

УДК 618.2+618.3-002-073/7-092:612.13

ЛАХНО И.В.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## УПРАВЛЕНИЕ СИСТЕМОЙ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ: ФОКУС НА АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

***Резюме.** Рассмотрены патогенетические особенности нарушений системы гемостаза у беременных с преэклампсией. На основании анализа данных многочисленных исследований показано, что значительную роль в развитии коагулопатий при акушерских кровотечениях играет дисбаланс в тромбин-плазминовой системе. Сделан вывод о возможности использования препаратов транексамовой кислоты и терлипрессина уже на этапе транспортировки пациенток с кровотечениями.*

***Ключевые слова:** преэклампсия, акушерские кровотечения, транексамовая кислота, терлипрессин.*

Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности. Распространенность этой патологии является приблизительно одинаковой во всех регионах мира. Своевременность и полноценность оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с кровотечениями зависят от уровня развития здравоохранения и экономики в стране. Прослеживается четкая тенденция: чем выше среднегодовой доход населения, тем лучше исходы при этой патологии. В последние годы в Украине была проведена большая работа по созданию стандартов оказания помощи при акушерских кровотечениях. Был обобщен мировой опыт ведения пациенток с патологической кровопотерей в родах с позиций доказательной медицины. Отсутствие или недостаточный эффект от проводимых лечебных мероприятий в соответствии с клиническим протоколом может быть связан с недооценкой объема кровопотери, запоздалым началом оказания квалифицированной помощи или излишним консерватизмом акушеров-гинекологов [5–7].

Беременность относится к состояниям, сопровождающимся сложными изменениями гемостазиологических параметров даже при физиологическом течении. В основе подобной изменчивости лежит гемохориальный тип плацентации у человека и постоянная нацеленность организма на борьбу с неизбежной кровопотерей в родах. Коагуляционные механизмы обеспечиваются кооперативным взаимодействием системы тромбина и плазмينا. Значительную роль играют клеточное звено гемостаза и состояние эндотелия. Динамические изменения системы регуляции агрегатного состояния крови имеют непосредственное отношение как к обеспечению основных гомеостатических реакций матери, так и к поддержанию трофических процессов в фетоплацентарной системе [3, 4, 9, 10].

Патология беременности в виде «большого акушерского синдрома»: невынашивания, синдрома задержки роста плода и преэклампсии — развивается в результате нарушения процессов инвазии вневорсинчатого трофобласта в спиральные сосуды матки, что определяется недостаточным уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста, адгезивных молекул и прочих веществ преимущественно полипептидной природы. Дисторфоз маточно-плацентарных сосудов является необходимым условием поддержания формирующейся гестационной гиперволемии под влиянием угнетения центральной симпатической барорефлекторной активности на фоне высокого уровня оксида азота и простаглицлина. Увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) необходимо для обеспечения трофических потребностей плода и сохранения оптимальных реологических свойств крови. Сохранившийся в аномальных маточно-плацентарных сосудах эндотелий, испытывая ишемию, переходит на невыгодный тип энергетического обмена — цикл Эмбдена — Мейергофа. Для компенсации метаболических потребностей эндотелиальных клеток возникает избыточный приток ионизированного кальция, что стимулирует выработку мощнейшего вазоконстриктора — эндотелина. Эндотелин выступает в роли антагониста оксида азота. Напряженное функционирование антиоксидантной системы защиты сопровождается истощением резервных возможностей и формированием оксидативного стресса. Гипоксическое поражение синцитиотрофобласта инициирует гиперергический вариант синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у беременной. При этом значительно возрастает уровень провоспалительных цитокинов I линии: IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ . «Замусоривание» цитокинами микроциркуляторного русла приводит к гиперкоагуляции. Существует мнение, что причиной ССВО является нарушение иммунологической

толерантности к формирующемуся у плода неокортексу. Иммуновоспалительные изменения приводят к развитию эндотелиальной дисфункции на фоне снижения продукции тромбосана. Наличие в организме беременной антифосфолипидных антител усугубляет повреждение эндотелия, тромбоцитов и провоцирует тромбофилические осложнения. У пациенток с антифосфолипидным синдромом рано проявляется ССВО. В патогенезе преэклампсии значительную роль отводят изменениям липидного обмена в печени на фоне угнетения антиоксидентного потенциала и взаимосвязанному с этим атерозу маточно-плацентарных сосудов. Соединительная ткань благодаря запрограммированной природой изменчивости реагирует на оксидативный стресс изменениями синтеза структурных веществ, проявляющимися в биодеградации матрикса. Точкой приложения является сосудистая стенка и эндотелий. В последние годы появились данные о том, что преэклампсия по своему биохимическому портрету напоминает соединительнотканную дисплазию. При этом тромбофилия является характерной чертой последней [7, 10].

Понимание механизмов коагуляционного гомеостаза позволяет рассматривать преэклампсию как проявление тромбофилии, которая истощает изначально спровоцированное при беременности прокоагулянтное звено гомеостаза. Срыв компенсаторных возможностей — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС) можно рассматривать как печальный финал аутоиммунного процесса. При этом тяжесть деструктивных процессов клеточно-паренхиматозных элементов далеко не полностью обусловлена поражающим действием тканевой гипоксии, что молниеносно приводит к явлениям полиорганной недостаточности. Агрегатное состояние биологических коллоидов играет значительную роль в модуляции уровня трофики организма в целом. Регуляторным механизмом обеспечения этого процесса является осуществляемый тромбин-плазминовой системой коагуляционно-регенераторный каскад реакций. Эти реакции функционируют во всех биологических средах организма: цитоплазме клеток, соединительной ткани и крови — и обеспечивают два по своей сути противоположных процесса — биокоагуляцию и биорегенерацию. Таким образом, причинами развития ДВС-синдрома являются: коагулопатия потребления за счет истощения и блокировки факторов коагуляционного каскада; коагулопатия разведения; накопление патологических антикоагулянтов — продуктов деградации фибрин-фибриногена; тромбоцитопения с тромбоцитопатией; повреждение эндотелия с угнетением синтеза простаглицина; увеличение проницаемости микроциркуляторного русла и накопление медиаторов ССВО [5, 9].

У беременных с преэклампсией отмечается нарушение как сосудистого, так и тромбоцитарного звена гемостаза. Исключительная степень тяжести преэклампсии сопровождается развитием HELLP-

синдрома. При этом варианте осложнений поздних гестозов развивается значительная тромбоцитопения с практически полной утратой кровью способности к образованию тромбов. Понимание расстройств гемостаза на фоне преэклампсии как коагулопатии потребления, вызванной «гуморальным протеазным взрывом» (по З.С. Баркагану), позволило внедрить профилактическое и лечебное использование препаратов низкомолекулярных гепаринов, малых доз ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов протеаз в акушерские протоколы. Тем не менее предотвращение острого фибринолиза с помощью указанных средств не повышает гемостатический потенциал крови. Избыточная кровопотеря в родах приводит к шокогенным реакциям, усугубляющим коагулопатию. Осуществление гемостаза в острой ситуации требует применения дорогостоящих медикаментов (рекомбинантный фактор VII), может приводить к расширению объема оперативного вмешательства при абдоминальном родоразрешении. Указанные особенности диктуют необходимость поиска новых лечебных подходов для уменьшения кровопотери при кесаревом сечении у женщин с преэклампсией. В случае родов через естественные родовые пути также показано профилактическое назначение средств, повышающих коагуляционные свойства крови без увеличения риска тромбозов. Это особенно важно, так как даже в физиологических условиях после отделения плаценты в матке значительно увеличивается уровень активаторов плазминогена. С этих позиций перспективным и патогенетически оправданным может быть использование ингибиторов фибринолиза [1, 4, 11, 12].

Врач скорой помощи неизбежно вовлечен в схему менеджмента пациенток с преэклампсией и кровотечением на этапе транспортировки. Среди причин кровотечений до родов и в родах данной категории женщин ведущей причиной является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Ее клинические проявления общеизвестны: гипертонус матки, локальная болезненность при пальпации в случае расположения плаценты по передней стенке матки, кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности и признаки дистресса (страдания вплоть до антенатальной гибели) плода. В этой ситуации быстрого транспортировки в акушерский стационар и профилактика развития шокогенных реакций матери в комплексе лечебных мероприятий играют определяющую роль. Уменьшение дооперационной кровопотери обеспечивает применение препаратов транексамовой кислоты. На этапе стационара при подтверждении диагноза прибегают к экстремному абдоминальному родоразрешению. Также не исключена возможность кровотечения на фоне предлежания плаценты. В обменной карте пациентки должны быть указания на наличие предлежания или низкого расположения плаценты. Повторяющиеся эпизоды кровянистых выделений приводят к повы-

шенной нагрузке на систему регуляции агрегантного состояния крови. На фоне гестационного срока менее 34 недель, объема кровопотери до 250 мл и удовлетворительного состояния плода показано пролонгирование беременности. Поэтому своевременное начало использования транексамовой кислоты позволяет продлить беременность до срока лучшей функциональной зрелости плода [3, 6].

Транексамовая кислота (препараты транексам, тугина, тренакса, трансамча) обладает мощным антифибринолитическим эффектом. Транексам, благодаря специфическому ингибированию активации плазминогена и его превращения в плазмин, оказывает местное и системное гемостатическое действие. Помимо этого, за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях, транексамовая кислота является противовоспалительным средством. Последнее важно с позиций повышения уровня ССВО в родах через естественные родовые пути или абдоминальным путем. Транексам превосходит по биологической активности и гемостатическому эффекту эписилон-аминокапроновую кислоту в 10–20 раз. Это связано с более устойчивой и прочной молекулярной структурой транексамовой кислоты по сравнению с эписилон-аминокапроновой кислотой. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация при приеме внутрь достигается через 3 ч. Антифибринолитическая концентрация в различных тканях сохраняется до 17 ч, а в плазме — до 7–8 ч. С профилактической целью возможно назначение по 0,25–0,50 г до 3 раз в сутки на протяжении 5–7 дней. Этот режим может быть использован для профилактики кровотечения в комплексе подготовки к родоразрешению женщин с преэклампсией. Особенностью транексамовой кислоты, в отличие от других гемостатических средств, является низкий риск тромботических осложнений. Опыт ее использования у беременных не выявил повышения риска тромбозов. Известно, что применение транексамовой кислоты перед кардиохирургическими вмешательствами уменьшает объем кровопотери, снижает необходимость в гемотрансфузии и количество послеоперационных осложнений без увеличения риска тромбозов. У гинекологических пациентов с маточными кровотечениями доказано отсутствие тромбогенного эффекта транексамовой кислоты, несмотря на наличие у них такого значимого фактора возникновения тромбозов, как анемия. В акушерской практике транексамовая кислота используется в комплексе лечения беременных с начавшимся аборт, что позволяет повысить эффективность терапии. В экстренной ситуации транексамовую кислоту назначают внутривенно медленно в дозе 10 мг/кг массы тела (1–2 ампулы по 100 мг транексамовой кислоты в 1 мл) на изотоническом растворе натрия хлорида [11, 12].

Кровотечения в послеродовом периоде у пациенток с преэклампсией чаще всего обусловлены

пониженной сократительной активностью миометрия — гипотонией матки. В случае родов на дому не исключена возможность травматических повреждений мягких родовых путей. Иногда кровотечение возникает вследствие совокупности причин. Поэтому уже на этапе транспортировки роженицы необходимо проведение инфузионной терапии, направленной на восполнение дефицита ОЦК, применение утеротонических средств (окситоцина, метилэргобревина) и гемостатиков. Помимо транексамовой кислоты за последние несколько лет большую популярность завоевало использование реместипа. Этот препарат можно рассматривать как универсальный вазоконстриктор с выраженным гемостатическим эффектом. Он обеспечивает быстрое и длительное сосудосуживающее действие. Противопоказанием для его использования является высокий уровень артериального давления (судорожная готовность у пациентки). Реместип потенцирует влияние утеротоников. Действующее вещество препарата — терлипидин является синтетическим аналогом гормона задней доли гипофиза вазопрессина. При этом не обладает антидиуретическим эффектом. Реместип вводят внутривенно в дозе 1–5 мкг/кг массы на физиологическом растворе. Терапевтическая концентрация сохраняется в плазме до 120 минут после инъекции препарата. Уже накоплен достаточный мировой и отечественный опыт использования реместипа в лечении послеродовых кровотечений, при различных оперативных вмешательствах в акушерстве и гинекологии [2, 5–8].

«Знать, чтобы предвидеть. Предвидеть, чтобы действовать», — говорил французский философ XIX века Огюст Конт. Преэклампсия приводит к синдрому ДВС и побуждает проводить профилактику тромбозов у пациенток. Истощение системы гемостаза в острой ситуации требует борьбы с кровотечением. В этом препараты транексамовой кислоты и реместип — надежные помощники.

## Список литературы

1. Дзись Е.И., Томашевская А.Я. *Основы гемостазиологии*. — Киев: Гидромакс, 2007. — 142 с.
2. Сухомлин А.К., Шугаев А.И., Еров С.А. *Применение терлипидина в комплексном лечении желудочно-кишечных кровотечений у больных с острыми формами ишемической болезни сердца* // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. — 2006. — № 6. — С. 95–96.
3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акимшина С.В. *Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической клинике*. — М.: МИА, 2007. — 1064 с.
4. Монастырский В.А. *Тромбин-плазминовая система — одна из основных регуляторных систем организма*. — Львов: Лига-Пресс, 2007. — 228 с.
5. Радзинский В.Е., Кузнецова О.А., Костин И.Н. и др. *Современные технологии лечения акушерских кровотечений* // *Здоров'я України*. — 2010. — № 2 (13). — С. 78–79.
6. Каченко Р.А. [http://www.e-catalog.name/x/x/x.exe?Z21ID=&I21DBN=VNMU\\_PRINT&P21DBN=VNMU&S2](http://www.e-catalog.name/x/x/x.exe?Z21ID=&I21DBN=VNMU_PRINT&P21DBN=VNMU&S2)

ISTN=1&S21REF=&S21FMT=fullw\_print&C21CO=S&S21CNR=&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=M=&S21ST=Выбор инфузионных сред для терапии при массивной кровопотере в акушерстве // Мистецтво лікування. — 2006. — № 2. — С. 76-78.

7. Ткаченко Р.А. Интенсивная терапия массивной кровопотери в акушерстве. Часть I. Геморрагический шок // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 1. — С. 34-39.

8. Яроцкий Н.Е., Яроцкая И.В., Озеран Н.В. Применение препарата Реместип при маточных кровотечениях пубертатного периода // Здоровье женщины. — 2011. — № 7. — С. 158-159.

9. Redman C.W., Sargent I.L. The pathogenesis of preeclampsia // Gynecol. Obstet. Fertil. — 2001. — Vol. 29, № 7-8. — P. 518-522.

10. Santamaria A., Vila J., Marco A. et al. Clinical management using low-molecular-weight heparin (LMWH) in pregnant

women with thrombophilia, thromboembolic disease (DVT) or thrombophilia-related maternoplacental syndrome: experience in one center // Journal of Thrombosis and Haemostasis. — 2007. — Vol. 5, Suppl. 2. — P. 587-590.

11. Sundstrom A., Seaman H., Kieler H., Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. — 2009. — Vol. 116, № 1. — P. 91-97.

12. Thiagarajamurthy S., Levine A., Dunning J. Does prophylactic tranexamic acid safely reduce bleeding without increasing thrombotic complications in patients undergoing cardiac surgery? // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. — 2004. — № 3. — P. 489-494.

Получено 18.03.12 □

Лакно І.В.

Харківська медична академія післядипломної освіти

#### КЕРУВАННЯ СИСТЕМОЮ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ: ФОКУС НА АКУШЕРСЬКИХ КРОВОТЕЧАХ

**Резюме.** Розглянуті патогенетичні особливості порушень системи гемостазу у вагітних із преєклампсією. На підставі аналізу даних численних досліджень показано, що значну роль у розвитку коагулопатій при акушерських кровотечах грає дисбаланс у тромбін-плазміновій системі. Зроблений висновок про можливість використання препаратів транексамової кислоти й терліпресину вже на етапі транспортування пацієнток із кровотечами.

**Ключові слова:** преєклампсія, акушерські кровотечі, транексамова кислота, терліпресин.

Lakhno I.V.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

#### CONTROL OF HEMOSTATIC SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA: A FOCUS ON OBSTETRICAL HEMORRHAGE

**Summary.** It was considered the pathogenic features of hemostatic disorders in preeclamptic pregnant women. It has been shown on the basis of analysis of numerous studies that a significant role in the development of coagulopathic events in obstetric hemorrhage scenario belonged to imbalance in thrombin-plasmin system. It was concluded that it was the possibility of tranexamic acid drugs and terlipressin application already on the stage of transporting patients with bleeding.

**Key words:** preeclampsia, obstetric haemorrhage, tranexamic acid, terlipressin.