранее не выполнялось. Результаты цитоморфометрии тромбоцитов представлены в таблице 12.

Таблица 12

Морфометрические показатели тромбоцитов у новорожденных в 1 сутки и 5 сутки после родов ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Средний диаметр Тр, мкм	Площадь Тр, мкм ²	Фактор формы, у.е	Доля синего цвета, у.е.	Доля красного цвета, у.е.	ИОТр, у.е.
Здоровые новорожденные 3А (n=52)						
1 сутки	2,25±0,10	4,17±0,37	15,13±0,50	0,29±0,01	0,38±0,01	0,77±0,01
5 сутки	2,12±0,09	3,61±0,25	13,79±0,44	0,26±0,01	0,37±0,01	0,72±0,02
p	>0,1	>0,1	<0,05	<0,05	>0,1	<0,05
Новорожденные от женщин с ТГО 3Б (n=56)						
1 сутки	3,31±0,05	10,70±0,36	20,25±0,47	0,40±0,01	0,32±0,01	1,24±0,02
5 сутки	2,55±0,06	5,76±0,18	16,24±0,19	0,36±0,01	0,36±0,01	1,01±0,02
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001
p ₁	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,1	<0,001

Примечание: p – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей новорожденных в 1 сутки и на 5-е сутки;

p₁– уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых новорожденных и новорожденных от женщин с ТГО в 1 сутки;

p₂– уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых новорожденных и новорожденных от женщин с ТГО на 5-е сутки после родов;

Согласно данным, представленным в таблице 12, динамика изменений геометрических и оптических показателей тромбоцитов у детей, рожденных от матерей с ТГО и новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности имеет однонаправленный

характер. Так у новорожденных от женщин без патологических изменений свертывающей системы выявлены высокие геометрические показатели, такие как средняя площадь и диаметр клетки, в 1 сутки раннего неонатального периода по сравнению с 5 сутками после родов. При этом отмечается достоверно увеличенный фактор формы в 1 сутки, что показывает на повышенную способность телец Биццоцери к образованию псевдоподий.

При анализе оптических характеристик тромбоцитов здоровых новорожденных обращает на себя внимание максимальное значение ИОТр и доли синего цвета в препарате в 1 сутки после рождения по сравнению с 5 сутками, причем, вышеуказанные различия носят достоверный характер и указывают на более высокое содержания молодых и активных форм кровяных пластинок в вышеуказанный период.

В группе новорожденных от матерей с ТГО оптические и геометрические параметры тромбоцитов имеют тенденцию к увеличению в 1 сутки после рождения и снижаются к 5 дню. Достоверное повышение среднего диаметра на 23%, средней площади на 47%, а фактора формы на 20% в 1 сутки раннего неонатального периода по сравнению с 5 сутками имеет достоверный характер. Нами установлены достоверные различия при сравнении оптических параметров тромбоцитов в неонатальном периоде в группе новорожденных от женщин с ТГО, при этом отмечается достоверное увеличение всех оптических характеристик тромбоцитов в 1 сутки после родов.

При рассмотрении межгрупповых отличий морфометрических показателей тромбоцитов у здоровых новорожденных и детей, рожденных от матерей с клиническими проявлениями тромбофилии обращает на себя внимание достоверное повышение всех геометрических и оптических характеристик тромбоцитарного звена гемостаза у детей 3Б группы по сравнению со здоровыми новорожденными во все изучаемые периоды после рождения.

Для сравнения показателей, полученных при помощи КЦТр, мы приняли результаты обследования здоровых новорожденных в ранний неонатальный период за 100 процентов. Результаты представлены на рисунке 9.

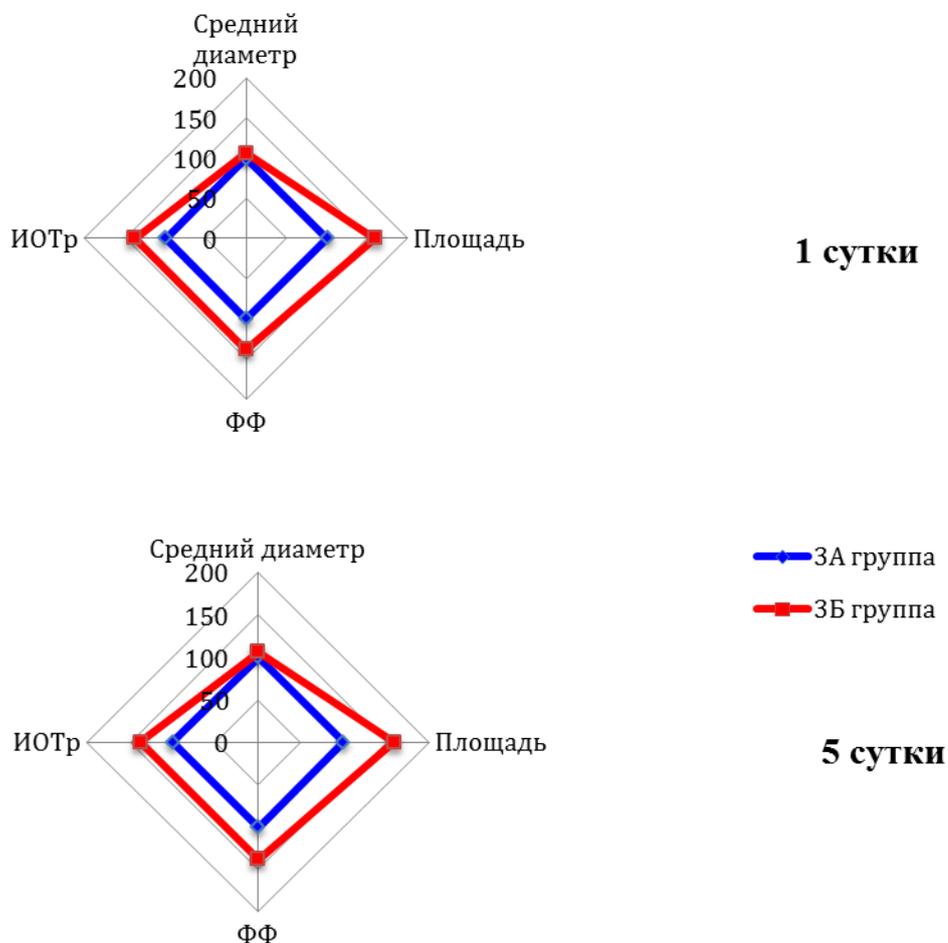


Рис. 9. Геометрические и оптические параметры тромбоцитов новорожденных в 1 сутки после рождения.

Примечание: 3А группа – новорожденные от матерей с физиологической беременностью и родами, 3Б группа – новорожденные от матерей с ТГО.

Как видно из рисунка 9, морфометрические показатели тромбоцитов новорожденных от матерей с ТГО демонстрируют тенденцию к повышению как в 1 сутки раннего неонатального периода, так и на 5 сутки. Обращает на себя внимание значительное повышение средней площади тромбоцитов во всех изучаемых периодах у детей 3Б группы, что является свидетельством активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Полученные результаты изучения функциональных параметров тромбоцитов у детей от женщин с ТГО и детей от женщин без патологии гемостаза представлены в таблице 13.

Таблица 13

Показатели агрегационной активности тромбоцитов у новорожденных в 1 сутки и 5 сутки после родов ($X \pm m$)

Показатели	Агрегация с АДФ, %	Агрегация с коллагеном, %	Агрегация с ристомицином, %
Здоровые новорожденные 3А (n=52)			
1 сутки	4,80±0,26	1,18±0,18	21,66±0,42
5 сутки	6,59±0,08	3,39±0,09	26,26±0,81
p	<0,001	<0,001	<0,001
Новорожденные от женщин с ТГО 3Б (n=56)			
1 сутки	6,87±0,24	1,93±0,18	27,21±0,41
5 сутки	7,45±0,32	3,23±0,20	30,74±0,52
p	>0,1	<0,001	<0,001
p ₁	<0,001	<0,01	<0,001
p ₂	<0,01	>0,1	<0,001

Примечание: p – уровень достоверности внутригрупповых различий показателей новорожденных в 1 сутки и на 5-е сутки;

p₁– уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых новорожденных и новорожденных от женщин с ТГО в 1 сутки;

p₂– уровень достоверности межгрупповых различий показателей у здоровых новорожденных и новорожденных от женщин с ТГО на 5-е сутки после родов;

В группе новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности отмечается тенденция к повышению функциональной активности тромбоцитов на 5 сутки по сравнению с 1 сутками раннего неонатального периода, что находит отражение в достоверном увеличении агрегации тромбоцитов с АДФ, коллагеном и ристомицином. В тоже время у новорожденных от матерей с ТГО наблюдается аналогичная динамика. Показатели скорости агрегации с коллагеном (с 1,93% до 3,23%) и ристомицином (с 27,21% и 30,74%) в 5 сутки имеют достоверные различия по сравнению с 1 сутками. При оценке межгрупповых отличительных особенностей обращает на себя внимание достоверно более высокие показатели агрегации со всеми индукторами в группе новорожденных от

матерей с ТГО в 1 сутки по сравнению с показателями детей от женщин без патологии гемостаза. На 5 сутки вышеуказанная тенденция сохраняется, что находит отражение в достоверно высоких показателях функциональной активности с АДФ (7,45%) и ристомицином (30,74%) у детей 3Б группы.

Таким образом, анализ количественных, морфометрических и функциональных показателей гемостазановорожденных в раннем неонатальном периоде свидетельствует о некоторых особенностях адаптационно-приспособительных механизмов в группах детей от матерей с ТГО и у детей от матерей с физиологическим течением беременности. Так, данные новорожденных, полученные с помощью АГА демонстрируют максимальное повышение показателей в 1 сутки после родов с дальнейшей тенденцией к снижению, однако, у детей 3Б группы данная особенность выражена наиболее ярко: количество, средний объем и ширина распределения тромбоцитов по объему у них достоверно выше на всех этапах обследования. Анализ оптических и геометрических показателей свидетельствует о максимальной активации механизмов сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных обеих групп сразу после рождения с дальнейшим снижением морфометрических параметров тромбоцитов к 5 суткам. Однако в группе детей от матерей с ТГО вышеуказанные показатели достоверно более высокие, чем у новорожденных от матерей с физиологическим течением беременности как в 1 сутки после родов, так и в 5 сутки. В отношении агрегационной активности тромбоцитов следует отметить тенденцию к увеличению показателей со всеми индукторами к 5 суткам у новорожденных обеих групп, причем у детей от матерей с ТГО показатели функциональной активности тромбоцитов выше во все изучаемые периоды.

3.4. Влияние изменения состояния тромбоцитарного звена гемостаза матери на морфо-функциональные показатели тромбоцитов новорожденных

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекают вопросы, связанные с течением и исходами беременности, а также с состоянием здоровья детей, родившихся от матерей с тромбофилическими состояниями. Частота встречаемости данной патологии у беременных становится все больше, что и определяет актуальность данной проблемы. Все этапы становления функционирования систем организма плода и новорожденного обусловлены состоянием системы мать-плацента-плод и их гемодинамического обеспечения, что оказывает влияние на внутриутробное состояние плода и течение неонатального периода. Ранний неонатальный период у детей при неблагоприятном воздействии нарушенного гестационного процесса характеризуется наличием «экстремального» физиологического фона, обусловленного не только гемостазиологическими нарушениями в системе мать-плацента-плод, но и естественным дефицитом ряда факторов свертывания крови новорожденных, физиологических антикоагулянтов и компонентов фибринолиза, а также прекращением плацентарного кровообращения и включением легочного, послеродовым гемолизом, воздействием «бактериального стресса» и ряда других сдвигов, создающих предпосылки для крайне серьезных и опасных срывов в саморегуляции именно в этом периоде.

В целях изучения влияния состояния гемостаза матери на количественные, морфологические и функциональные показатели тромбоцитов новорожденных проведено сравнение вышеуказанных показателей в системе мать-плод. Отобрано 108 пар женщина-новорожденный, из них 52 пары составили женщины и их новорожденные без патологии свертывающей системы, а так же 56 пар – с ТГО во время беременности и родов. Значение изучаемых показателей беременных

женщин в 1 и 5 сутки приняли за 100%. Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14

Влияние состояния свертывающей системы матерей на тромбоцитарное звено гемостаза новорожденных в 1 сутки после родов

Показатель	Здоровые			С патологией гемостаза		
	женщины 2А группа (n=52)	новорожденные 3А группа (n=52)	R, %	женщины 2Б группа (n=56)	новорожденные 3Б группа (n=56)	R, %
PLT, 10 ⁹ /л	276,73±8,18	277,01±13,28	+0,1%	308,86±11,86	347,76±12,17	+12,6%
Средний диаметр Тр, мкм	2,17±0,08	2,25±0,10	+3,7%	2,56±0,04	3,31±0,05	+29,3%
Площадь Тр, мкм ²	3,84±0,28	4,17±0,37	+8,6%	5,47±0,19	10,70±0,36	+95,6%
Фактор формы, у.е.	12,96±0,12	15,13±0,50	+16,8%	14,16±0,06	20,25±0,47	+43,1%
ИОТр, у.е.	0,99±0,05	0,77±0,01	-22,2%	1,63±0,04	1,24±0,02	-23,9%
Агрегация с АДФ, %	61,03±0,68	4,80±0,26	-92,1%	76,18±3,63	6,87±0,24	-91,0%
Агрегация с коллагеном, %	54,05±0,91	1,18±0,18	-97,8%	69,66±2,71	1,93±0,18	-97,2%
Агрегация с ристомицином, %	69,33±0,71	21,66±0,42	-68,8%	88,82±5,69	27,21±0,41	-69,4%

Примечание: R - различия в показателях в группе новорожденных по сравнению с данными их матерей

Как видно из таблицы 14, в 1 сутки после родов у женщин с физиологической беременностью и их новорожденных практически не выявляется отличий в PLT, разница составляет 0,1%, в то время как у новорожденных от женщин с патологией гемостаза PLT выше на 12,6% чем у их матерей. При сравнении геометрических показателей тромбоцитов в группах новорожденных и их матерей значительное увеличение среднего диаметра, площади и фактора формы тромбоцитов выявляется в группе детей от женщин с ТГО по сравнению с данными их матерей и составляет 29,3%, 95,6%, и 43,1% соответственно, а геометрические показатели тромбоцитов – в группах женщин и их детей без патологии гемостаза не

выявляют столь выраженных отличий. ИОТр у новорожденных в обеих группах оказался ниже, чем у женщин с физиологическим течением беременности и женщин с ТГО, так разница между данным показателем у контингента 3А и 2А группы составляет 22,2%, а между 3Б и 2Б – 23,9%, что свидетельствует об активации тромбоцитопоеза у женщин в 1 сутки после родов. Изучение функциональной активности тромбоцитов иллюстрирует разнонаправленность изменений показателей агрегации со всеми индукторами в группе женщин и их новорожденных детей. Максимальное отличие агрегационной способности тромбоцитов демонстрируется с индуктором коллагеном и проявляется в снижении на 96,8% данного показателя у новорожденных без патологии гемостаза по сравнению с их матерями и уменьшении на 97,2% в группе детей, рожденных от женщин с ТГО по сравнению с данными их матерей. Вышеуказанные отличия ярче выражены у обследованных с ТГО, нежели чем у здоровых детей и их матерей. Аналогичная тенденция прослеживается и в отношении агрегации с АДФ и ристомицином, составляя разницу в 89,5% и 54,2% соответственно со знаком минус у новорожденных 2А группы по сравнению с функциональной активностью тромбоцитов их матерей; понижение агрегации с АДФ на 91,0% и ристомицином на 69,4% наблюдается у новорожденных 3Б группы по сравнению с их матерями. Гипоагрегационная направленность гемостаза ярко выражена у новорожденных от матерей как с патологическими изменениями гемостаза, так и с физиологической беременностью.

Результаты изменений показателей в группах новорожденных и их матерей в 5 сутки после родов представлены в таблице 15.

Таблица 15

Влияние состояния свертывающей системы матерей на тромбоцитарное звено гемостаза новорожденных в 5 сутки после родов

Показатель	Здоровые			С патологией гемостаза		
	женщины 2А группа (n=52)	новорожденные 3А группа (n=52)	R, %	женщины 2Б группа (n=56)	новорожденные 3Б группа (n=56)	R, %
PLT, 10 ⁹ /л	256,93±6,98	243,93±11,52	-5,1%	262,42±9,98	314,57±10,86	+19,9%
Средний диаметр Тр, мкм	1,97±0,05	2,12±0,09	+7,6%	2,39±0,02	2,55±0,06	+6,7%
Площадь Тр, мкм ²	3,04±0,12	3,61±0,25	+18,8%	4,75±0,14	5,76±0,18	+21,3%
Фактор формы, у.е.	11,23±0,10	13,79±0,44	+22,8%	13,90±0,06	16,24±0,19	+16,8%
ИОТр, у.е.	0,89±0,03	0,72±0,02	-19,1%	1,36±0,03	1,01±0,02	-25,7%
Агрегация с АДФ, %	59,52±0,74	6,59±0,08	-88,9%	73,30±3,28	7,45±0,32	-89,7%
Агрегация с коллагеном, %	49,76±1,26	3,39±0,09	-93,2%	65,63±2,94	3,23±0,20	-95,1%
Агрегация с ристомидином, %	49,76±1,26	26,26±0,81	-47,2%	83,64±5,68	30,74±0,52	-63,3%

Примечание: R - различия в показателях в группе новорожденных по сравнению с данными их матерей.

В результате анализа данных, представленных в таблице 15, установлены некоторые особенности влияния гемостаза матери на тромбоцитарные показатели новорожденных в 5 сутки после родов. Так, количество тромбоцитов в парах мать-новорожденный к 5 суткам в норме у детей становится ниже, чем у матерей на 5,1%, а в группах с патологией гемостаза у детей данный показатель выше на +19,9%. Морфометрические и функциональные показатели тромбоцитов в парах мать-новорожденный имеют схожие различия как в группах с физиологическим течением беременности, так и в группах с патологией свертывающей системы.

Разнонаправленность различий в показателях гемостаза новорожденных по сравнению с данными их матерей в 1 сутки после родов представлены на рисунках 10 и 11.

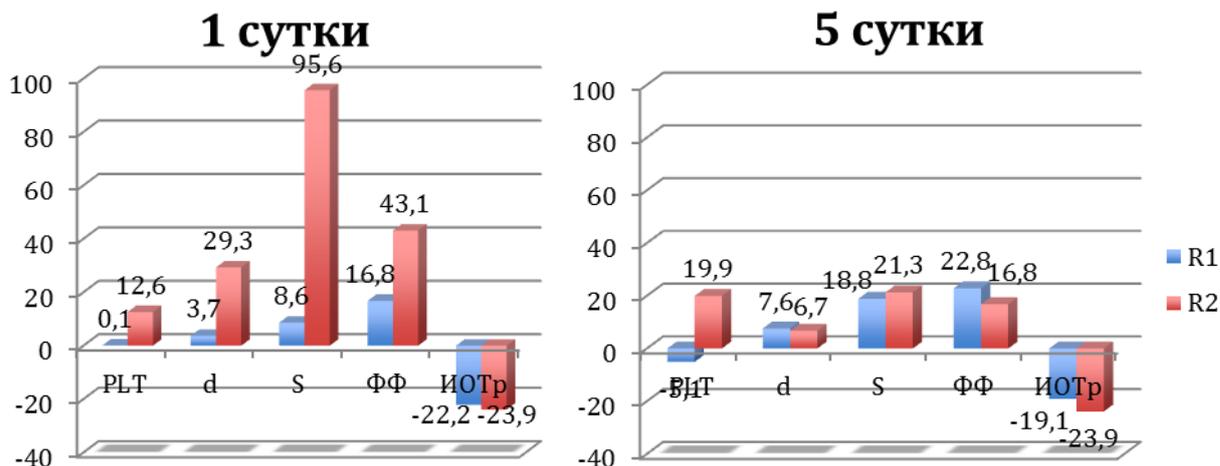


Рис. 10. Влияние гемостаза матери на количественные и морфометрические показатели тромбоцитов новорожденных в норме и при ТГО в 1 и 5 сутки после родов.

Примечание: R1- различия в показателях в группе новорожденных от женщин с физиологическим течением беременности (3А группа) по сравнению с данными их матерей (2А группа);

R2- различия в показателях в группе новорожденных от женщин с ТГО (3Б группа) по сравнению с группой их матерей (2Б группа)

Как видно из рисунка 10. различия в показателях тромбоцитарного звена гемостаза у новорожденных от матерей с патологией свертывающей системы по сравнению с данными их матерей носят ярко выраженный характер по сравнению с аналогичными показателями в группах детей и их матерей с физиологическим течением беременности и родов. Обращает на себя внимание значительное повышение в 1 сутки после родов значений геометрических показателей тромбоцитов, таких как средний диаметр, площадь и фактор формы тромбоцитов у новорожденных 3Б группы по сравнению с данными их матерей, что свидетельствует о наличии в кровотоке большого количества крупных форм тромбоцитов с большим количеством псевдоподий. Однако, к 5 суткам после родов столь значительная разница нивелируется, что связано с включением адаптационно-приспособительных механизмов, хотя в группе женщин и их новорожденных с патологией гемостаза разница показателя количества тромбоцитов остается на достаточно высоком уровне (19,9%).

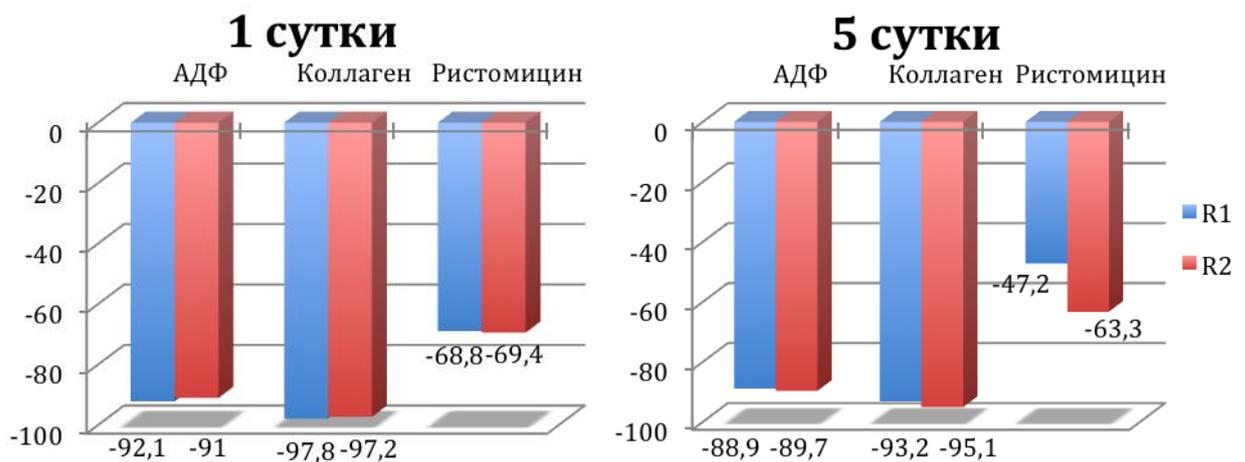


Рис. 11. Влияние гемостаза матери на функциональные показатели тромбоцитов новорожденных в норме и при ТГО в 1 и 5 сутки после родов.

Примечание: R1- различия в показателях в группе новорожденных от женщин с физиологическим течением беременности (3А группа) по сравнению с данными их матерей (2А группа);

R2- различия в показателях в группе новорожденных от женщин с ТГО (3Б группа) по сравнению с группой их матерей (2Б группа)

Согласно данным, представленным на рисунке 11, различия функциональных показателей в группах мать-новорожденный в норме и при ТГО в 1 сутки носят однонаправленный характер. Так, у новорожденных обеих групп отмечается ярко выраженное снижение агрегационной способности тромбоцитов со всеми индукторами по сравнению с показателями их матерей. Однако к 5 суткам обращает на себя внимание нарушение компенсаторно-приспособительных механизмов в группе с патологией гемостаза, что проявляется в наибольшем различии агрегационной способности тромбоцитов с индуктором ристомидином. В парах мать-новорожденный с ТГО вышеуказанная разница составляет 63,3% со знаком минус, а в норме – 47,2%.

Таким образом, в результате изучения влияния состояния гемостаза матери на количественные, морфометрические и функциональные показатели тромбоцитов новорожденных выявлены некоторые закономерности. Обращает на себя внимание значительное повышение в 1 сутки после родов величин геометрических показателей тромбоцитов, таких

как средний диаметр, площадь и фактор формы тромбоцитов у новорожденных с ТГО против данных их матерей по сравнению с группами без патологии гемостаза. К 5 суткам разница показателей в парах мать-новорожденный в норме и при ТГО нивелируется, однако, в парах с ТГО различия выражены интенсивнее, чем в парах без патологии гемостаза. Различия в функциональных показателях тромбоцитов отмечаются на 5 сутки с индуктором коллагеном в парах с патологией гемостаза по сравнению с нормой.

3.5. Определение прогностической значимости количественных, функциональных и морфометрических показателей тромбоцитов в оценке степени риска развития тромбо-геморрагических осложнений у новорожденных и их матерей в родах

Для выделения наиболее диагностически значимых признаков и предварительного суждения о вероятности нарушений адаптационно-приспособительных механизмов в организме и риска последующего развития ТГО у новорожденных и их матерей проводили анализ полученных в результате комплексного обследования данных с использованием последовательного анализа Вальда (Гублер Е.В., 1978). Получали диагностический коэффициент каждого признака и для суждения о вероятности развития срыва адаптационно-приспособительных реакций полученные коэффициенты суммировали. Чем меньше величина ошибки (в %), тем выше вероятность предполагаемой напряженности адаптационно-приспособительных реакций организма и как следствие развития ТГО в родах. При величине ошибки более 5% предположение маловероятно. Предположение о срыве адаптации становится статистически возможным при сумме баллов не менее +13, вероятным при сумме баллов не менее +18 и характеризует вероятную удовлетворительную адаптацию при сумме баллов +13 и более. Данный метод статистического анализа позволяет выявлять

нарушения механизма сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в донозологический период развития заболеваний .

С целью выявления наиболее информативного сочетания признаков для прогноза срыва адаптационно-приспособительных возможностей организма и развития механизмов ТГО использовали теорему Байеса, как метод вероятной оценки, расчеты проводили по формуле, приведенной в главе 2.

Для решения поставленной в данном разделе задачи нами проводилась оценка частоты показателей здоровых матерей с группой родильниц с ТГО. Результаты статистического анализа представлены в таблице 16.

Таблица 16

Сравнительная частота прогностически значимых показателей у матерей в норме и при тромбо-геморрагических осложнениях

№ п/п	Показатели	Обследуемые группы		P ₁ /P ₂	ПКК 10*log (P ₁ /P ₂)
		женщины с ТГО P ₁	здоровые женщины P ₂		
1.	Индекс омоложения Тр >1,10 у.е.	0,64	0,07	3,76	+9,6
2.	Фактор формы > 14,0 у.е.	1	0,27	3,7	+5,7
3.	PLT >300 ×10 ⁹ /л	0,79	0,27	2,93	+4,6
4.	Агрегация с ристомидином >70%	0,98	0,40	2,45	+3,8
5.	Доля синего цвета > 0,369 у.е.	0,74	0,33	2,24	+3,5
6.	Агрегация с АДФ >57,4%	0,60	0,27	2,22	+3,4
7.	MPV > 9,6 фл	0,71	0,33	2,16	+3,3
8.	Агрегация с коллагеном >52,8%	0,54	0,41	1,31	+1,2
9.	Площадь Тр > 4,4 мкм ²	0,79	0,62	1,27	+1,1
10.	Средний диаметр Тр >2,33 мкм	0,68	0,56	1,21	+0,8

Примечания: P₁ – частота признака в группе матерей с ТГО;
P₂ – частота признака в группе здоровых матерей;
P₁/P₂ – отношение правдоподобия признаков;
ПКК – прогностический коэффициент Кульбака

Критерием выделения морфологических и функциональных показателей явилось среднее значение показателя, рассчитанное для всех обследованных здоровых матерей, например, MPV более или менее 2,33 мкм.

Как видно из таблицы 16 наиболее диагностически значимыми признаками риска развития ТГО у матерей в родах является сочетание признаков №№1-7, из них, такие как ИОТр >1,10 у.е., доля синего цвета > 0,369 у.е. и фактор формы >14,0 у.е., свидетельствующие о появлении молодых и активных форм клеток, имеют самые высокие прогностические коэффициенты Кульбака. Также высокую значимость в механизме развития ТГО имеет увеличение показателя агрегации с ристомицином >70%.

Если обозначить наличие ТГО у матерей как D1, отрицание этого как D2, частоту признаков (%) заимствовать из таблицы 16., то получим, что вероятность развития ТГО у родильниц при наличии признаков, например, 1, 2, 3, 4 и 5 (сумма 27,2 баллов, ошибка – менее 0,1%) составляет:

$$\frac{64 \times 100 \times 79 \times 98 \times 74}{7 \times 27 \times 27 \times 40 \times 33 + \text{числитель}} = 99,8\%$$

Следовательно, при сочетании у конкретной родильницы перечисленных признаков, вероятность развития ТГО высока.

Для решения вопроса о значимости исследуемых показателей новорожденных в механизме развития ТГО провели сравнения группы новорожденных рожденных от матерей с ТГО с группой детей от женщин с физиологически беременностью. В таблице 17 представлены результаты проведенного статистического анализа. Критерием выделения морфологических и функциональных показателей явилось среднее значение показателя, рассчитанное для всех обследованных здоровых новорожденных.

Таблица 17

Сравнительная частота прогностически значимых показателей у новорожденных в норме и при тромбо-геморрагических осложнениях

№ п/п	Показатели	Обследуемые группы		P ₁ /P ₂	ПКК 10*log (P ₁ /P ₂)
		новорожденные от женщин с ТГО P ₁	новорожденные от здоровых женщин P ₂		
1.	Площадь Тр > 4,8 мкм ²	0,64	0,07	3,76	+9,6
2.	Диаметр клетки > 2,85мкм	1	0,27	3,7	+5,7
3.	Индекс омоложения Тр>0,783	0,79	0,27	2,93	+4,6
4.	Агрегация с АДФ >6%	0,98	0,40	2,45	+3,8
5.	Фактор формы >16,0 у.е.	0,74	0,33	2,24	+3,5
6.	PLT >320 × 10 ⁹ /л	0,60	0,27	2,22	+3,4
7.	Агрегация с ристомицином>22,1%	0,71	0,33	2,16	+3,3
8.	Доля синего цвета > 0,296у.е.	0,54	0,41	1,31	+1,2
9.	Агрегация с коллагеном >1,5%	0,79	0,62	1,27	+1,1
10.	Средний MPV > 10 фл	0,68	0,56	1,21	+0,8

Примечания: P₁ – частота признака в группе матерей с ТГО;
P₂ – частота признака в группе здоровых матерей;
P₁/P₂ – отношение правдоподобия признаков;
ПКК – прогностический коэффициент Кульбака

Согласно данным представленным в таблице 17 наиболее значимыми признаками для выявления риска развития ТГО у новорожденных является сочетание признаков №№1-7, свидетельствующие о повышении в их крови доли крупных тромбоцитов, усиление степени изрезанности, ведущее к повышению их реактивности. Так же высокую значимость в механизме развития ТГО имеет увеличение индекса «омоложения» тромбоцитов (ИОТр>0,783), указывает на усилении тромбоцитопоеза.

Если обозначить факт рождение от матери с ТГО как D1, отрицание этого как D2, частоту признаков (%) заимствовать из таблицы 17, то получим, что прогностически неблагоприятным для запуска у

новорожденного механизмов формирования тромбо-геморрагических осложнений является сочетание признаков, например, 1, 2, 3, 4 и 6 (сумма 27,1 баллов, ошибка – менее 0,1%). Вероятность развития тромбофилии в нашем исследовании составляет:

$$\frac{64 \times 100 \times 79 \times 98 \times 60}{7 \times 27 \times 27 \times 40 \times 27 + \text{числитель}} = 99,8\%$$

Следовательно, при сочетании у определенного отдельно взятого новорожденного вышеуказанных признаков нарушения в системе гемостаза, вероятность развития ТГО достаточно высока.

3.6. Применение самообучающейся нейронной сети и теоремы Байеса для прогнозирования риска развития тромбо-геморрагических осложнений у беременных и новорожденных

На основе полученных данных в ходе проведенного обследования 108 женщин и 108 их новорожденных детей была создана база в программе Excel, которая использовалась в качестве задачника для обучения ИНС. Все исходные данные разделены программой случайным образом на две неравные части: 90 % от всех данных составили тренировочный набор для обучения сети, состоящий из данных обследования женщин в норме и при ТГО беременности в III триместре, а также их новорожденных детей, 10 % – экзаменационный (контрольный) набор для проверки правильности прогнозирования развития осложнений у детей, если их матери имели нарушения в системе гемостаза. Контрольные данные при обучении не вводились в сеть, их использовали однократно, когда функция ошибки стала минимальной, для проверки того, как нейронная сеть будет вести себя при вводе новых, неизвестных ей данных.

В качестве экзаменационных данных для апробации программы использовали результаты клиничко-анамнестического и лабораторного обследования рожениц и их новорожденных, находящихся родильном отделении МБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Ставрополя». Рисунок 12 иллюстрирует проверку работоспособности программы на примере контрольной группы. В графе «настоящий статус» указано наличие (болен) или отсутствие патологии (здоров) гемостаза у матерей, а для детей использован факт рождения от женщин с ТГО (болен), либо рождение от женщин с физиологическим течением беременности (здоров).

номер	имя	мама/ребенок	настоящий статус	рассчитанный статус
11	Чекранова Н.Т.	мама	болен	нет диагноза
22	бралошкина о.о.	ребенок	болен	нет диагноза
33	мираева з.ш.	мама	болен	нет диагноза
44	шеломкова е.р.	ребенок	болен	нет диагноза
55	Жеркова	мама	здоров	нет диагноза
66	307 пельдиева ...	ребенок	здоров	нет диагноза
77	полунина т.	мама	здоров	нет диагноза
88	свиридова н.п.	ребенок	здоров	нет диагноза

Рис. 12. Самообучающаяся нейронная сеть: контрольная группа женщин и новорожденных.

Для проверки правильности оценки нейронной сетью риска развития ТГО необходимо получить «рассчитанный статус». Для этого используем кнопку «РАССЧИТАТЬ» для матерей и в графе рассчитанный статус появляется прогноз, вычисленный нейронной сетью (рисунок 13).

номер	имя	мама/ребенок	настоящий статус	рассчитанный статус
11	Чекранова Н.Т.	мама	болен	болен
22	бралошкина о.о.	ребенок	болен	нет диагноза
33	мираева з.ш.	мама	болен	болен
44	шеломкова е.р.	ребенок	болен	нет диагноза
55	Жеркова	мама	здоров	здоров
66	307 пельдиева ...	ребенок	здоров	нет диагноза
77	полунина т.	мама	здоров	здоров
88	свиридова н.п.	ребенок	здоров	нет диагноза

Рис. 13. Самообучающаяся нейронная сеть: рассчитанный прогноз для беременных женщин в III триместре.

С целью определения возможности развития осложнений со стороны системы гемостаза у новорожденных в программе используем кнопку «РАССЧИТАТЬ» для детей и в графе рассчитанный статус появляется прогноз, выданный нейронной сетью (рисунок 14).

номер	имя	мама/ребенок	настоящий статус	рассчитанный статус
11	Чекранова Н.Т.	мама	болен	болен
22	бралошкина о.о.	ребенок	болен	болен
33	мираева з.ш.	мама	болен	болен
44	шеломкова е.р.	ребенок	болен	болен
55	Жеркова	мама	здоров	здоров
66	307 пельдиева ...	ребенок	здоров	здоров
77	полунина т.	мама	здоров	здоров
88	свиридова н.п.	ребенок	здоров	здоров

Рис.14. Самообучающаяся нейронная сеть: рассчитанный прогноз для беременных женщин в III триместре и новорожденных.

Согласно данным, представленным на рисунке 14, настоящий заранее известный статус новорожденных и беременных женщин в III триместре совпадает с рассчитанным искусственной нейронной сетью на 100%, что делает возможным ее использование в акушерской и неонатальной практике.

Примеры использования программы нейронной сети и статистических методов для выявления риска развития механизмов ТГО представлены ниже.

Клинический пример 1. Пациентка Д., 24 года, беременность II, роды без патологии. Не имела анамнестических и клинических предпосылок к нарушению в свертывающей системе. Лабораторные показатели исследования системы гемостаза в III триместре беременности пациентки Д. представлены в таблице 18.

Результаты гемостазиологического исследования показателей пациентки Д. в III триместре беременности от 11.07.12.

Показатели, измерения	единицы	Результаты	Норма
АЧТВ,	с	29	27,9±0,69
ПТИ	%	97	99,8±0,65
PLT,	10 ⁹ /л	258	247,93±7,28
MPV,	фл	10,1	9,06±0,18
PDW,	%	17,3	17,23±0,16
Средний диаметр Тр,	мкм	2,34	1,87±0,06
Площадь Тр,	мкм ²	3,06	2,57±0,13
Фактор формы,	у.е.	14,8	11,69±0,22
Доля синего цвета,	у.е.	0,319	0,304±0,001
Доля красного цвета,	у.е.	0,361	0,373±0,001
ИОТр,	у.е.	0,883	0,83±0,05
Агрегация с АДФ,	%	43,2	41,18±0,89
Агрегация с коллагеном,	%	33,1	33,22±1,14
Агрегация с ристомицином,	%	44,2	42,26±0,83

Для выявления риска развития патофизиологических механизмов тромбо-геморрагических осложнений у пациентки Д. использовали таблицу прогностически значимых показателей и самообучающуюся нейронную сеть. Согласно данным исследования свертывающей системы крови, представленным в таблице 18, сумма прогностических коэффициентов (см. таблицу 18) у пациентки Д. составляет 9,8, так как фактор формы >14,0 у.е. (+5,7), MPV > 9,6 фл. (+3,3) и средний диаметр Тр >2,33 мкм. (+0,8). Следовательно, алгебраическая сумма прогностических коэффициентов равная 9,8 баллов иллюстрирует низкий риск активации механизмов тромбо-геморрагических осложнений у пациентки Д. Родоразрешение производилось через естественные родовые пути и не повлекло развитие патофизиологических механизмов тромбо-геморрагических осложнений, как в самих родах, так и в послеродовый период.

При введении количественных, функциональных, геометрических и оптических показателей тромбоцитарного звена гемостаза в

самообучающуюся нейронную сеть программа на выходе прогнозировала отсутствие риска возникновения осложнений в родах у данной пациентки (рисунок 15).

Ребенок родился весом 3500 г. Срок гестации 39 недель. Состояние удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 9 баллов. Результаты гемостазиологического исследования крови ребенка, рожденного от пациентки Д. представлены в таблице 19.

Таблица 19

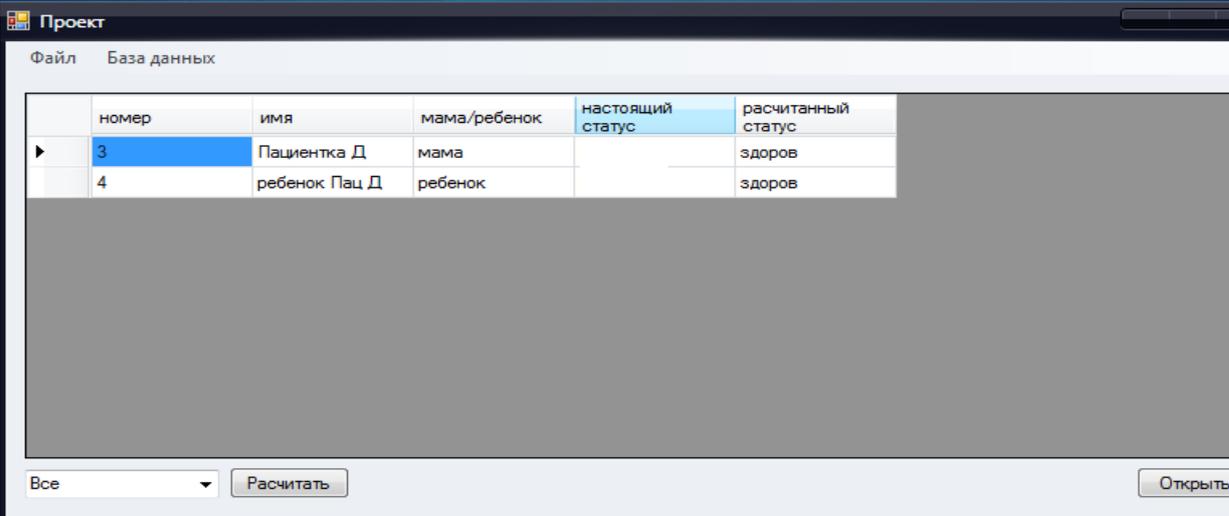
Количественные, морфологические и функциональные показатели тромбоцитов новорожденного от пациентки Д. в 1 сутки после родов от 12.07.12.

Показатели, измерения	единицы	Результаты	Норма
PLT,	$10^9/\text{л}$	327	$277,01 \pm 13,28$
MPV,	фл	10,3	$9,41 \pm 0,21$
PDW,	%	16,3	$17,25 \pm 0,21$
Средний диаметр Тр,	мкм	2,26	$2,25 \pm 0,10$
Площадь Тр,	мкм^2	4,3	$4,17 \pm 0,37$
Фактор формы,	у.е.	12,8	$15,13 \pm 0,50$
Доля синего цвета,	у.е.	0,289	$0,29 \pm 0,01$
Доля красного цвета,	у.е.	0,370	$0,38 \pm 0,01$
ИОТр,	у.е.	0,789	$0,77 \pm 0,01$
Агрегация с АДФ,	%	5,1	$4,80 \pm 0,26$
Агрегация с коллагеном,	%	1,7	$1,18 \pm 0,18$
Агрегация с ристомицином,	%	22,8	$21,66 \pm 0,42$

Для выявления риска запуска тромбо-геморрагических механизмов в раннем неонатальном периоде у ребенка, рожденного от пациентки Д. рассчитали алгебраическую сумму прогностически значимых коэффициентов Кульбака с использованием таблицы 19. Нами установлено, что у новорожденного пациентки Д определяются признаки: ИОТр $>0,783$ у.е., что соответствует +4,6 баллам, агрегация с ристомицином $>22,1\%$ (+3,3), а так же количество тромбоцитов $> 320 \times 10^9/\text{л}$. Предположение о развитие ТГО статистически вероятно при сумме баллов не менее 18 баллов, в нашем случае сумма составляет 11,3 балла, следовательно у данного

новорожденного активация патофизиологических механизмов нарушения гемостаза маловероятно.

При осмотре признаков нарушения в свертывающей системе крови не выявлено. Результаты исследования количественного и морфофункционального состояния тромбоцитов новорожденного также были внесены в программу ИНС. В результате выявлено соответствие возрастным и физиологическим нормам, что подтвердило предположение ИНС о низком риске рождения у пациентки Д. ребенка с тромбо-геморрагическими осложнениями. Ранний неонатальный период у данного новорожденного протекал без особенностей. Данные, полученные с использованием программы нейронной сети для прогнозирования риска развития ТГО у пациентки Д. и ее новорожденного представлены на рисунке 15.



номер	имя	мама/ребенок	настоящий статус	расчитанный статус
3	Пациентка Д	мама		здоров
4	ребенок Пац Д	ребенок		здоров

Рис.15. Пример использования самообучающейся нейронной сети для выявления риска развития ТГО: пациентка Д. и ее новорожденный (расчитанный статус «ЗДОРОВ») от 12.07.12.

Таким образом, с помощью статистических методов, а именно теоремы Байеса и прогностического коэффициента Кульбака, а так же компьютерной искусственной нейронной сети выявлен низкий риск развития ТГО в паре мать-новорожденный в вышеуказанном клиническом примере.

Клинический пример 2. Пациентка С., 29 лет, беременность II. В анамнезе имела самопроизвольный выкидыш на сроке 12 недель,

установленный в 1-ю беременность диагноз: антифосфолипидный синдром. Течение настоящей беременности сопровождалось субкомпенсированной формой хронической плацентарной недостаточности на фоне проведения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Лабораторные показатели системы гемостаза пациентки С. представлены в таблице 20.

Таблица 20

Количественные, морфологические и функциональные показатели тромбоцитов пациентки С. в III триместре беременности от 27.09.12.

Показатели, измерения	единицы	Результаты	Норма
АЧТВ,	с	22	27,9±0,69
ПТИ	%	112	99,8±0,65
PLT,	10 ⁹ /л	300	247,93±7,28
MPV,	фл	7,5	9,06±0,18
PDW,	%	18,2	17,23±0,16
Средний диаметр Тр,	мкм	2,46	1,87±0,06
Площадь Тр,	мкм ²	4,55	2,57±0,13
Фактор формы,	у.е.	14,6	11,69±0,22
Доля синего цвета,	у.е.	0,491	0,304±0,001
Доля красного цвета,	у.е.	0,318	0,373±0,001
ИОТр,	у.е.	1,54	0,83±0,05
Агрегация с АДФ,	%	60,9	41,18±0,89
Агрегация с коллагеном,	%	58,2	33,22±1,14
Агрегация с ристомидином,	%	58,8	42,26±0,83

Для выявления риска развития патофизиологических механизмов тромбо-геморрагических осложнений у пациентки Д. использовали прогностический коэффициент Кульбака и теорему Байеса, а так же самообучающуюся нейронную сеть.

При анализе данных пациентки С., представленных в таблице 20, с использованием прогностического коэффициента Кульбака отмечается повышение наиболее значимых показателей в механизме развития ТГО, таких как ИОТр (+9,6), фактора формы (+5,7), агрегации с ристомидином (+3,8), доли синего цвета в препарате (+3,5), а так же среднего диаметра (+1,1) и площади тромбоцитов (0,8). Алгебраическая сумма составляет 29,1

балл, что демонстрирует высокий риск развития ТГО у пациентки С. Вероятность развития тромбофилии составляет:

$$\frac{64 \times 100 \times 79 \times 98 \times 74 \times 79 \times 68}{7 \times 27 \times 27 \times 40 \times 33 \times 62 \times 56 + \text{числитель}} = 99,1\%$$

Родоразрешение производилось через естественные родовые пути. Новорожденный имел на 5-й минуте жизни 7 баллов оценки по шкале Апгар. Данные лабораторного обследования новорожденного представлены в таблице 21.

Для выявления риска развития механизмов тромбо-геморрагических осложнений в раннем неонатальном периоде у ребенка, рожденного от пациентки С., рассчитали алгебраическую сумму прогностически значимых коэффициентов Кульбака с использованием таблицы 21. Установлено, что у новорожденного пациентки С. определяются следующие признаки: средняя площадь тромбоцита $9,2 \text{ мкм}^2 (+9,6)$, диаметр $3,28 \text{ мкм} (+5,7)$, ИОТр равен $1,28 \text{ у.е.} (+4,6)$, агрегация с АДФ $6,6\% (+3,8)$, а так же количество тромбоцитов $446 \times 10^9/\text{л.} (+3,4)$.

Таблица 21

Количественные, морфологические и функциональные показатели тромбоцитов новорожденного от пациентки Д. в 1 сутки после родов от 12.07.12.

Показатели, измерения	единицы	Результаты	Норма
PLT,	$10^9/\text{л}$	446	$277,01 \pm 13,28$
MPV,	фл	10,8	$9,41 \pm 0,21$
PDW,	%	18,9	$17,25 \pm 0,21$
Средний диаметр Тр,	мкм	3,28	$2,25 \pm 0,10$
Площадь Тр,	мкм^2	9,2	$4,17 \pm 0,37$
Фактор формы,	у.е.	15,8	$15,13 \pm 0,50$
Доля синего цвета,	у.е.	0,398	$0,29 \pm 0,01$
Доля красного цвета,	у.е.	0,311	$0,38 \pm 0,01$
ИОТр,	у.е.	1,28	$0,77 \pm 0,01$
Агрегация с АДФ,	%	6,6	$4,80 \pm 0,26$
Агрегация с коллагеном,	%	1,0	$1,18 \pm 0,18$
Агрегация с ристомицином,	%	28,1	$21,66 \pm 0,42$

Алгебраическая сумма прогностически наиболее значимых показателей составляет 27,1 балл. Вероятность развития ТГО у новорожденного от пациентки С. составляет:

$$\frac{64 \times 100 \times 79 \times 98 \times 60}{7 \times 27 \times 27 \times 40 \times 27 + \text{числитель}} = 99,8\%$$

Затем, провели исследование данных гемостазиологического анализа ребенка и матери при помощи ИНС, которая констатировала наличие риска развития тромбгеморрагических осложнений, что было поводом для коррекции патогенетической терапии с целью профилактики клинических проявлений тромбо-геморрагических осложнений. Результаты, полученные помощью программы искусственной нейронной сети для прогнозирования риска развития ТГО у пациентки С. и ее ребенка представлены на рисунке 16.

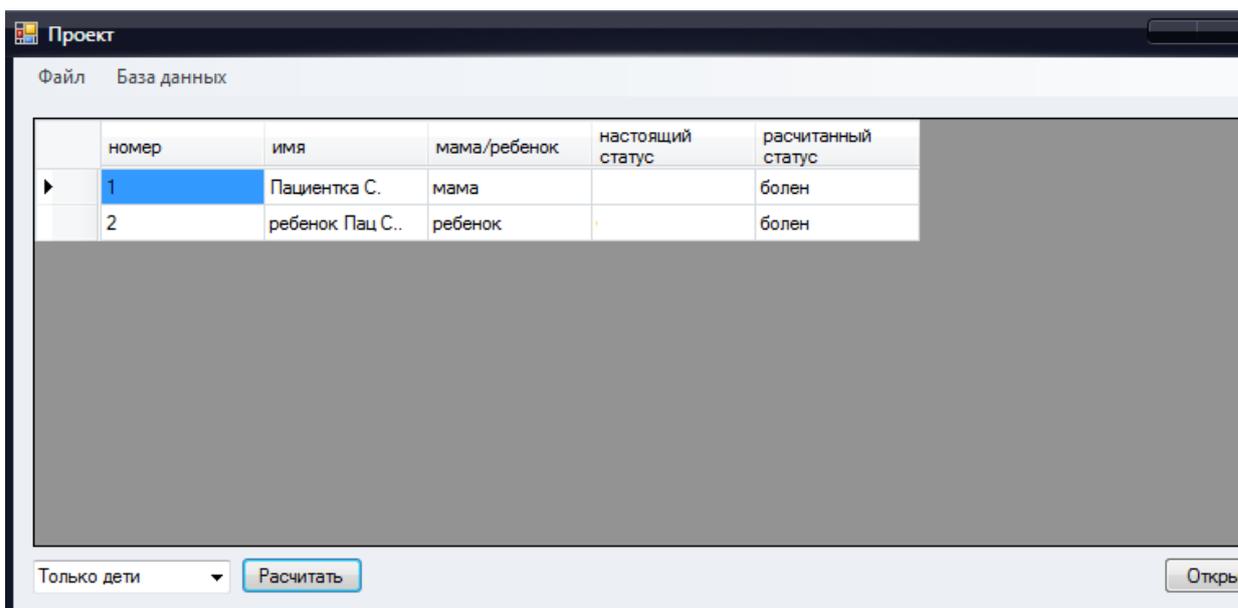


Рис. 16. Пример использования самообучающейся нейронной сети для выявления риска развития ТГО: пациентка С. и ее новорожденный (расчитанный статус «БОЛЕН»)

Произведенное клиническое наблюдение продемонстрировало высокую информативность и практическую значимость применения ИНС, а так же статистические методы с использование прогностического коэффициента Кульбака и теоремы Байеса для выявления риска развития

патофизиологических механизмов активации гемостаза во время беременности у женщин, а так же у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Таким образом, исследование морфологических, количественных и функциональных параметров тромбоцитов, а так же статистическая обработка полученных данных пациенток и их новорожденных с использованием коэффициента Кульбака и теоремы Байеса, наряду с применением искусственной нейронной сети демонстрирует несомненное влияние состояния гемостаза матери на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз новорожденного.

Раннее прогнозирование тромбо-геморрагических осложнений основано на комплексном обследовании матерей в дородовой период и должно включать клинико-анамнестические данные и результаты лабораторного исследования. Внедрение в практическое акушерство и неонатологию разработанной программы на базе ИНС, а так же использование таблиц с сочетанием признаков наиболее неблагоприятных для развития ТГО, приведет к снижению и профилактике развития осложнений, позволит оптимизировать протокол лечебно-диагностических мероприятий, а также даст возможность мониторить состояние гемостаза на фоне проводимой патогенетической терапии у женщин и их новорожденных детей в родах и неонатальном периоде.

3.7. Многомерные корреляционные взаимосвязи показателей гемостаза матерей и их новорожденных при тромбо-геморрагических осложнениях

Общеизвестно, что организм является единой системой, состоящей из множества структурных и функциональных систем и подсистем (Леонтьев А.С. 1981). Основные положения системного подхода включают следующие утверждения: система есть некое множество взаимосвязанных элементов, образующих устойчивое существо (целостность), целое больше суммы входящих в неё частей, всякая система является в то же время частью другой более широкой системы, а её компоненты и подсистемы, в свою очередь, могут изучаться как самостоятельные системы (Захаров В.М., 1982).

Системный принцип организации адаптивного реагирования на внешнесредовые факторы рассматривается, как базовый механизм жизнедеятельности организма и подразумевает, что все виды приспособительной деятельности физиологических систем и целостного организма осуществляются посредством иерархически организованных динамических объединений, включающих отдельные элементы одного или разных органов (физиологических систем). Одной из основных характеристик системного обеспечения адаптивных реакций является иерархичность их организации. Иерархия динамически сочетает принцип автономности с принципом соподчинения. Наряду с гибкостью и надежностью в иерархически организованных системах достигается высокая энергетическая структурная и информационная экономичность. Иерархичность организации основывается на тесном взаимодействии элементов как на одном уровне, так и на разных уровнях систем и определяет высокую устойчивость и динамичность осуществляемых процессов (Анохин П.К., 1975; Бернштейн Н.А., 1966; Павлов И.П., 1951; Сеченов И.М., 1958; Ухтомский А.А., 1954).

При действии на организм повреждающих факторов физической, химической, биологической и другой природы формируются патологические

системы. При этом в целом организме складываются противодействующие взаимодействия двух тенденций: с одной стороны, патологическая, создающая нарушения нормальных физиологических функций, с другой - компенсаторная деятельность физиологических функциональных систем, направленная на ликвидацию патологического процесса. Свойства и особенности формирования патологических систем подробно изучены (Крыжановский Г. Н., 2011).

С учетом поставленных задач нами рассмотрены многомерные взаимосвязи функционирования системы мать-плацента-плод. Нами проведен корреляционный анализ основных гемостазиологических показателей матери и новорожденных при ТГО.

Среди установленных внутригрупповых корреляционных показателей в группе матерей с ТГО наиболее значимыми, на наш взгляд, оказались связи между показателями плазменного гемостаза, морфометрическими и агрегационными показателями тромбоцитов. Согласно данным на рисунках 17, 18 установлена обратная взаимосвязь ($R=-0,58$ и $R=-0,64$) между показателем АЧТВ и геометрическими характеристиками – диаметр тромбоцитов (d) и оптическими (ИОТр) характеристиками тромбоцитов у матерей с патологией гемостаза.

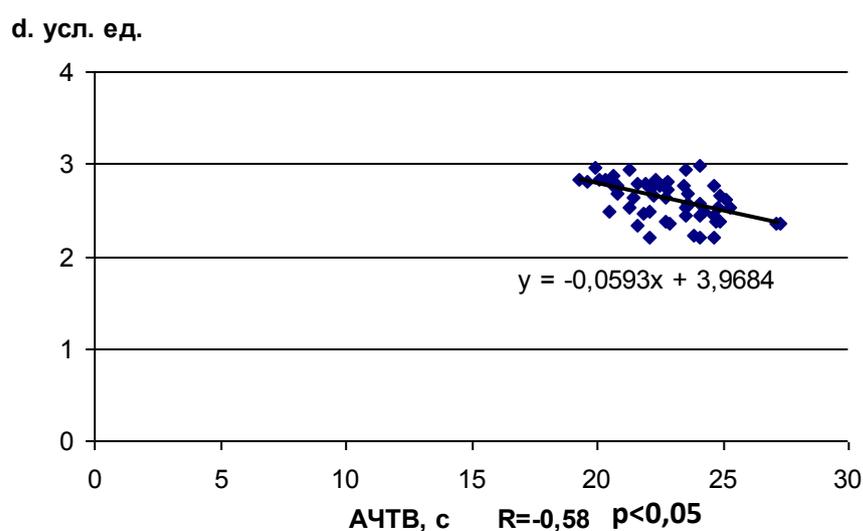


Рис. 17. Зависимость АЧТВ и диаметра тромбоцитов у матерей с ТГО в 1 сутки после родов.

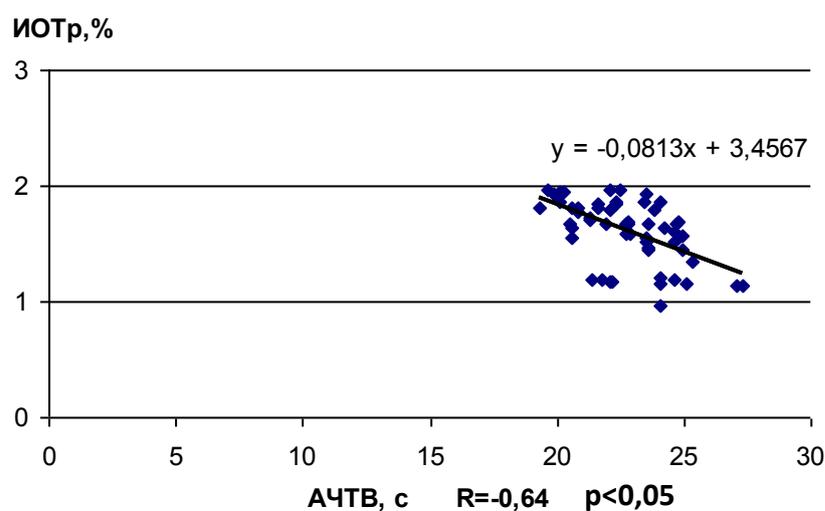


Рис. 18. Зависимость АЧТВ и ИОТр у матерей с ТГО в 1 утки после родов.

Кроме того, при проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь ($R=+0,53$) между ИОТр и фактором формы тромбоцитов (ФФ) у матерей с ТГО в 1 сутки после родоразрешения (рис. 19).

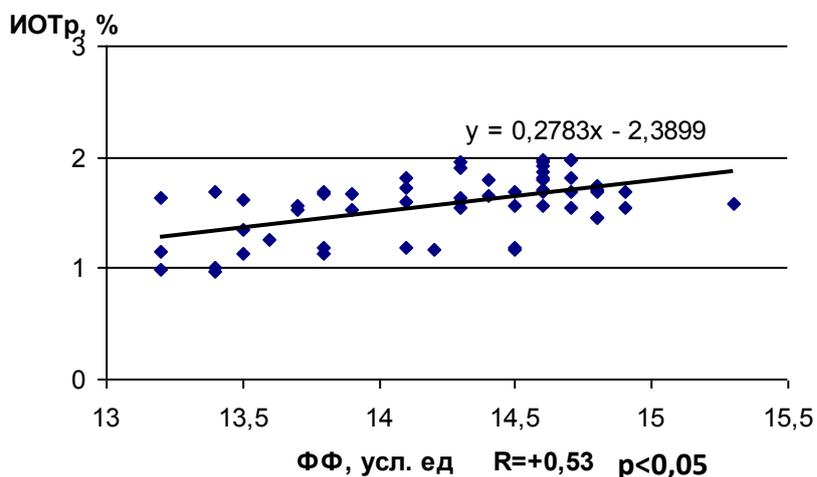


Рис. 19. Зависимость ФФ тромбоцитов и ИОТр площади у матерей с ТГО в 1 сутки после родов.

Положительные внутригрупповые взаимосвязи отмечаются также в отношении ПТИ и агрегационной активности тромбоцитов с АДФ ($R=+0,81$) и ристомидином ($R=+0,79$) (рис. 20, 21).

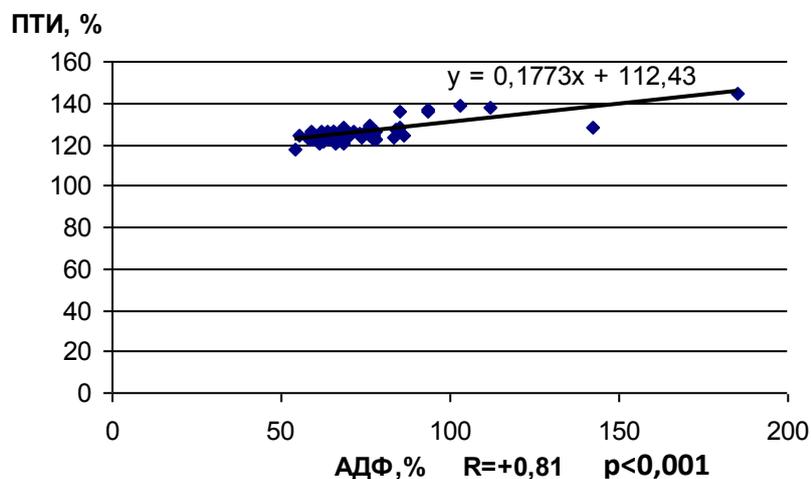


Рис. 20. Зависимость показателя агрегации с АДФ и ПТИ у матерей с ТГО в 1 сутки после родов.

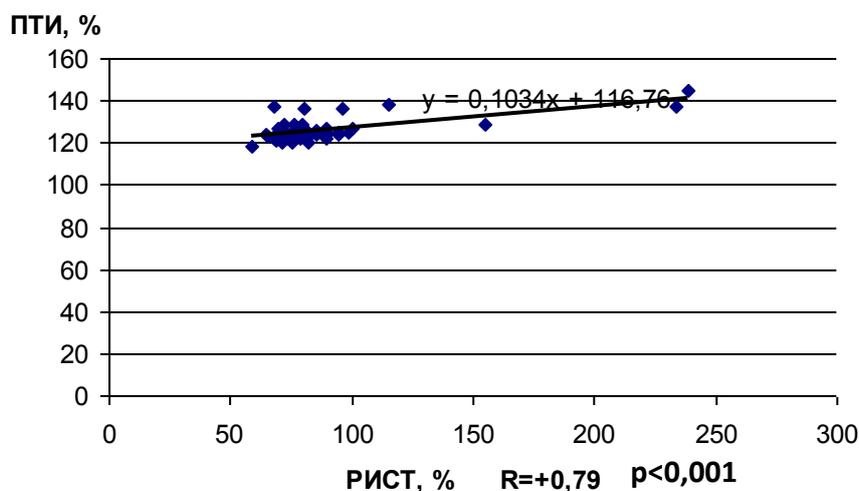


Рис. 21. Зависимость показателя агрегации с ристоцетином и ПТИ у матерей с ТГО в 1 сутки после родов.

При проведении корреляционного анализа нами установлены межгрупповые взаимосвязи гемостазиологических показателей гуморального и клеточного звена у матерей с ТГО и их новорожденных детей. Так, в первые, сутки после родов выявляется отрицательная взаимосвязь между АЧТВ матерей и оптическими (ИОТр $R=-0,49$), геометрическими (ФФ

тромбоцитов, $R=-0,57$) показателями тромбоцитов новорожденных (рис. 22, 23).

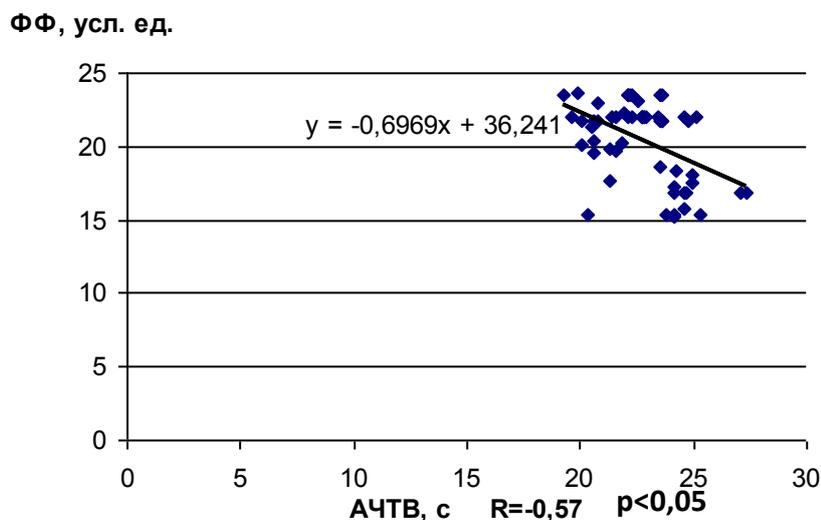


Рис. 22. Зависимость показателя АЧТВ в группе матерей с ТГО и фактора формы тромбоцитов у новорожденных в 1сутки после родов.

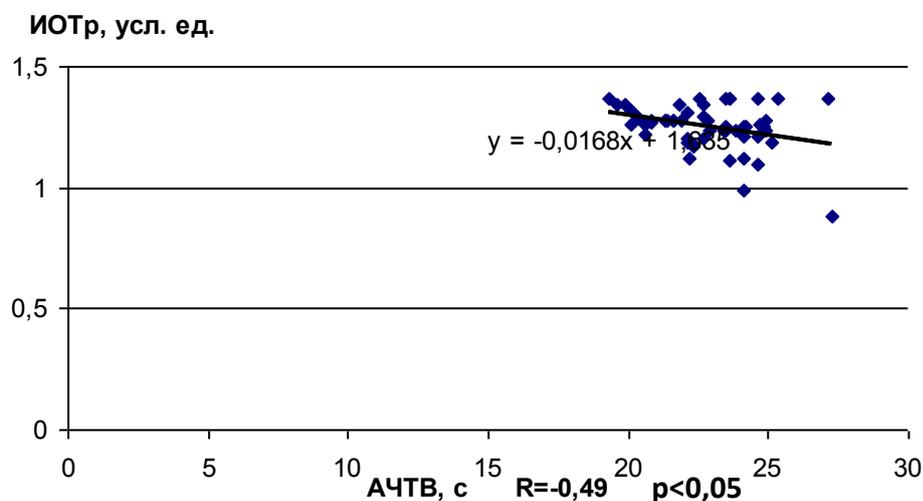


Рис. 23. Зависимость показателя АЧТВ в группе матерей с ТГО и ИОТр у их новорожденных в 1сутки после родов.

Кроме того, нами выявлены положительные межгрупповые взаимосвязи между геометрическим и оптическими показателями матерей и их новорожденных в 1 сутки после родов. Так, отмечается положительная

взаимосвязь между ФФ у матерей и площади тромбоцитов у новорожденных, а также положительная межгрупповая ИОТр у матерей и их новорожденных (рис. 24, 25).

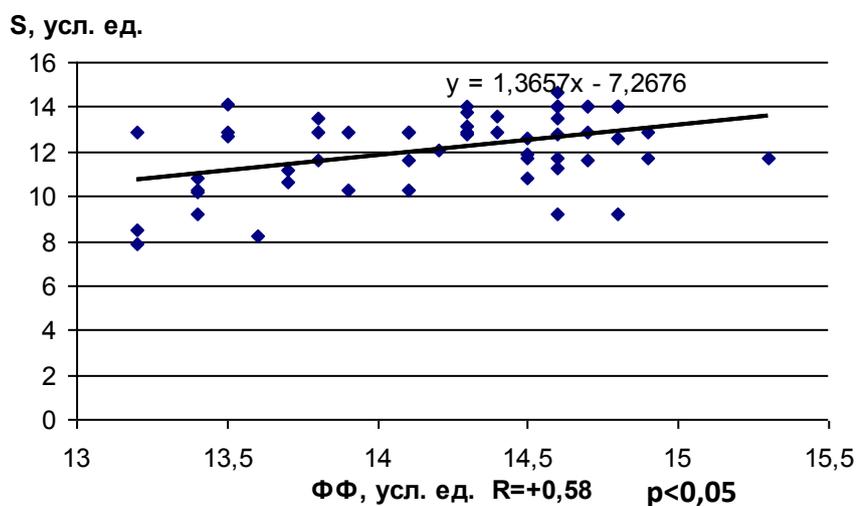


Рис. 24. Зависимость показателя фактора формы тромбоцитов в группе матерей с ТГО и площади тромбоцитов у новорожденных в 1 сутки после родов.

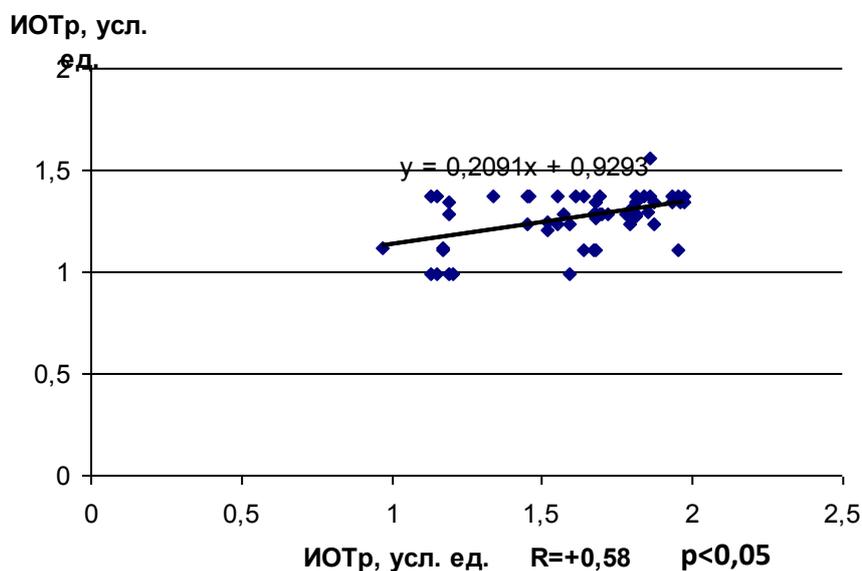


Рис. 25. Зависимость показателя ИОТр в группе матерей с ТГО и ИОТр у новорожденных в 1 сутки после родов.

Обращает на себя внимание положительная связь между показателями агрегационной активности тромбоцитов матери с АДФ и

ристомецином и функциональной активности тромбоцитов новорожденных с аналогичными индукторами (рис. 26, 27).

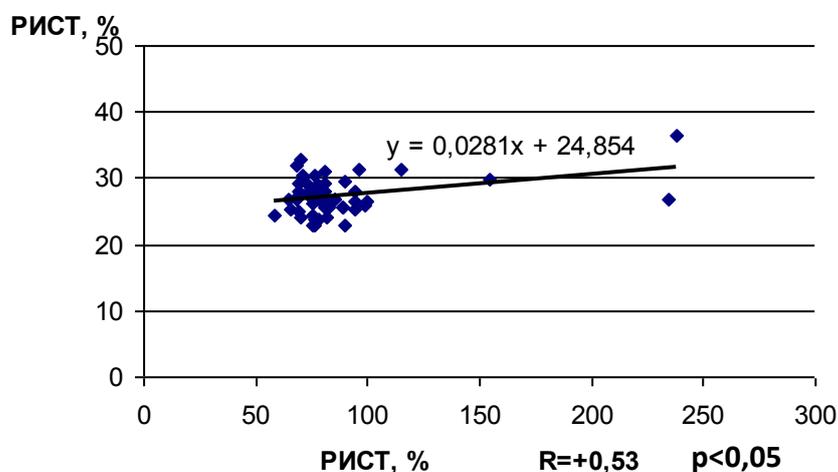


Рис. 26. Зависимость показателя агрегации тромбоцитов с ристоцетином в группе матерей с ТГО и агрегации с ристоцетином у новорожденных в 1сутки после родов.

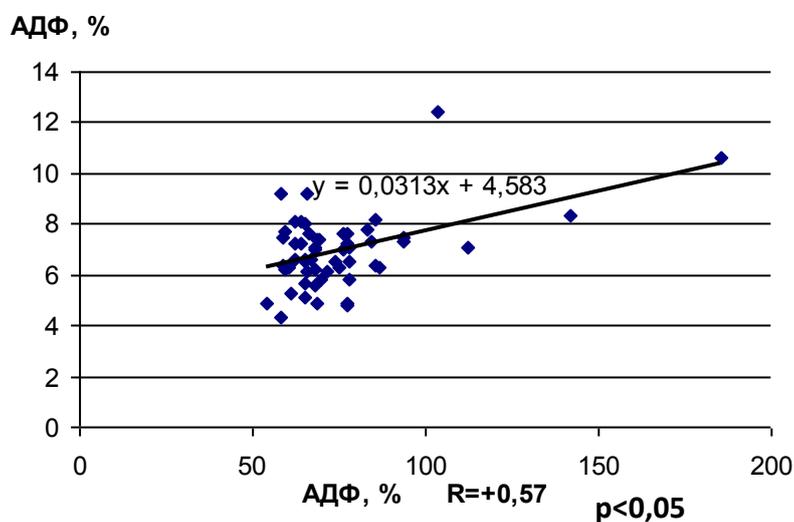


Рис. 27. Зависимость показателя агрегации тромбоцитов с АДФ в группе матерей с ТГО и агрегации с АДФ у новорожденных в 1сутки после родов.

Установлено, что активация внешнего пути образования протромбиназы у матерей (ПТИ) положительно коррелирует с повышением агрегационной активности тромбоцитов с АДФ ($R=+0,61$) (рис. 28).

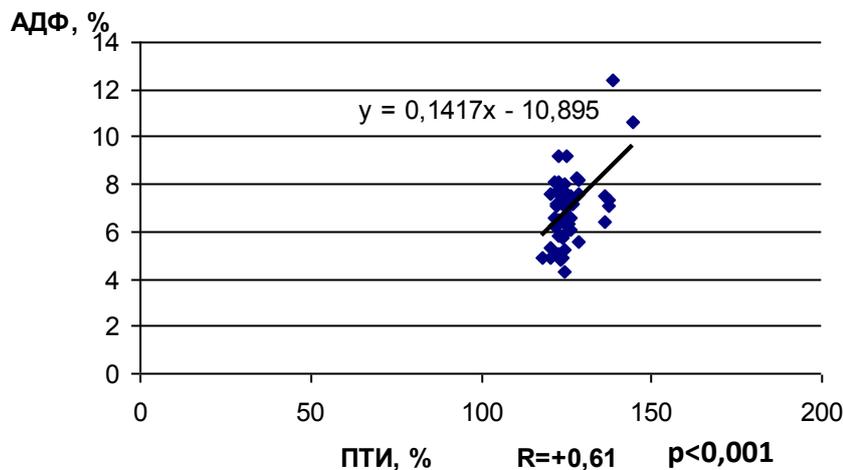
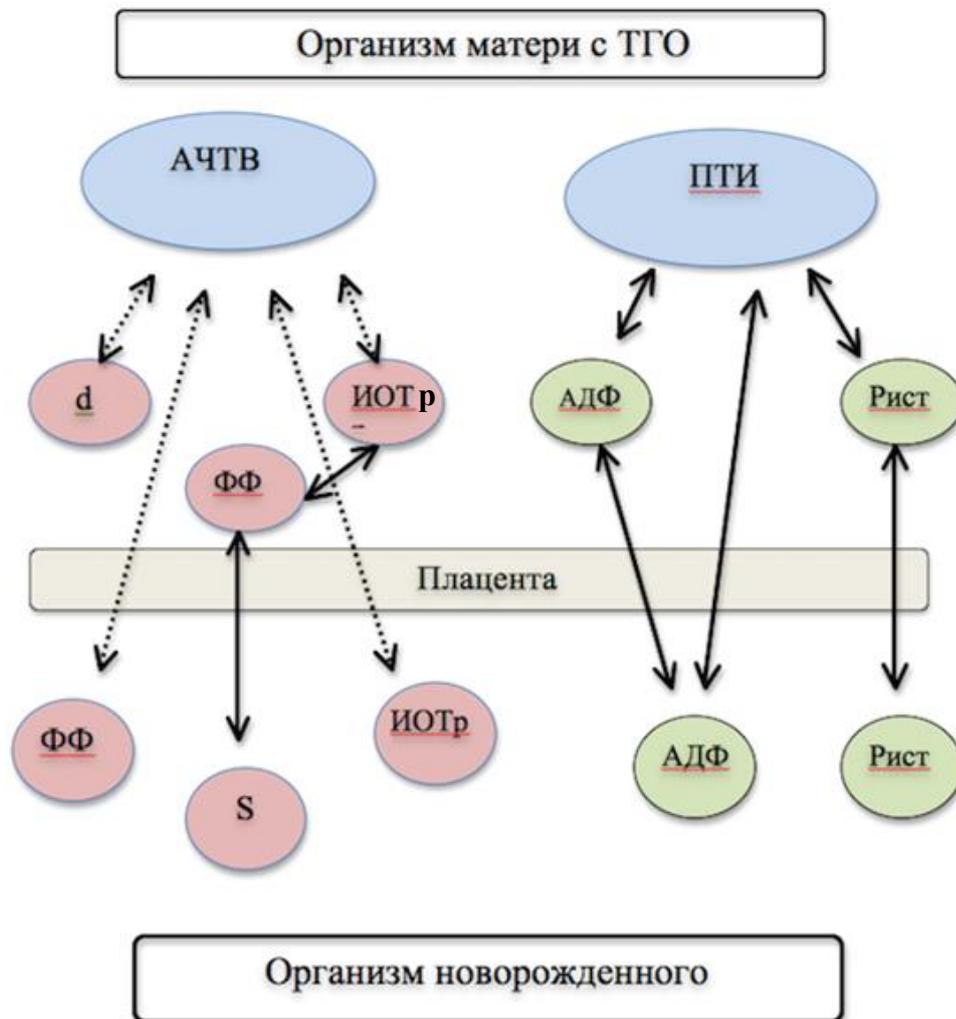


Рис. 28. Зависимость показателя ПТИ в группе матерей с ТГО и агрегации с АДФ у новорожденных в 1сутки после родов.

Таким образом, многомерные взаимосвязи показателей гуморального и клеточного звеньев гемостаза у матерей и их новорожденных детей в 1 сутки после родов представлены на рисунке 29.

С течением беременности, а в особенности к концу III триместра физиологически протекающей беременности происходит активация системы гемостаза, направленная на предотвращение значительной кровопотери в родах. У женщин с ТГО вследствие местного повышения свертывающего потенциала крови развиваются патологические изменения сосудов маточно-плацентарно-плодового бассейна, снижаются компенсаторно-приспособительные реакции в системе «мать-плацента-плод», поражается плацентарный барьер, что приводит к нарушению его проницаемости. Вышеуказанные патогенетические механизмы, стартующие в организме матери, приводят к изменению морфофункциональных и количественных показателей тромбоцитов их новорожденных детей.



-----обратная связь

_____ прямая связь

Рис. 29. Многомерные взаимосвязи показателей гуморального и клеточного звеньев гемостаза у матерей и их новорожденных детей в 1 сутки после родов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время тромбо-геморрагические нарушения являются частым осложнением в акушерской и неонатальной практике. Общеизвестно, что в норме система гемостаза находится в состоянии равновесия, обеспечиваемого слабой активацией коагуляционного каскада и противостоящей ей активностью естественной антикоагулянтной и фибринолитической систем, что предотвращает развитие спонтанных тромбозов (Аляутдина О.С., 1998; Макацария А.Д., 2012; Сидельникова В.М., 2005). Начиная с первого триместра беременности возникает физиологическая гиперкоагуляция, достигающая своего пика в период подготовки организма женщины к родам (Кулаков В.И. и соавт., 2000). Беременность является состоянием, которое можно назвать «экзаменом» на наличие скрытой приобретенной или генетической тромбофилии, поскольку она сама сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует скрытой тромбофилии не только в форме и тромбозов и тромбофилии, но и типично акушерских осложнений (Макацария А.Д. и соавт., 2010).

В этой связи наиболее интересным, на наш взгляд, являлось изучение основных показателей гуморального и клеточного звеньев гемостаза для расширения представлений о механизмах, лежащих в основе развития ТГО.

Согласно поставленным задачам, нами проведено комплексное многоэтапное исследование гемостазиологических показателей у новорожденных и их матерей в норме и при ТГО беременности.

На первом этапе исследования нами обследованы здоровые небеременные женщины и женщины с физиологическим течением беременности. Анализ полученных данных позволил выявить достоверное изменение всех показателей плазменного звена гемостаза в группе здоровых беременных женщин по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля. Так, укорочение показателей АЧТВ на 29% в группе здоровых беременных женщин свидетельствует об активации внутреннего механизма образования протромбиназы. Параллельно с активацией внутреннего пути

образования протромбиназы отмечается стимуляция внешнего механизма свертывания крови в группе женщин с физиологической беременностью, что находит свое отражение в укорочении ПВ и укорочении ПТИ.

Полученные данные у здоровых беременных женщин иллюстрируют адаптационное увеличение свертывающего потенциала плазменного звена гемостаза при физиологической беременности, что сочетается с данными литературы (Лифенко Р.А., 2009).

В результате исследования показателей тромбоцитов с помощью АГА отмечается достоверное увеличение количества тромбоцитов (PLT) и ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) в группе здоровых беременных женщин ($247,93 \times 10^9/\text{л}$ и 17,23%) в сравнении с небеременными женщинами 1 группы ($233,43 \times 10^9/\text{л}$ и 14,62% соответственно).

Данные, полученные с помощью компьютерной цитоморфометрии свидетельствуют об увеличении в крови беременных женщин доли молодых и функционально активных форм кровяных пластинок. Так, ИОТр в группе беременных женщин составляет 0,832 у.е., а у небеременных женщин репродуктивного возраста 0,784 у.е. Средний объем, площадь клетки, а так же фактор формы у беременных женщин так же имеет тенденцию к увеличению.

Повышение функциональной активности тромбоцитов в группе беременных женщин подтверждается достоверно высокими значениями агрегации с АДФ, коллагеном и ристомицином по сравнению с группой контроля.

Проведенный анализ показателей гемостаза обследованных женщин свидетельствуют, что при физиологической беременности результативность адаптационных реакций системы гемостаза заключается в формировании состояния физиологической гиперкоагуляции.

Очень важно дифференцировать физиологическую гиперкоагуляцию и патологическую активацию системы гемостаза. Необходимо отличать адаптивные изменения в тромбоцитарном и коагуляционном звеньях

гемостаза от тромбофилических состояний, вызванных недостаточностью адаптационных возможностей организма с дальнейшим риском механизмов развития ТГО беременности и родов.

В связи с вышеуказанным, следующим этапом комплексного исследования явилось изучение особенностей плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у беременных с ТГО. Проведенный сравнительный анализ данных показателей плазменного гемостаза у женщин с клиническими проявлениями тромбофилии выявил достоверное укорочение ПВ и увеличение ПТИ ($p < 0,001$) на всех этапах обследования в сравнении со здоровыми беременными. До родов в III триместре беременности у женщин с тромбофилией показатель ПВ укорочен на 16 %, а ПТИ - выше на 9,6 % по отношению к показателям здоровых женщин. В первый день после родов эти показатели отличались на 16 и 18% соответственно, а на пятые сутки ПВ укорочено на 18 %, а ПТИ - выше на 14 %, . Изменения значения показателей ПВ и ПТИ свидетельствуют об увеличении активности факторов внешнего пути коагуляции.

В нашем исследовании показатели АЧТВ и АВР в группах беременных женщин не выходили за референсные пределы. Тем не менее у женщин с патологическими изменениями показателей гемостаза отмечается их достоверное укорочение ($p < 0,001$), что свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге и рассматривается как фактор риска развития тромбозов. Укорочение показателя АВР свидетельствует об активации плазменных и тромбоцитарных факторов свертывания крови. К пятому дню после родов эти показатели незначительно удлинялись, но не достигали таких значений, как в группе женщин без патологии гемостаза.

У женщин с физиологическим течением беременности PLT достоверно повышается в 1 сутки после родов до $276,73 \times 10^9$ /л по сравнению с дородовым периодом. У беременных с ТГО выявлено достоверное повышение PLT до $308,86 \times 10^9$ /л, MPV до 10,99 фл и PDW до 18,02% в 1

сутки после родов по сравнению с дородовым периодом и 5 сутками после родоразрешения.

При динамическом изучении показателей тромбоцитов беременных женщин в норме и при ТГО прослеживается тенденция к повышению всех показателей в 1 сутки. «Пик первого дня» (Шаталова Г.Ю., 2011) наиболее ярко выражен в группе женщин с патологическими изменениями в системе гемостаза.

Активация тромбоцитарного звена гемостаза в группе здоровых женщин в родах проявляется достоверным увеличением средней площади ($2,57 \text{ мкм}^2$ и $3,84 \text{ мкм}^2$) и диаметра клетки ($1,87 \text{ мкм}$ и $2,17 \text{ мкм}$), фактора формы ($11,69 \text{ у.е.}$ и $12,96 \text{ у.е.}$), доли синего цвета в препарате ($0,30 \text{ у.е.}$ и $0,34 \text{ у.е.}$), а так же индекса омоложения тромбоцитов ($0,83 \text{ у.е.}$ и $0,99 \text{ у.е.}$) в 1 сутки после родов по сравнению с данными показателями в III триместре беременности.

В группе беременных женщин с ТГО обращает на себя внимание максимальное значение геометрических и цветояркостных характеристик тромбоцитов в 1 сутки после родов, которые не снижаются к 5 суткам после родов. Вышеуказанные особенности свидетельствуют о повышении в крови доли крупных и активных форм тромбоцитов на фоне активации тромбоцитопоэза у женщин с ТГО после родов.

Межгрупповой анализ морфометрических показателей установил, что у женщин с ТГО выявляются достоверно более высокие показатели геометрических и оптических показателей тромбоцитов в дородовом периоде, в 1 сутки и 5 сутки после родов ($p < 0,001$) по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью.

Изменение морфологии тромбоцитов послужило поводом для выявления функциональных свойств кровяных пластинок. Агрегационная способность тромбоцитов с АДФ, коллагеном и ристомицином в группе женщин без патологических изменений гемостаза принимает достоверно высокое значение ($61,03\%$, $54,05\%$ и $69,33\%$) в 1 сутки после родов по

сравнению с дородовым периодом и 5 сутками после родоразрешения. В группе женщин с ТГО прослеживается аналогичная тенденция максимальной функциональной активности тромбоцитов в 1 сутки после родоразрешения. Агрегация с АДФ увеличивается с 69,52% в дородовом периоде до 76,18% в 5 сутки после родов, с индуктором коллагеном с 63,89% до 69,66%, а с ристомицином с 82,63% до 88,82%. Межгрупповое сравнение функциональной активности тромбоцитов в группах женщин выявило достоверное повышение агрегации со всеми индукторами в течении всего изучаемого периода в группе женщин с патологическими изменениями системы гемостаза.

В соответствии с поставленными в нашем исследовании задачами было проведено комплексное изучение показателей тромбоцитарного звена гемостаза новорожденных от здоровых матерей и матерей с патологическими изменениями свертывающей системы крови в динамике раннего неонатального периода.

Изучение показателей новорожденных, полученных с использованием АГА демонстрирует максимальное повышение показателей в 1 сутки после родов с дальнейшей тенденцией к снижению. Однако, у детей, рожденных от матерей с ТГО, данная особенность выражена наиболее ярко: PLT, MPW и PDW у них достоверно выше на всех этапах обследования в раннем неонатальном периоде по сравнению с детьми, рожденными от матерей с физиологическим течением беременности.

Динамика изменений геометрических и оптических показателей тромбоцитов у детей, рожденных от матерей с ТГО, и новорожденных, рожденных от матерей с физиологическим течением беременности, имеет однонаправленный характер. Так, у новорожденных от женщин без патологических изменений свертывающей системы выявлены высокие геометрические показатели (средняя площадь и диаметр клетки) в 1 сутки раннего неонатального периода по сравнению с 5 сутками после родов. Так же при этом отмечается достоверно увеличенный в 1 сутки фактор формы,

что указывает на повышенную способность телят Биццоцери к образованию псевдоподий.

При анализе оптических характеристик тромбоцитов здоровых новорожденных обращает на себя внимание максимальное значение ИОТр и доли синего цвета в препарате в 1 сутки после рождения по сравнению с 5 сутками. Вышеуказанные различия носят достоверный характер и указывают на более высокое содержание молодых и активных форм кровяных пластинок в вышеуказанный период.

В группе новорожденных от матерей с ТГО оптические и геометрические параметры тромбоцитов имеют тенденцию к увеличению в 1 сутки после рождения и снижаются к 5 дню. Достоверное повышение среднего диаметра на 23%, средней площади на 47%, а фактора формы на 20% в 1 сутки раннего неонатального периода по сравнению с 5 сутками имеет достоверный характер. Нами установлены достоверные различия при сравнении оптических параметров тромбоцитов в неонатальном периоде в группе новорожденных от женщин с ТГО. При этом отмечается достоверное увеличение всех оптических характеристик тромбоцитов в 1 сутки после родов.

При рассмотрении межгрупповых отличий морфометрических показателей тромбоцитов у здоровых новорожденных и детей, рожденных от матерей с клиническими проявлениями тромбофилии обращает на себя внимание достоверное повышение всех геометрических и оптических характеристик тромбоцитарного звена гемостаза у детей, рожденных от матерей с ТГО по сравнению со здоровыми новорожденными во все изучаемые периоды после рождения.

В отношении изменения функциональной активности тромбоцитов следует отметить тенденцию к увеличению показателей со всеми индукторами к 5 суткам у новорожденных обеих групп, причем у детей от матерей с ТГО эти показатели выше во все изучаемые периоды.

В результате изучения влияния состояния гемостаза матери на количественные, морфометрические и функциональные показатели тромбоцитов новорожденных нами выявлены некоторые закономерности. Обращает на себя внимание значительное повышение в 1 сутки после родов значений геометрических показателей тромбоцитов, таких как средний диаметр, площадь и фактор формы тромбоцитов у новорожденных с ТГО против данных их матерей по сравнению с группами без патологии гемостаза. К 5 суткам разница показателей в парах мать-новорожденный в норме и при ТГО нивелируется, однако, в парах с ТГО различия выражены интенсивнее, чем в парах без патологии гемостаза. Различия в функциональных показателях тромбоцитов отмечаются на 5 сутки с индуктором коллагеном в парах с патологией гемостаза по сравнению с нормой.

Согласно поставленным в исследовании задачам, для выделения наиболее диагностически значимых признаков и предварительного суждения о вероятности нарушений адаптационно-приспособительных механизмов в организме и риска последующего развития ТГО у новорожденных и их матерей проводили анализ полученных в результате комплексного обследования данных с использованием последовательного анализа Вальда.

Наиболее диагностически значимыми признаками риска развития ТГО у матерей в родах является сочетание признаков, таких как $ИОТр > 1,10$ у.е., доля синего цвета $> 0,369$ у.е. и фактор формы $> 14,0$ у.е., свидетельствующие о появлении молодых и активных форм клеток, которые имеют самые высокие прогностические коэффициенты Кульбака. Так же высокую значимость в механизме развития ТГО имеет увеличение показателя агрегации с ристомицином $> 70\%$.

Наиболее значимыми признаками для выявления риска развития ТГО у новорожденных является сочетание признаков, таких как площадь тромбоцитов $> 4,8$ $\mu\text{м}^2$, диаметр клетки $> 2,85$ $\mu\text{м}$, а так же агрегация с АДФ $> 6\%$, свидетельствующие о повышении в их крови доли крупных,

функционально активных тромбоцитов, усиление степени изрезанности, ведущее к повышению их реактивности. Так же высокую значимость в механизме развития ТГО у новорожденных имеет увеличение ИОТр $>0,783$, что указывает на усиление тромбоцитопоза.

С учетом поставленных задач в нашем исследовании нами рассмотрены многомерные взаимосвязи функционирования системы мать-плацента-плод. Нами проведен корреляционный анализ основных гемостазиологических показателей матери и новорожденных при ТГО.

Среди установленных внутригрупповых корреляционных показателей в группе матерей с ТГО наиболее значимыми оказались связи между показателями плазменного гемостаза, морфометрическими и агрегационными показателями тромбоцитов. Установлена обратная взаимосвязь ($R=-0,58$ и $R=-0,64$) между показателем АЧТВ и геометрическими (фактором формы тромбоцитов) и оптическими (ИОТр) характеристиками тромбоцитов у матерей с патологией гемостаза. Кроме того, при проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь ($R=+0,53$) между ИОТр и фактором формы тромбоцитов у матерей с ТГО в 1 сутки после родоразрешения. Положительные внутригрупповые взаимосвязи отмечаются также в отношении ПТИ и агрегационной активности тромбоцитов с АДФ ($R=+0,81$) и ристомицином ($R=+0,79$).

При проведении корреляционного анализа нами установлены межгрупповые взаимосвязи гемостазиологических показателей гуморального и клеточного звена у матерей с ТГО и их новорожденных детей. Так, в первые, сутки после родов выявляется отрицательная взаимосвязь между АЧТВ матерей с патологическими изменениями свертывающей системы и оптическими (ИОТр, $R=-0,49$), геометрическими (фактор формы тромбоцитов, $R=-0,57$) показателями тромбоцитов их новорожденных. Кроме того, выявлены положительные межгрупповые взаимосвязи между геометрическим и оптическими показателями матерей с ТГО и их

новорожденных в 1 сутки после родов. Так, отмечается положительная взаимосвязь между фактором формы тромбоцитов у матерей и площадью тромбоцитов у новорожденных, а также положительная межгрупповая связь ИОТр у матерей и их новорожденных. Обращает на себя внимание положительная связь между показателями агрегационной активности тромбоцитов матерей с патологией гемостаза с АДФ и ристомицином и функциональной активностью тромбоцитов их новорожденных с аналогичными индукторами. Установлено, что активация внешнего пути образования протромбиназы у матерей (ПТИ) положительно коррелирует с повышением агрегационной активности тромбоцитов с АДФ ($R=+0,61$). Вышеуказанные патогенетические механизмы, стартующие в организме матери приводят к изменению морфофункциональных показателей тромбоцитов их новорожденных детей.

Таким образом, результаты проведенного нами комплексного исследования, убедительно демонстрируют влияние изменения морфофункциональных показателей гемостаза матерей с ТГО беременности и родов на количественные, морфометрические и функциональные показатели тромбоцитов их новорожденных, что наиболее выражено в 1 сутки после родов. Дети, рожденные от женщин с ТГО являются группой риска развития разнонаправленных осложнений со стороны свертывающей системы крови вследствие активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и снижения адаптационно-приспособительных механизмов в раннем неонатальном периоде.

ВЫВОДЫ

1. У здоровых беременных женщин в последнем триместре беременности выявлены признаки физиологической гиперкоагуляции, при которой регистрируется увеличение количества функционально активных тромбоцитов с повышенной агрегационной способностью с индукторами АДФ, коллагеном и ристомицином, достоверным увеличением индекса «омоложения» тромбоцитов на фоне активации внешнего и внутреннего механизмов свертывания крови по сравнению со здоровыми небеременными женщинами.
2. У беременных женщин с тромбо-геморрагическими осложнениями наблюдается выраженная активация системы гемостаза, проявляющаяся стимуляцией механизмов свертывания по внешнему и внутреннему пути, увеличением количественных, функциональных и морфометрических показателей тромбоцитов, что наиболее выражено в 1 сутки после родов и к 5 суткам показатели не возвращаются к нормальным значениям.
3. Новорожденные от матерей с тромбо-геморрагическими осложнениями по сравнению с новорожденными от матерей без патологии системы гемостаза в 1 сутки после родов имеют достоверно повышенные показатели агрегации тромбоцитов с индукторами АДФ, коллагеном и ристомицином, увеличение количества тромбоцитов, а так же их площади, фактора формы и индекса «омоложения» тромбоцитов, не нормализующиеся к 5 суткам.
4. У детей, рожденных от матерей с беременностью, протекавшей с тромбо-геморрагическими осложнениями, в ранний неонатальный период отмечается более выраженная интенсивность тромбоцитопоза и повышенная функциональная активность тромбоцитов, чем у новорожденных от матерей с физиологической беременностью.
5. Наибольшую прогностическую значимость для выявления риска развития механизмов тромбо-геморрагических осложнений у беременной имеет сочетание повышенных показателей индекса «омоложения»

тромбоцитов, фактора формы, количества тромбоцитов и агрегации с ристомицином, а у новорожденного увеличение площади и диаметра тромбоцитов, индекса «омоложения» тромбоцитов, а также агрегации с АДФ.

б. Наличие тромбо-геморрагических осложнений у матерей влияет на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз новорожденных, что подтверждается значимыми корреляционными связями между показателями гемостаза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббаси Х. Значение дородового выявления различных форм патологических изменений в системе гемостаза для предупреждения тромбоэмболических осложнений в акушерской практике: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 22 с.
2. Авдеева М.В. Щеглова Л.В. Особенности нейрогуморальной регуляции системы кровообращения при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. 2007. № 4. С. 3-5.
3. Айламазян Э.К. Основные проблемы и прикладное значение экологической репродуктологии // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. № 1 (54). С. 7-13.
4. Аляутдина О.С. Клиническое значение оценки адаптивных изменений системы гемостаза при беременности, родах и послеродовом периоде: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998. 24 с.
5. Андреев Е.М., Кваша Е.А., Харьковская Т.Л. Смертность и продолжительность жизни // В кн.: Население России 2010-2011. Восемнадцатый-девятнадцатый ежегодный демографический доклад / Отв. ред.: А.Г. Вишневский. М.: Издательский дом НИУ ВШЭ, 2013. С. 385-443.
6. Андрушко И.А. Тромбопластемия – инициатор непрерывной гемокоагуляции в организме и синдром внутрисосудистого свертывания крови // Казанский медицинский журнал. 1994. № 3. С. 185-188.
7. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М., 1975. 447 с.
8. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональных систем. М.: Наука, 1980. 197 с.
9. Баешко А.А. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии: эпидемиология, этиопатогенез, профилактика. Москва: Триада-Х, 2000. 136 с.

10. Баркаган З.С. Клинико-лабораторная диагностика претромбоза и тромботических состояний. СПб., 1991. 315 с.
11. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 1999. 217 с.
12. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Медицина, 2001. 48 с.
13. Батайкина В.В. Роль легких в регуляции гемостаза при нормальном и осложненном течении беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2000. 16 с.
14. Бауэр К.А. Лечение и предотвращение тромбоэмболических эпизодов у больных с наследственными тромбофилиями // Вестник РАМН. 1997. № 1. С. 32-37.
15. Бессонова М.А. Буслаева Г.Н., Никушкин Е.В. и др. Изменения в системе гемостаза у плодов с гемолитической болезнью // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008. № 1 (87). С. 17-21.
16. Бегум Л. Клиническое значение ингибиторов свертывания крови при физиологическом и осложненном течении беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1999. 22 с.
17. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движения и физиологии активности. М., 1966. 270 с.
18. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // Практическая медицина. 2012. № 5 (60). С. 22-29.
19. Бондарь Т.П., Первушин Ю.В., Марченко Л.А. и др. Методы исследования и клинико-диагностическое значение изучения тромбоцитов // Методические рекомендации. Ставрополь. 2004. 88 с.
20. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю., Шаталова Г.Ю. Влияние лекарственных препаратов на состояние тромбоцитарного гемостаза у лабораторных животных // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. № 4 (24). С. 24-33.

21. Бобырева Л.Е. Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и диабетические ангиопатии // Проблемы эндокринологии. 1996. № 6. С. 14-20.
22. Борщ В.М., Киселевский Ю.М., Костоусов В.В. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты // Медицинские новости, 1998. № 10. С. 19-23.
23. Бриллиант М.Д. Эритроциты. Руководство по гематологии. В 2 т. / М. 1985. Т. 1. С. 115-122.
24. Бундало Н.Л., Россиев Д.А. Определение клинических особенностей хронического посттравматического стрессового расстройства методом нейросетевого моделирования и статистического анализа // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 1. С. 54-58.
25. Бышевский А.Ш., Плякова В.А., Рудзевич А.Ю. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной гипертензией и преэклампсией // Тромбоз, гемостаз и реология. 2010. № 4. С. 13-30.
26. Вашкинель В.К., Петров М.Н. Ультраструктура и функция тромбоцитов человека. Ленинград: Наука, 1982. 88 с.
27. Володин, Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины // Педиатрия. 2003. №3. С. 56-60.
28. Воронина Е.Н., Филиппенко М.Л., Сергеевичев Д.С., Пикалов И.В. Мембранные рецепторы тромбоцитов // Вестник ВОГиС. 2006. № 3 (10). С. 553-564.
29. Гармашева Н.Л. Плацентарное кровообращение. М.: Медицина, 1967. 117с.
30. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Патофизиологические основы охраны внутриутробного развития человека. Л.: Медицина, 1985. 159 с.
31. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 296 с.

32. Дементьева И.И., Черная М.А., Морозов Ю.А. Патология системы гемостаза. Изд-во: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 288 с.
33. Демоскоп. № 617-618, 3-16 ноября 2014 г. demoscope.ru/weekly/pril_rus.php.
34. Доброхотова Ю.Э., Ли А.Д., Джобава Э.М. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием беременности // Генетология. Журнал для практических врачей. 2006. №. 3 (8). С. 16-23.
35. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Москва: Триада, 2005. 227с.
36. Држевецкая И.А. Методические указания к практикуму по физиологии человека и животных. Часть 3. Статистическая обработка результатов исследований. Ставрополь: СГПИ, 1990. 27 с.
37. Дуткевич И.Г., Сухомлина Е.Н., Селиванов Е.А. Практическое руководство по клинической гемастазиологии (физиология системы гемостаза, геморрагические). Фолиант, 2014. 272 с.
38. Зазерская И.Е. определение функциональной и метаболической активности тромбоцитов при позднем токсикозе беременных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1991. 21 с.
39. Захаров В.М. Анализ стабильности индивидуального развития как метод определения оптимальных условий развития // Доклад АН СССР. 1982. № 4 (267). С. 1016-1018.
40. Золин А.Г., Силаева А.Ю. Применение нейронных сетей в медицине // Актуальные проблемы науки, экономики и образования XXI века: материалы II Международной научно-практической конференции: в 2-х ч. Ч. 2 / отв. ред. Е. Н. Шереметьева. Самара: Самарский институт (фил.) РГТЭУ, 2012. С. 264-271.
41. Золотухина И.А. Функциональная морфология эпителия ворсин плаценты в разные сроки неосложненной беременности: дисс.... канд. биолог. наук. М., 2014. 135 с.

42. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Этюды критической медицины. Акушерство глазами анестезиолога. Петрозаводск.: Изд-во Петрозаводского Университета, 1997. 397 с.
43. Ефимов В.С. Механизмы воздействия на тромбоциты основных индукторов агрегации, применяемых в диагностике различных осложнений беременности // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1996. № 1. С. 16-19.
44. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. Минск: Беларусь, 1991. 304 с.
45. Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: автореф. дисс..... доктора мед. наук. Санкт-Петербург, 2002. 48 с.
46. Иванова Т.В. Клиническое значение компьютерной морфометрии тромбоцитов при хроническом мегакариоцитарном лейкозе: автореф. дис..... канд. мед. наук. М. 2002. 27с.
47. Камышников В.С. Норма в лабораторной медицине. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 336 с.
48. Каприщенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: / под ред. А.И. Каприщенко. 3-е изд., пререраб. и доп. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 792 с.
49. Кваша Е.А. Младенческая смертность в России / Население и общество. Информационный бюллетень Центра демографии и экологии человека института народохозяйственного прогнозирования РАН. 2001. № 57.
50. Кваша Е.А., Харьковская Т.Л. Ожидаемая продолжительность жизни взрослого населения в регионах России в последнее десятилетие // Вопросы статистики. 2011. № 8. С. 26-41.
51. Киричук В.Ф. Физиология крови. Саратов: Изд-во СГУ, 2002. 102 с.
52. Козинец Г.И., Котельников В.М., Погорелов В.М. Применение компьютеров в гематологических цитологических исследованиях // Лабораторное дело. 1990. № 3. С. 21-24.

53. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А. и др. Клетки крови – современные технологии их анализа. М.: «Триада-Фарм», 2002. 534 с.
54. Козинец Г.И., Высоцкий В.В., Захаров и др. Кровь и экология. М.: Практическая медицина, 2007. 432 с.
55. Козловская Н.Л. Дисфункция тромбоцитов и исходы беременности при гестационном обострении хронического гломерулонефрита // Терапевтический архив. 1999. № 6 (71). С. 43-45.
56. Колосков А.В., Батурина О.А., Лыщев А.А., Филиппова О.И., Столица А.А., Целиков Е.В., Бессмельцев С.С. Тромботические и гемморагические риски у беременных женщин / Трансфузиология. Т.14, 2013. С 880-889.
57. Коробова Ф.В., Шмаров Д.А., Иванова Т.В., Козинец Г.И. и др. Анализ тромбоцитов периферической крови – компьютерная морфометрия // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. №7. С. 36-39.
58. Котомина Г.Л. Коагулопатии при критических состояниях в анестезиологической практике. СПб.: Издательство «СПбМАПО», 2000. 38 с.
59. Крыжановский Г.Н. Основы общей патофизиологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 253 с.
60. Кузник Б.И., Витковский Ю.А. Иммунный ответ и система гемостаза – проблемы физиологии и патологии системы гемостаза: Труды проблемной комиссии при межведомственном научном совете по гематологии и трансфузиологии РАМН. Барнаул, 2000. С. 119-127.
61. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Современные биомедицинские технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: перспективы морально-этические и правовые проблемы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002. № 6. С. 5-11.
62. Лапец А.С., Донвар Л.Н., Иоскевич Н.Н. Венозные тромбозы и эмболии в акушерской и гинекологической практике // Актуальные вопросы перинатологии: материалы науч.-практ. конференции с международным участием, посвященной 60-летию Грондненского областного клинического

- родильного дома, Гродно; редкол.; П.В. Горелик и др., 2005. С. 197-201.
63. Левашова И.И., Мареева Л.С. Проблемы кесарева сечения в современном акушерстве: Обзор // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1995. № 3 (1). С. 23-30.
64. Лелевич С.В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности. Гродно: ГрГМУ, 2010. 52 с.
65. Леонтьук, А.С. Системный подход в морфологических исследованиях / А.С. Леонтьук // Здоровоохранение Белоруссии. 1981. № 5. С. 13-15.
66. Лифенко Р.А. Морфофункциональные особенности тромбоцитов и эритроцитов в структуре гестационной адаптации системы гемостаза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 22 с.
67. Луговская С.А., Морозова, В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Лабораторная гематология. М., ЮНИМЕД-пресс, 2002
68. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. Изд-во: Литтерра, 2011. 488 с.
69. Макаров О.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений в акушерской практике // Российский медицинский журнал. 1998. № 1 . С. 28-32.
70. Макацария А.Д. Тромбофилии и беременность // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1994. № 1. С. 76-85.
71. Макацария А.Д., Мищенко А.Л. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. 1997. № 1. С. 38-41.
72. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г., и др. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. Научное издание. / Под ред. А.Д. Макацария. М.: «РУССО», 2000. 344 с.
73. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. Научное издание. М.: «РУССО», 2001. 704 с.

- 74.Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. М: Триада-Х .2002. 336 с.
- 75.Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / под ред. В.Н. Кусаиновой. М.: Триада-Х, 2003. 904 с.
- 76.Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Беймурадова С.М., Акиньшина С.В., Панфилова О.Ю., Мищенко А.Л., Передеряева С.Б., Пшеничникова Т.Б., Хирзоева Д.Х. Системные синдромы в акушерско-гинекологической медицине / под ред. А.Д. Макацария. М.: ООО Медицинское агентство, 2010. 888 с.
- 77.Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Катастрофический антифосфолипидный синдром в акушерской практике // Журн. акушерства и женских болезней. 2012. № 3. С. 7-21.
- 78.Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Долгушина Н.В., Юдаева Л.С., Хизроева Д.Х., Акиньшина С.В. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М., Триада-Х, 2013. 485 с.
- 79.Масалович А.И. От нейрона к нейрокомпьютеру // Журнал доктора Добба. 1992. № 1. С. 20-24.
- 80.Мгедлишвили Т.И. Гемореология в системе микроциркуляции: её специфика и практическое значение // Тромбоз, гемостаз и реология. 2002. № 4. С. 18-24.
- 81.Милованов А.П., Кирющенко П.А., Шмаков Р.Г. и др. Плацента – регулятор гемостаза матери. //Акушерство и гинекология. 2001. №3. С. 3-5.
- 82.Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. М.: Медицина, 1999. 448с.
83. Модина М.А. Особенности морфофункционального состояния клеточного звена гемостаза при неразвивающейся беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. 25 с.

84. Момот А.П., Сидор Н.В. О возможности участия фактора XIII в формировании склонности к тромбозам и у больных с различными видами тромбофилий // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 2. С. 45-47.
85. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики // Монография. – СПб.: ФормаТ, 2006. 208 с.
86. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай В.Б. Фармакотерапия массивных акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология. 2010. № 4. С. 3-10.
87. Момот А.П., Тараненко И.А., Трухина Д.А., Романов В.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2014. № 2 (1). С. 27-31.
88. Морган Дж.Э., Мэгид С.М. Клиническая анестезиология: книга 1-я // Пер. с англ. М. - СПб.: Издательство БИНОМ - Невский Диалект, 1998. 431 с.
89. Муратова А.Ю., Сафонова Л.Г., Бондарь Т.П. Алгоритм исследования тромбоцитарного звена гемостаза в акушерской практике // Вестник медицины, 2007. № 6. С. 109-112.
90. Мурашко А.В. Хроническая венозная недостаточность и беременность: автореф. дис. ... докт. мед. М., 2004. 48 с.
91. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Монография. М.: Литтерра; 2004. 440 с.
92. Павлов И.П. Полное собрание сочинений. М., 1951. Т. 3. Кн. 2. 439 с.
93. Пасман Н.М. Клинико-морфологическая характеристика адаптационных реакций при беременности: автореф. дисс....д-ра. мед. наук. Новосибирск, 1996. 51 с.
94. Первова Т.В. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза при неосложненной беременности // Акушерство и гинекология. 1984. № 10. С. 67-69.
95. Первушин Ю.В., Рогова С.Ш., Ковалевич Н.И., Козлов А.А., Берковский

- А.Л., Простакова Т.М. Лабораторные методы исследования системы гемостаза и диагностика нарушений системы гемостаза, Изд-во Москва, 2009. 61 с.
96. Рагимов А.А., Еременко А.А., Никифоров Ю.Л. Гематрансфузиология в реаниматологии. МИА, 2005. 784 с.
97. Раздинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. 688 с.
98. Ренина М.А., Федорова З.Д., Колычева Е.А. и др. Значение исследования системы гемостаза при беременности в профилактике акушерских кровотечений. // Акушерство и гинекология 1991. №3. С. 18-22.
99. Россиев Д.А. Самообучающиеся нейросетевые экспертные системы в медицине: теория, методология, инструментарий, внедрение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 1996. 46 с.
100. Савельева Г.М., Дживелегова Г.Д., Шалина Р.И., Фирсов Н.Н. Гемореология в акушерстве. М.: Медицина, 1986. 223 с.
101. Савельева Г.М. Достижения и перспективы перинатальной медицины // Акушерство и гинекология. 2003. № 2. С. 3-6.
102. Савченков Ю.И., Лобынцев К.С. Очерки физиологии и морфологии функциональной системы мать-плод. М.: Медицина, 1980. 255с.
103. Серов В.Н., Пасман Н.М., Бородин Ю.И., Бурухина А.Н. Гестоз – болезнь адаптации. Новосибирск, изд-во «РИПЭЛ плюс», 2001. 208 с.
104. Серов, В.Н. Сидельникова В.М., Агаджанова А.А., Тетруашвили Н.К. Плацентарная недостаточность в клинике невынашивания беременности // Российский медицинский журнал. 2003. №16 (11). С. 938-940.
105. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И. и др. Неотложные состояния в акушерстве М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 784 с.
106. Сеченов И.М. Избранные произведения. М., 1958. 413 с.
107. Сидельникова В.М., Кирюшенков П.А. Гемостаз и беременность. М.: Триада X, 2004. 208 с.

108. Сидельникова В.М. Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. М.: 2010. 534 с.
109. Сидорова И.С., Полубенцев Д.Ю. Состояние новорожденных в зависимости от пренатальных показателей фетоплацентарной системы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1995. № 4 (40). С. 14-18.
110. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. М.: Медицина, 2006. 848 с.
111. Стрижакова З.А. Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза у женщин с артериальной гипертензией: автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Уфа, 1999. 26 с.
112. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Физиология и патология эндокринной системы плода. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 144 с.
113. Суринов А.Е. Российский статистический ежегодник. 2011 г.: стат. сб. / Федерал. служба гос. статистики; ред.. М.: ИИЦ «Статистика России», 2011. 795 с.
114. Сухих Г.Т., Шувалова М.П., Фролова О.Г., Ратушняк С.С., Гребенник Т.К., Рябинкина И.Н., Долгушина Н.В. Государственная политика в области охраны здоровья матери и ребенка – долгосрочные перспективы развития // Акушерство и гинекология. 2013. № 5. С.4-9.
115. Третьякова О.С. Физиология и патология гемостаза. Часть 1. Физиологические основы гемокоагуляции // Дитячий лікар. Киев, 2010. № 3. С. 51-61.
116. Ткачев В.Н. Терапия нарушений гемостаза у женщин с угрозой спонтанного аборта с использованием экстракта шлемника байкальского. автореф. дисс. ... канд. мед наук. Томск, 1998. 23 с.
117. Ухтомский, А.А. Очерк физиологии нервной системы / А.А. Ухтомский // Собрание сочинений. – М.; Л., 1954. – Т. 4. – 232 с.
118. Фролова О.Г., Шувалова М.П., Гребенник Т.К., Долгушина Н.В. Перинатальная смертность в Российской Федерации, возможные пути ее снижения // Акушерство и гинекология, 2012. № 6. С.47-51.

119. Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. Сомнительная форма антифосфолипидного синдрома в акушерской практике // Русский медицинский журнал. 2006. С. 18-22.
120. Хирзоева Д.Х. Патогенез и профилактика разнообразных клинических проявлений антифосфолипидного синдрома в акушерской практике: автореф. дисс..... докт. мед. наук, 2014. – 45 с.
121. Червяков Н.И., Тихонов Э.Е. Применение нейронных сетей для задач прогнозирования и проблемы идентификации моделей прогнозирования на нейронных сетях // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. 2003. № 10/11. С. 25-31.
122. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. 2000. № 3. С. 84-91.
123. Шаталова Г.Ю. Оценка показателей гемостаза у потомков, рожденных от самок крыс в норме и в экспериментальных моделях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2011. 23 с.
124. Шварц Э., Трис Д. Программы, умеющие думать // Бизнес Уик. 1992. № 6. С. 15-18.
125. Шиффман Ф.Д. Патология физиологии крови // Пер. с англ. М. СПб.: Издательство БИНОМ. Невский Диалект, 2000. 446 с.
126. Шиффман Ф.Д. Патология физиологии крови. М.: Изд-во БИНОМ, 2007. – 446 с.
127. Яговкина Н.В., Хлыбова С.В., Циркин В.И. и др. Спонтанная агрегация тромбоцитов при физиологической и осложненной гестозом беременности. Нижегородский медицинский журнал. 2006. № 6. С. 116-118.
128. Якубович О.И. Мониторинг системы гемостаза в преодолении акушерских кровотечений: автореф. дисс... канд. мед. наук. Екатеринбург, 1999. С. 26.
129. Acinsete I., Vyanvah P.O. The fibrinolytic enzyme system in pregnancy // Air.Med. Sci. 1989. - Vol. 18, № 7. P. 89-93.

130. Alijotas-Reig J., Ferrer-Oliveras R., Rodrigo-Anoro M.J., Farran-Codina I., Llurba-Olivé E., Vilardell-Tarres M. et al. Anti-annexin A5 antibodies in women with spontaneous pregnancy loss. // *Med. Clin. (Barc.)*. 2010; № 134(10). P. 433- 438.
131. Altman R. Review of «Thrombosis in Clinical Practice» // *Thromb J*. 2005. № 3. P. 7.
132. Ames P.R.J., Delgado Alves J., Lopez L.R., Gentile F., Margarita A., Pizzellia L., Batuca J., Scenna G., Brancaccio V., Matsuura E. Antibodies against b2-glycoprotein I complexed with an oxidized lipoprotein relate to intima thickening of carotid arteries in primary antiphospholipid syndrome // *Clinical & Developmental Immunology*. 2006. № 13 (1). P. 1-9.
133. Andrew M.E., Paes B., Johnston M. Development of the haemostatic system in the neonate and young infant // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 1990. V. 12. P. 95-104.
134. Andrew M.E., Monagle P., deVeber G., Chan A.K.C. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns // *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2001. Jan. P. 358-374.
135. Asada N., Doi K, MacMahon H., et al. Potential usefulness of an artificial neural networks for differential diagnosis of international lung diseases: pilot study // *Radiology*. 1990. №3 (177). P. 856-860.
136. Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J., Derksen RHW, Machin S.I., Barguinero J., Outt H.H., Harris E.N., Villardell-Torres M., Hughes G.R., The «primari» anti-phospholipids syndrome: major clinical and serological features // *Medicine*. 1989. V. 68. P. 366-374.
137. Ashutosh K., Lee H., Mohan C.K. et al. Prediction criteria for successful weaning from respiratory support: statistical and connectionist analyses // *Crit. Care Med*. 1992. № 9 (20). P. 1295-1301.
138. Atamanchuk Z.M., Petrov A.A. Some problems of building and learning of neural networks while creating user's expert system // *The RNNS/IEEE*

- Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers, Rostov-on-Don, Russia, 1992, V. 2. P. 1133-1135.
139. Avigdor S., du Rouchet E., Body G. Essential thrombocythemia and pregnancy. A review of the literature // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* (Paris). 1993. № 6 (22). P.635-639.
 140. Astion M.L., Wilding P. Application of neural network to the interpretation of laboratory data in cancer diagnosis // *Clin. Chem.* 1992. V. 38. № 1. P. 34-38.
 141. Bastiaanssen E.H., Vanderschoot J., Van-Leeuwen J.L. Learning procedure in a neural control model for the urinary bladder // *Neurourol. Urodyn.* 1993. № 3 (12). P. 285-288.
 142. Bates M., Shannon, Hirsh J. Treatment of venous Thromboembolism // *Thrombosis and Haemostasis J.* 1999. № 2 (82). P. 870-878.
 143. Bates S.M. How we manage venous thromboembolism during pregnancy / S.M. Bates, J.S. Ginsberg // *Blood.* 2002. № 10 (100). P. 3470-3478.
 144. Bertina R.M. Molecular risk factor for thrombosis // *Thrombosis and Haemostasis J.* 1999. № 2 (82). P.601-610.
 145. Bertolucci E., Mariotti R., Biadi O. et al. Two different neural network models coronary artery disease classification // *Eur. Heart J.* 1993. V. 14. Abstr. Supplement XVth Congress of the European Society of Cardiology, August, 1993. (348). P. 23.
 146. Benirschke K., Kaufmann P. *Pathology of Human placenta.* - New York: Springer-Verlag, 1995. 720 p.
 147. Benirschke K., Kaufmann P. *Pathology of the human placenta (2nd ed.).* - New York: Springer-Verlag, 1990. 947 p.
 148. Bonnar J. Acute coagulation disorders in pregnancy intern // *J. of Gynecol. Obstet.* 1994. № 9 (46). P. 98-100.
 149. Bleyer W.A., Hakami N., Shepard T.H. The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant // *J. Pediatr.* 1971. V. 79. P. 838-853.

150. Brecher M.E., Monk T., Goodnough L.T. A standardized method for calculating blood loss // *Transfusion*. 1997. № 10 (37). P. 1070-1074.
151. Brenner B. Hemostatic changes in pregnancy / B. Brenner // *Thrombosis Research*. P. 2004. Vol. 114. P. 409-414.
152. Brill-Edwards P., Lee A. D-dimer testing in the diagnosis of acute venous Thromboembolism // *Thrombosis and Haemostasis J*. 1999. № 2 (82). P. 688-693.
153. Brill-Edwards P. Safety of Withholding Heparin in Pregnant Women with a History of Venous Thromboembolism // *The New England Journal of Medicine*. 2002. № 20 (343). P. 1439-1444.
154. Broze GJ Jr., Gailani D. The role of factor XI in coagulation. // *Thromb. Haemost.* 1993. Vol.70. P. 72-74.
155. Cagnoni S. Coppini G., Rucci M. et al. Neural network segmentation of magnetic resonance spin echo images of the brain // *J. Biomed. Eng.* 1993. № 5 (15). P. 355-362.
156. Cadroy Y., Grandjean H., Pichon J. et al. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1993. № 5 (100). P. 416-420.
157. Chawanya T., Aoyagi T., Nishikawa I. et al. A model for feature liking via collective oscillations in the primary visual cortex // *Biol. Cybern.* 1993. № 6 (68). P. 483-490.
158. Chen E.Y. Neural network model of amnesia // *Br. J. Psychiatry*. 1994. № 164. P. 125-126.
159. Clauss L.H., Comp P.C. The regulation of hemostasis:the protein C system // *N. Engl. J. Med.* 1986. V. 314. P. 1298-1304.
160. Copplesstone J.A. Asymptomatic thrombocytopenia developing during pregnancy (gestational thrombocytopenia) – a clinical study // *Q. J. Med.* 1992. № 8 (84). P. 593-601.
161. Curran A.J., Peacey S.R., Salen S.M. Is maternal growth hormone essential for a normal pregnancy // *Eur J Endocrinol*. 1998. № 1 (139). P. 54-58.

162. Fagher B., Ahlgren M., Astedt B. Acute massive pulmonary embolism treated with streptokinase during labor and the early puerperium // Acta. Obstet. Gynec. Scand. 1990. № 7 (69). P. 659-662.
163. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины // Пер. с англ. М.: Медиа Сфера. 1998. 325 с.
164. Franchini, M. Haemostasis and pregnancy // Thromb Haemost. 2006. № 3 (95). P. 401-413.
165. Forestier F., Daffos F., Catherine N. et al. Developmental Hematopoiesis in Normal Human Fetal Blood // Blood. 1991. № 11 (77). P. 2360-2363.
166. Fu H. C., Shann J.J. A fuzzy neural network for knowledge learning // Int. J. Neural Syst. 1994. № 1 (5). P. 13-22.
167. Fuse Y., Mukai H., Nagae T., Mochida T. Blood coagulation and fibrinolysis activities during normal pregnancy and fetal growth - study based on estimated fetal body weight // Nippon Sanca Fujinka Gakkai Zasshi. 1991. Vol. 43. № 9. P. 1201-1209.
168. Caen J., Larrieu M.J., Samama M. Methodes d'exploration et Diagnostic pratijue. Paris. 1968. P. 134.
169. Garcia A., Shankar H., Murugappan S. et al. Regulation and functional consequences of ADP receptor-mediated ERK2 activation in platelets. Biochemical. 2007. 404: P. 299-308.
170. Gelman B., Setty B.N., Chen D. et al. Impared mobilization of intra- cellular calcium in neonatal platelets // Pediatr Res. 1996. Apr. P. 692-696.
171. Geva E., Yaron Y., Lessing I.B., Yovel J., Vardoin N., Burke M., Amit A. Circulating autoimmune antibodies may be responsible for implantation failure in in vitro fertilization / Fertil. Steril. 1994. № 64 (4). P. 802-806.
172. Ginsberg J.S. Thromboembolism and pregnancy // Thrombosis and Haemostasis J. 1999. № 2 (82). P.620-626.

173. Goldberg V., Manduca A., Ewert D.L. et al. Improvement in specificity of ultrasonography for diagnosis of breast tumours by means of artificial intelligence // *Med. Phys.* 1992. № 6 (19). P. 1475-1481.
174. Granger K.A., Farquharson R G. Obstetric outcome in antiphospholipid syndrome // *Lupus*. 1997. № 6 (6). P. 509-513.
175. Doig G.S., Inman K.J., Sibbald W.J. et al. Modeling mortality in the intensive care unit: comparing the performance of a back-propagation, associative-learning neural network with multivariate logistic regression // *Proc. Annu. Sump. Comput. Appl. Med. Care*. 1993. № 7. P. 361- 365.
176. Delahynty A., Morice L., Frost B. Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia // *Physiol. Med.* 1993. № 1 (23). P. 221-227.
177. Halligan A., Bonnar J., Sheppard B., et al. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1994. № 6 (101). P. 488-492.
178. Hassan H.J., Leonardi A., Chelucci C. et al. Blood coagulation factors in human embryonic-fetal development: preferential expression of the FVII/tissue factor pathway // *Blood*. 1990. V. 76. P. 1158-1164.
179. Heilmann L. Hemorheology and hypertension in pregnancy // *Zentralbl. Gynecol.* 1994. № 3 (116). P. 138-142.
180. Hathaway W.E., Bonnar J. *Hemostatic Disorders of Pregnant Woman and Newborn Infant* // New York, NY: Elsevier Science Publishing Company. 1987. P. 57-75.
181. Herrmann M., Ruppin E., Usher M. A neural model for the dynamic activation of memory // *Biol. Cibern.* 1993. № 5 (68). P. 455-463.
182. Holmberg L., Henriksson P., Ekelund H., Astedt B. Coagulation in the human fetus // *J. Pediatr.* 1974. V. 85. P. 860-864.
183. Hudgins B., Parker P., Scott R.N. A new strategy for multifunction mioelectroc control // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1993. № 1 (40). P. 82-94.

184. Jilma-Stahlawets P., Homoncik M., Jilma B. et al. High levels of reticulated platelets and thrombopoietin characterize fetal thrombopoiesis // Br. J. Haematol. 2001. V. 112. P. 466-468.
185. Johnson S.S., Montgomery R.R., Hathaway W.E. Newborn factor VII complex: Elevated activities in term infants and alterations in electrophoretic mobility related to illness and activated coagulation // Br. J. Haematol. 1981. V. 47. P. 597-602.
186. Ichihashi H., Miyoshi T., Nagasaka K. Computed Tomography by Neuro-Fuzzy Inversion // Proceedings of 1993 International Joint Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan. 1993. V 1. P. 709-712.
187. Israels S.J., Cheang T., Roberston C. et al. Impaired signal transduction in neonatal platelets // Pediatr Res. 1999. V. 45. P. 687-691.
188. Kazmierczak S.C., Catrou P.G., Van-Lente F. Diagnosis accuracy of pancreatic enzymes evaluated by use of multivariate data analysis // Clin. Chem. 1993. № 9 (39). P. 1960-1965.
189. Katz J.A., Moake J.L., McPherson P.D. et al. Relation between human development and disappearance of unusually large von Willebrand factor multimers from plasma // Blood. 1989. V. 73. P. 1851-1858.
190. Katz S., Katz A.S., Lowe N. et al. Neural net-bootstrap hybrid methods for prediction complications patients implanted with artificial heart valves // J. Heart Valve Dis. 1994. V. 3. № 1. P. 49-52.
191. Khamashta M.A. Hughes Syndrome Antiphospholipid syndrome. London: Springer-Verlag. 2006. № 15. P. 181.
192. Kumaravel N., Kavitha V. Automatic diagnosis of neuro-muscular diseases using neural network // Biomed. Sci. Instrum. 1994. № 30. P. 245-250.
193. Lee H.-L., Suzuki S., Adachi Y. et al. Fuzzy Theory in Traditional Chinese Pulse Diagnosis // Proceedings of 1993 International Conference on Neural Networks, Nagoya, Japan, 1993. V. 1. P. 774-777.

194. Levine D.S., Parks R.W., Prueitt P.S. Methodological and theoretical issues in neural network models of frontal cognitive functions // *Int. J. Neurosci.* 1993. № 3-4 (72). P. 209-233.
195. Maclin P.S. Dempresy J. Using an artificial neural network to diagnose hepatic masses // *J. Ned. Syst.* 1992. № 5 (16). P. 215-225.
196. Manco-Johnson M.J., Marlar R.A., Jacobson L.J. et al. Severe protein C deficiency in newborn infants // *J. Pediatr.* 1988. V. 113. P. 359-363.
197. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Jacobson L.J. et al. Severe neonatal protein C deficiency: prevalence and thrombotic risk // *J. Pediatr.* 1991. V. 119. P. 793-798.
198. Manco-Johnson M.J. Development of hemostasis in the fetus. // *Thromb. Res.* 2005. V. 115. Suppl. 1. P. 55-63.
199. Masic N., Pfurtscheller G. Neural network based classification of single-trial EEG data // *Artif. Intell. Mad.* 1993. № 6 (5). P. 503-513.
200. Mazurier C., Daffos F., Forestier F. Electrophoretic and functional characteristics of the von Willebrand factor in human fetal plasma // *Br. J. Haematol.* 1992. V. 81. P. 263-270.
201. Menashi S., Arousseau M.H., Gozin D. et al. High levels of circulating thrombomoduline in human foetuses and children // *Thromb. Haemost.* 1999. V. 81. P. 906-909.
202. Nardi M., Karpatkin M. Prothrombin and protein C in early childhood: normal adult levels are not achieved until the fourth year of life // *J. Pediatr.* 1986. V. 109. P. 843-845.
203. Neerhof, M.G. The fetal response to chronic placental insufficiency Text. / M.G. Neerhof, L.G. Thaete // *Semin Perinatol.* 2008. № 3 (32). P. 201-205.
204. Neri J., Piccinini F., Marietta M- et al. Platelet responsiveness to u-arginine in hypertensive disorders of pregnancy // *H Hypertens. Pregnancy.* 2000. 19. №3 (19). P. 323-330.

205. Niida K., Ejiri K., Suga K. et al. Effect of intracellular free calcium mobilization on aggregation of umbilical cord blood platelets // *Acta. Med. Okayama*. 1996. V. 50. P. 47-52.
206. Okamoto Y., Nakano H., Yoshikawa M et al. Study on decision support system for the interpretation of laboratory data by an artificial neural network // *Rinsho. Biory*. 1994. V.42. №. 2. P. 195-199.
207. O’Riordan M.N., Higgins J.R. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003. № 3 (17). P. 385-396.
208. Permpikul P, Rao LV, Rapaport SI. Functional and binding studies of the roles of prothrombin and beta 2-glycoprotein I in the expression of lupus anticoagulant activity // *Blood*. 1994. 83: P. 2878–2892.
209. Quick, A.J. Hemorrhagic disease and thromboses / A. J. Quick // Philadelphia, 1966. 236 p.
210. Rand J.H., Wu X.X., Quinn A.S., Taatjes D.J. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis // *Lupus*. 2010. 19. № 4. P 460-469.
211. Reinbnerger G., Weiss G., Wermer-Felmayer G. et al. Neural networks as a tool for utilizing laboratory information: comparison with linear discriminant analysis and with classification and regression trees // *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*. 1991. V. 88. № 24. P. 11426-11430.
212. Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G. et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus // *Blood*. 1996. V. 88. № 3. P. 900-906.
213. Sanchez J., Velasco F., Alvarez R. et al. Aortic thrombosis in a neonate with hereditary antithrombin III deficiency: successful outcome with thrombolytic and replacement treatment // *Acta Paediatr*. 1996. V. 85. P. 245-247.
214. Sater M.S., Finan R.R., Mustafa F.E., Al-Khateeb G.M., Almawi W.Y. Anti-annexin V IgM and IgG autoantibodies and the risk of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *J. Reprod. Immunol*. 2011. №1 (89). P. 78-83.
215. Sheppard B.L., Bonnar I. Uteroplacental hemostasis in intrauterine fetal

- growth retardation // Seminar in thrombosis and hemostasis. 1999. Vol.25. № 5. P. 443-446.
216. Stefanuk V.L. Expert systems and its applications // The lectures of Union 's workshop on the main problems of artificial intelligence and intellectual systems. Part 2. Minsk, 1990. P 36-55.
217. Van Leeuwen J.L. Neural network simulations of the nervous system // Eur. J. Morphol. 1990. V. 28. №. 2-4. P. 139-147.
218. Yabe M., Yukioka H., Nomura T. et al. Anesthetic management of cesarean section in a patient with pulmonary embolism due to deep venous thrombosis // Masui. 1997. Vol.46. № 12. P. 1585-1589.
219. Zammiti W. et al. Antibodies to b2-glycoprotein I and annexin V in women with early and late idiopathic recurrent spontaneous abortions, Arch Gynecol Obstet. 2006. 274: P. 261-265.

П Р И Л О Ж Е Н И Я

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2014662098

Программный комплекс прогнозирования развития у новорожденных патологических изменений в системе гомеостаза матери в последний триместр беременности

Правообладатель: *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Кавказский федеральный университет» (RU)*

Авторы: *с.м. на обороте*



Заявка № 2014660014

Дата поступления 06 октября 2014 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ 24 ноября 2014 г.

Врио руководителя Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий

Авторы: *Бондарь Татьяна Петровна (RU), Червяков Николай Иванович (RU), Меликбеян Елена Олеговна (RU), Дерябин Максим Анатольевич (RU), Назаров Антон Сергеевич (RU)*

Диссертант выражает глубокую благодарность ректору Северо-Кавказского федерального университета А.А.Левитской. Особую благодарность выражает профессору Н.И. Червякову за оказанную консультативную помощь.