



О. А. Тарабрин, М. Ю. Голубенко, И. А. Лёшенко
Одесский национальный медицинский университет

Изменения в системе гемостаза при угрозе прерывания беременности и их коррекция

Введение. Система гемостаза во время беременности, как известно, претерпевает ряд компенсаторно-приспособительных, адаптационных изменений, физиологическая роль которых состоит в остановке кровотечения и предотвращении чрезмерной кровопотери в родах. По мере прогрессирования беременности потенциал свертывания крови возрастает и достигает максимума к концу третьего триместра, когда система гемостаза оптимально подготовлена к предупреждению чрезмерной кровопотери в родах. Эти изменения являются уникальной особенностью гестационного процесса, поддерживаемого фетоплацентарным комплексом. В тоже время состояние гиперкоагуляции при определенных неблагоприятных условиях может привести как к развитию тромботических осложнений, так и к быстрому переходу в гипокоагуляционную стадию ДВС-синдрома [3, 5].

Таким образом, во время беременности претерпевают изменения все звенья системы гемостаза: сосудисто-тромбоцитарное, прокоагулянтное, фибринолиз и звено ингибиторов свертывания.

Изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене включают: умеренную тромбоцитопению, ускорение метаболизма тромбоцитов и повышение их адгезивно-агрегационных свойств, что компенсируется повышением скорости их продукции [5, 6].

Повышается активность почти всех прокоагулянтов, циркулирующих в плазме. При этом активация одних (II, V, IX факторы) повышается незначительно, других (VII, VIII, X, XII факторы) – весьма ощутимо. Содержание фибриногена к концу беременности вдвое превышает концентрацию до беременности. Таким образом, происходит активация внутреннего пути свертывания, а компенсаторно – угнетение внешнего пути, инициируемого тканевым фактором. При беременности снижается активность антикоагулянтной системы, что выражается в снижении уровня протеина С и S [5], развивается резистентность к активированному протеину С. Падает активность антитромбина III из-за его потребления, снижается уровень свободного АТ III, определение

которого следует считать прогностическим критерием риска развития ДВС-синдрома [3, 5]. Происходит угнетение фибринолитической системы, что связано с постоянной продукцией в плацентарном ложе PAI-2 (ингибитор активатора плазминогена 2-го типа), трехкратным увеличением экспрессии PAI-1 на эндотелии, угнетением уровня свободного и связанного t-PA (тканевого активатора плазминогена). Прогрессивно увеличивается уровень продуктов деградации фибриногена, в частности D-димера (S. Eichinger, 2005). При этом уровень D-димера отражает скорее не активность фибринолитической системы, а усиление продукции фибрина. Повышенный уровень D-димера связан с ускорением обмена фибриногена [5].

При физиологической беременности в системе гемостаза возникают изменения адаптивного характера, свидетельствующие о состоянии напряжения в системе регуляции агрегатного состояния крови. В организме беременной женщины создаются определенные условия для развития синдрома ДВС. Физиологическая адаптация гемостаза является уникальной особенностью беременности. Этапность физиологических изменений заключается в усилении гиперактивности системы гемостаза по мере прогрессирования беременности, а затем в обратном развитии в послеродовом периоде без признаков коагулопатии.

Кровотечение на ранних сроках беременности является опасным симптомом, который может быть проявлением различных состояний.

Причинами кровотечения в первом триместре беременности может быть имплантационное кровотечение, внематочная беременность, угрожающий, начавшийся или свершившийся аборт, неразвивающаяся беременность, пузырный занос [8, 12]. К причинам угрожающего аборта относятся различные инфекционно-воспалительные факторы, нарушения гормонального фона, иммунологический конфликт, анатомические причины, нарушение процессов формирования плодного яйца (генетические проблемы).

Причинами кровотечения во втором триместре беременности являются: отслойка плаценты без образования гематомы или с формированием ретроплацентарной, заоболочечной гематомы, «миграция» формирующейся плаценты при низком ее расположении или предлежании, децидуальная реакция пустующей полости матки при пороках развития матки, редукция одного эмбриона из двойни или тройни [8].

Наиболее частой причиной появления кровянистых выделений первой половины беременности является угроза прерывания беременности с отслойкой плодного яйца или плаценты от стенок матки. При этом повреждаются кровеносные сосуды слизистой оболочки матки и возникает кровотечение, интенсивность которого зависит от степени отслойки. Однако возможно и формирование ретроплацентарной и заоболочечной гематомы без кровотечения [12].

Очень важно своевременно остановить кровотечение. В противном случае нарушается функционирование фетоплацентарного комплекса, возникают предпосылки для формирования плацентарной недостаточности и активации воспалительных процессов в полости матки. Для этих целей в последнее время достаточно широко применяется транексамовая кислота (препарат «Транексам» компании «Мир-Фарм») [1, 4].

Транексамовая кислота синтезирована в 1964 г. в Японии, введена в практику в 1969 г. в Швеции. В Украине ранее использовались такие препараты, как «Трансамин», «Трансамча». В настоящее время на отечественном рынке представлен препарат «Транексам» – транс-пара(аминопепил) циклогексанкарбоновая кислота, синтетическая аминокислота с молекулярной массой 157 Да, являющаяся антагонистом лизинового остатка в полипептидной цепи фибрина; гемостатический эффект ее основывается на ингибировании фибринолиза. Основным фактором фибринолиза плазмин существует в плазме крови в неактивном виде – в форме плазминогена. Для его активации плазминогена активирующим фактором (тканевым или почечным) необходимо связывание молекулы плазминогена с фибрином в месте расположения лизинового остатка в полипептидной цепи фибрина. «Транексам» связывается с плазминогеном, препятствуя таким образом его реакции с фибрином, по типу конкурентного ингибирования [4, 7, 11].

«Транексам» связывается также с плазмином, предупреждая действие на фибрин; при этом прочность связывания с плазмином у «Транексама» самая высокая из всех антифибринолитиков [1].

Транексамовая кислота стимулирует синтез коллагена, повышая эластичность фибринового сгустка и ускоряя остановку кровотечения, а также нормализует исходно сниженную активность тромбоцитов, время кровотечения, снижает патологическую проницаемость сосудистой стенки, оказывает противоинфекционное, противоопухолевое действие [14, 15]. Обладая способностью тормозить кининогенез, обладает также анальгетическим эффектом, что послужило основанием для разработки способов неопиатного обезболивания с использованием транексамовой кислоты в качестве

компонента общей анестезии и интенсивной терапии ряда критических состояний [1, 13].

Основываясь на многогранности свойств транексамовой кислоты, мы изучили эффективность данного препарата у женщин на ранних сроках беременности с патологией отслойки хориона или плаценты.

Цель исследования. Оценка эффективности лечения с использованием препарата «Транексам» у женщин с угрозой прерывания беременности в сроке гестации 8–21 неделя, сопровождающейся отслойкой хориона/плаценты.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное исследование у 38 беременных женщин в сроке гестации 8–21 неделя с угрозой прерывания беременности и диагностированной отслойкой хориона или плаценты. Контрольную группу составили 30 женщин в сроке гестации 8–21 неделя с физиологическим течением беременности.

Критерии включения в группу исследования: срок беременности 8–21 неделя, наличие кровянистых выделений из половых путей или кровотечения, наличие отслойки хориона/плаценты, подтвержденной УЗИ, с визуализацией ретрохориальной/ретроплацентарной гематомы.

Критерии исключения: беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией, принимающие препараты, влияющие на гемостаз, страдающие наркоманией, алкоголизмом, с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Пациентки были сопоставимы по возрасту, тяжести состояния, сопутствующей патологии. Пациентки с угрозой прерывания беременности были разделены на две группы в зависимости от проводимого лечения. Основную группу составили 19 женщин, которым проводилась специфическая антифибринолитическая терапия «Транексамом» в дозе 15,0 мг/кг внутривенно, с переходом затем на таблетированную поддерживающую дозу 500,0 мг (2 таблетки) 3 раза в день 5 дней. Группу сравнения составили 19 женщин, которым не проводилось специфическое гемостатическое лечение. Все женщины получали одинаковую спазмолитическую, седативную, гормональную терапию препаратами прогестерона.

Состояние системы гемостаза оценивалось до введения «Транексама», через час и через сутки после введения с помощью метода низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрии (НВПГ). Портативный анализатор реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд» позволяет осуществлять контроль самых незначительных изменений агрегатного состояния крови в процессе ее свертывания, производить вычисления амплитудных и хронометрических констант, характеризующих основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза, выявлять патологические изменения этих характеристик в целях ранней диагностики различных нарушений.

Принцип действия прибора заключается в регистрации вязкостных характеристик крови или плазмы в процессе её свертывания путем измерения энергии затухания колебаний механического резонансного элемента

(зонда), находящегося в исследуемой пробе, помещенной в термостатируемую кювету. Возбуждающий пьезоэлектрический преобразователь приводит к плоским звуковым колебаниям зонда с заданной амплитудой. Механическая энергия затухания колебаний зонда, зависящая от изменяющихся характеристик исследуемой среды, преобразуется приемным пьезоэлектрическим преобразователем в электрический потенциал и регистрируется потенциометром. При этом измерение исследуемых характеристик пробы происходит непрерывно. Прибор обеспечивает вывод на персональный компьютер графика изменения сопротивления исследуемой среды колебаниям зонда, закрепленного на виброэлектрическом датчике, а программное обеспечение (ИКС ГЕМО-3) обеспечивает расчет соответствующих амплитудных и хронометрических параметров [2, 9, 10].

Оценивались также время прекращения кровотечения из половых путей, динамика ретрохориальной/ретроплацентарной гематомы, исход беременности.

Результаты исследования и их обсуждение. В табл. 1 приведены значения гемовискозиметрии в контрольной группе при физиологической беременности. В табл. 2 представлены показатели гемовискозиметрии в группах исследования женщин с отслойкой хориона/плаценты.

Таблиця 1

Значения основных показателей при физиологической беременности (контрольная группа)

Показатель	Принятое сокращение	Ед. изм.	Здоровые беременные женщины
Начальный показатель агрегатного состояния крови	A_0	отн. ед.	$138,6 \pm 14,9$
Время контактной фазы коагуляции	T_1	мин.	$1,90 \pm 0,06$
Интенсивность контактной фазы коагуляции	ИКК	отн. ед.	$14,6 \pm 1,7$
Константа тромбиновой активности	КТА	отн. ед.	$45,3 \pm 6,8$
Время свёртывания крови	ВСК (T_3)	мин.	$7,4 \pm 1,6$
Интенсивность коагуляционного драйва	ИКД	отн. ед.	$43,7 \pm 7,1$
Интенсивность полимеризации сгустка	ИПС	отн. ед.	$16,1 \pm 2,7$
Максимальная плотность сгустка	МА	отн. ед.	$546,0 \pm 34,9$
Интенсивность тотального свёртывания крови	ИТС	отн. ед.	$17,2 \pm 2,4$
Интенсивность ретракции и лизиса сгустка	ИРЛС	%	$0,87 \pm 0,06$

Данные гемовискозиметрии на этапах исследования

Показатель	До лечения		Через час после введения «Транексама»		Через 24 часа после введения «Транексама»	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа (с «Транексамом»)	2-я группа (без «Транексама»)	1-я группа (с «Транексамом»)	2-я группа (без «Транексама»)
A_0 , отн. ед.	$148,4 \pm 16,5$	$156,8 \pm 16,0$	$162,8 \pm 15,2$	$170,7 \pm 14,5$	$158,5 \pm 16,8$	$172,4 \pm 12,5$
T_1 , мин.	$1,60 \pm 0,04$	$1,60 \pm 0,045$	$1,60 \pm 0,04$	$1,60 \pm 0,04$	$1,60 \pm 0,05$	$1,60 \pm 0,05$
ИКК, отн. ед.	$17,0 \pm 1,8$	$16,6 \pm 2,0$	$16,5 \pm 1,7$	$16,0 \pm 1,7$	$18,0 \pm 1,8$	$17,0 \pm 2,1$
КТА, отн. ед.	$56,8 \pm 8,2$	$58,5 \pm 7,1$	$59,6 \pm 7,2$	$59,9 \pm 8,5$	$50,3 \pm 7,6$	$53,5 \pm 6,8$
ВСК, мин.	$6,3 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,4$	$6,5 \pm 1,1$	$6,5 \pm 1,3$	$6,9 \pm 1,6$	$6,8 \pm 1,7$
ИКД, отн. ед.	$53,4 \pm 6,2$	$52,6 \pm 7,0$	$54,2 \pm 5,8$	$52,8 \pm 6,5$	$50,4 \pm 6,5$	$49,8 \pm 7,6$
ИПС, отн. ед.	$19,4 \pm 2,5$	$18,1 \pm 3,2$	$17,8 \pm 2,9$	$18,6 \pm 2,3$	$20,1 \pm 2,5$	$19,6 \pm 2,0$
МА, отн. ед.	$659,5 \pm 32,7$	$647,6 \pm 38,2$	$663,5 \pm 36,3$	$668,9 \pm 28,9$	$586,6 \pm 31,4$	$598,1 \pm 35,9$
ИТС, отн. ед.	$19,6 \pm 3,5$	$20,1 \pm 4,0$	$21,8 \pm 3,6$	$22,4 \pm 3,9$	$18,5 \pm 3,1$	$19,1 \pm 2,8$
ИРЛС, %	$11,400 \pm 1,620$	$11,000 \pm 1,840$	$3,200 \pm 0,280$	$10,800 \pm 0,360$	$0,900 \pm 0,081$	$9,600 \pm 0,250$

Примечание. $p < 0,05$.

На основании полученных данных гемовискозиметрии можно утверждать, что:

— на ранних сроках беременности уже наблюдается гиперкоагуляция в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза и угнетение фибринолитической активности, что, впрочем, менее выражено, чем в последнем триместре беременности. Это проявляется в уменьшении времени контактной коагуляции, увеличении интенсивности контактной фазы коагуляции, увеличении константы тромбиновой активности, интенсивности коагуляционного драйва, интенсивности тотального свертывания крови, максимальной плотности сгустка, снижении интенсивности ретракции и лизиса сгустка;

— при отслойке хориона/плаценты отмечается некоторое усиление гиперкоагуляции в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза (повышение ИКК, ИКД, КТА, T_3 , МА), однако наибольшие изменения отмечаются в фибринолитическом звене — повышение ИРЛС на 10,53 % в 1-й группе и на 10,13 % во 2-й группе;

— после введения «Транексама» фиксируется отчетливое снижение активности фибринолиза уже через час — уменьшение ИРЛС на 8,20 % в 1-й группе, что клинически выражается в уменьшении кровянистых выделений и

остановке кровотечения в дальнейшем. Подобного не наблюдается во 2-й группе без применения «Транексама»; через сутки после внутривенного введения «Транексама» 15,0 мг/кг и при продолжении приема поддерживающей дозы 500,0 мг 3 раза в день перорально отмечается выраженное снижение ИРЛС до 0,90 % в 1-й группе. Во 2-й группе без применения «Транексама» сохраняется высокая фибринолитическая активность – ИРЛС 9,60 %.

Проводилась клиническая оценка эффективности применения «Транексама». Так, в 1-й группе кровотечение прекращалось на 1-2-е сутки лечения. Во 2-й же группе без применения «Транексама» кровотечение прекращалось на 4-е сутки. Как следствие остановки кровотечения наблюдались более быстрая организация и рассасывание гематом в полости матки или их уменьшение в 1-й группе исследования по сравнению со 2-й группой, что контролировалось УЗИ. Дальнейшее успешное пролонгирование беременности наблюдалось у 91,6 % женщин в 1-й и у 79,8 % во 2-й группе.

Таким образом, применение «Транексама» по указанной схеме позволяет добиться эффективного гемостаза у беременных в первом-втором триместрах с угрозой прерывания беременности и отслойкой хориона/плаценты, уменьшения размеров/рассасывания ретрохориальной/ретроплацентарной гематомы, успешного пролонгирования беременности.

В нашем исследовании «Транексам» применялся по схеме 15,0 мг/кг внутривенно однократно, с переходом затем на пероральное применение по 500,0 мг (2 таблетки) 3 раза в день 5 дней. Оптимальным является назначение, начало и прекращение приема транексамовой кислоты под

контролем гемовискозиметрии с учетом показателя ИРЛС, отражающего фибринолитическую активность крови.

Побочных эффектов и осложнений применения транексамовой кислоты в наших исследованиях не выявлено.

Выводы. Включение препарата транексамовой кислоты в схему патогенетической терапии женщин с кровотечениями в первом и втором триместрах беременности с отслойкой хориона/плаценты позволяет быстро достичь нормализации гемостаза и способствует успешному пролонгированию беременности. Использованная схема применения препарата (15,0 мг/кг внутривенно однократно, с переходом затем на пероральное применение по 500,0 мг (2 таблетки) 3 раза в день 5 дней) является эффективной. Применение метода НВПГ с контролем показателя ИРЛС является оптимальным и необходимым как в начале лечения транексамовой кислотой, так и при его отмене. Это позволяет своевременно и адекватно контролировать длительность лечения транексамовой кислотой, ее адекватность и эффективность. В наших исследованиях не было отмечено осложнений в результате применения транексамовой кислоты, что подтверждает данные о ее безопасности и эффективности. Выборочное влияние «Транексама» на фибринолитическую активность крови и отсутствие воздействия на сосудисто-тромбоцитарное и плазменное звенья гемостаза объясняют отсутствие тромботических осложнений при его применении и высокую клиническую эффективность.

Список литературы

1. Васильев С. А. Транексам – антифибринолитический гемостатик / С. А. Васильев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2008. – № 1. – С. 28–34.
2. Выявление тромбоопасности как раннего маркера гестоза методом низкочастотной пьезотромбоэластографии / В. Ф. Клименкова, Ю. А. Бочков, М. Н. Шписман, И. И. Тютрин // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 330–333.
3. Зильбер А. П. Этюды критической медицины. Акушерство глазами анестезиолога / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман. – Петрозаводск : Изд-во ПГУ, 1997. – Т. 3. – 397 с.
4. Інструкція по застосуванню препарату транексам.
5. Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина. – М. : МИА, 2007. – 1064 с.
6. Масивні акушерські кровотечі / В. В. Камінський, Р. О. Ткаченко, А. В. Чернов ; за ред. В. В. Камінського. – К. : Тріумф, 2010. – 232 с.
7. Можливості застосування транексамової кислоти: огляд літератури та власний досвід / С. О. Дубров, О. О. Гавриленко, О. В. Галієв [та ін.] // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2011. – № 2. – С. 36–41.
8. Наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. – 183 с.
9. Новый метод дослідження функціонального стану системи регуляції агрегатного стану крові / О. А. Тарабрин, І. І. Тютрін, А. В. Туренко [та ін.] // Інтегративна антропологія. – 2011. – № 2. – С. 37–40.
10. Новый способ интегративной оценки функционального состояния системы гемостаза / В. М. Запорожан, О. А. Тарабрин [и др.] // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. – 2004. – № 2. – С. 14–19.
11. Плоткин Д. В. Современные средства лекарственной гемостатической терапии / Д. В. Плоткин, О. А. Поварихина // Фарминдекс-Практик. – 2004. – Вып. 6. – С. 40–46.
12. Тетруашвили Н. К. Современные принципы терапии кровотечений в I и во II триместрах беременности / Н. К. Тетруашвили, В. М. Сидельникова // Здоровье женщины. – 2011. – № 8. – С. 44–48.
13. Lindoff C. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thromboembolic complications / C. Lindoff, G. Rybo, B. Astedt // Thromb. Haemost. – 1993. – Vol. 2, N 70. – P. 238–240.
14. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders / L. Tengborn // Treatment Hemophilia. – 2007. – N 42. – 15 p.
15. Topical use of tranexamic acid to control perioperative local bleeding in gynaecology patients with clotting disorders: two cases / I. Sarris, A. Arafa, L. Konaris [et al.] // Haemophiliya. – 2007. – Vol. 13, N 1. – P. 115–116.

Стаття надійшла до редакції журналу 8 вересня 2014 р.

Изменения в системе гемостаза при угрозе прерывания беременности и их коррекция

О. А. Тарабрин, М. Ю. Голубенко, И. А. Лёшенко

Произведена оценка эффективности лечения с использованием препарата «Транексам» у женщин с угрозой прерывания беременности в сроке гестации 8–21 неделя, сопровождающейся отслойкой хориона/ плаценты. В результате исследования установлено, что при данной патологии всегда наблюдается патологическая активация фибринолитической активности крови. Включение препарата транексамовой кислоты в схему патогенетической терапии женщин с кровотечениями в первом и втором триместрах беременности с отслойкой хориона/плаценты является патогенетически обоснованным и необходимым, позволяет быстро достичь нормализации гемостаза, способствуя успешному пролонгированию беременности. Применение метода низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрии позволяет своевременно и адекватно контролировать длительность лечения транексамовой кислотой, её адекватность и эффективность.

Ключевые слова: отслойка хориона/плаценты, фибринолиз, «Транексам».

Changes in the Hemostatic System in Threatened Abortion and Their Correction

O. Tarabrin, M. Golubenko, I. Loshenko

The purpose of the investigation was the assessment of the efficacy of therapy with the use of the Tranexam medication in women with threatened abortion at the gestation term of 8-21 weeks, accompanied by the chorionic/placental abruption. As a result of the investigation it was established that pathological activation of the blood fibrinolytic activity is always observed in patients with this pathology. Inclusion of the tranexamic acid medication in the plan of the pathogenetic therapy of women with bleedings in the first and second trimesters of pregnancy with the chorionic/placental abruption is pathogenetically substantiated and necessary, and allows to achieve a rapid normalization of hemostasis, promoting successful prolongation of pregnancy. Application of the method of low-frequency vibrating piezoelectric hemoviscosimetry allows to control the duration of therapy with tranexamic acid timely and adequately as well as its adequacy and efficacy.

Keywords: chorionic/ placental abruption, fibrinolysis, Tranexam.