

М. Ю. Голубенко, В. М. Мазур, І. А. Льошенко

## АНТИФІБРИНОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ АКУШЕРСЬКИХ КРОВОТЕЧ, ПОВ'ЯЗАНИХ З ПЕРЕДЧАСНИМ ВІДШАРУВАННЯМ ПЛАЦЕНТИ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

УДК 616-005.1:616-006.6

М. Ю. Голубенко, В. Н. Мазур, І. А. Лешенко

### АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ ПЛАЦЕНТЫ

**Цель.** Сравнительная оценка эффективности препаратов аprotинина и транексамовой кислоты по влиянию на систему гемостаза, фибринолиз, степень кровопотери. Выбор методов диагностики, профилактики и комплексной коррекции нарушений в системе гемостаза у женщин с преждевременной отслойкой плаценты в периоперационном периоде.

**Материалы и методы.** Исследованы результаты терапии ингибиторами фибринолиза у женщин, перенесших операцию кесарева сечения по поводу преждевременной отслойки плаценты. Пациентки были разделены на три группы: в 1-й группе больным не вводились антифибринолитические препараты, во 2-й группе женщинам проводилась инфузия аprotинина в дозе 300 000 ЕИК, в 3-й группе пациентки получали транексамовую кислоту в дозе 15 мг/кг. Оценка степени кровопотери проводилась в конце первых послеоперационных суток и учитывала до-, интра- и послеоперационную кровопотерю. Состояние гемостаза контролировалось методом низкочастотной пьезоэлектрической вибрационной гемовискозиметрии.

**Результаты.** В результате исследований получены данные о более выраженном антифибринолитическом и кровесберегающем эффекте транексамовой кислоты, что выражалось в снижении периоперационной кровопотери в группах с аprotинином и транексамовой кислотой на 21,6 и 34,2 % соответственно. При использовании аprotинина отмечено повышение коагуляционного потенциала плазмы.

**Выводы.** Раннее применение ингибиторов фибринолиза при преждевременной отслойке плаценты является патогенетически оправданным и необходимым, позволяет снизить периоперационную кровопотерю. Использование метода низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрии при акушерских кровотечениях дает возможность оперативно и достоверно выявлять нарушения в разных звеньях системы гемостаза, что позволяет своевременно и полноценно проводить их коррекцию.

**Ключевые слова:** преждевременная отслойка плаценты, гемостаз, фибринолиз, аprotинин, транексамовая кислота.

UDC 616-005.1:616-006.6

M. Yu. Golubenko, V. M. Mazur, I. A. Lyoshenko

### ANTIFIBRINOLYTIC THERAPY IN BLEEDINGS ASSOCIATED WITH PLACENTAL ABRUPTION

**Background.** Comparative evaluation of efficacy of aprotinin and tranexamic acid on the effect of hemostasis, fibrinolysis, the degree of blood loss. The choice of methods of diagnosis, prevention and correction of complex disorders of hemostasis in women with placental abruption in the perioperative period.

**Materials and methods.** There studied the results of fibrinolysis inhibitor therapy in women after cesarean section with placental abruption. Patients were divided

into 3 groups: the first group of patients were not received antifibrinolytic drugs, the second group of patients were infused aprotinin 300,000 KIU, the third group of patients were received tranexamic acid 15 mg/kg during the operation. Assessment of the degree of blood loss was conducted at the end of the first postoperative day, and accounted the pre-, intra- and postoperative blood loss. Status hemostasis controlled by the low-frequency piezoelectric vibrating hemoviscosimetry.

**Results.** The study data were obtained about more pronounced antifibrinolytic and blood preserving effect of the tranexamic acid, which was reflected in the reduction of perioperative blood loss in the group with aprotinin and tranexamic acid to 21.6 and 34.2 % respectively. When using aprotinin there was the increase of the plasma coagulation potential.

**Conclusions.** Early application of fibrinolysis inhibitors in placental abruption is pathogenetically justified and necessary, helping to reduce perioperative blood loss. The use of the method of low-frequency vibrating piezoelectric hemoviscosimetry in obstetric bleedings enables to reveal disturbances in different parts of the hemostasis system intraoperatively and reliably that allows to make their correction timely and fully.

**Key words:** placental abruption, hemostasis, fibrinolysis, aprotinin, tranexamic acid.

Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНПП) є небезпечним ускладненням вагітності, що виникає при несвоєчасному відокремленні плаценти, розташованої поза нижнім сегментом матки, під час вагітності або у I–II періодах пологів. Частота даної патології становить, за даними різних авторів, 0,5–1,8 % від загальної кількості пологів, спостерігається в 5,9 випадку на 1000 одноплідних вагітностей, у 5,1 % є причиною передчасних пологів [1; 2].

Причинами передчасного відшарування плаценти, що сприяють розвитку даного ускладнення, є: тяжкі гестози, захворювання нирок, щитоподібної залози, крові, цукровий діабет, ізоімунний конфлікт матері і плода, антифосфоліпідний синдром, системні захворювання сполучної тканини, запальні захворювання матки та її перерозтягнення при багатоводді, багатоплідній вагітності та великому плоді. При цьому провідна роль у патогенезі гестозів сьогодні відводиться змінам судин, що є наслідком пізніх гестозів, гіпертонічної хвороби та ін. До безпосередніх причин, що провокують виникнення відшарування плаценти на фоні існуючої патології, належать: травма, раптове зменшення об'єму навколоплідних вод, патологія скоротливої діяльності матки, абсолютно чи відносно коротка пуповина, неправильне застосування утеротоніків під час пологів [2; 3].

Тяжкість клінічних проявів ПВНПП залежить від особливостей основного захворювання, яке зумовило її виникнення, і ступеня крововтрати. Патологія ПВНПП є частою причиною масивних акушерських кровотеч, посідаючи друге місце в їх структурі, і часто призводить до розвитку геморагічного шоку і дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові з високою летальністю, дистресу плода та його антенатальної загибелі. Порушення в системі гемостазу є невід'ємною ланкою патофізіологічних змін даної патології та спостерігаються вже при незначній площі відшарування плаценти. Це пов'язано з викидом з тканин плацентарного ложа під час її відшарування великої кількості тканинного тромбoplastину та запуском синдрому ДВЗ із ранньою патологічною активацією фібринолізу. Репаративний фібриноліз при цьому розчиняє згустки фібрину не тільки в капілярах внутрішніх органів, але і в ділянці ретроплацентарної та ранової поверхонь, що зумовлює універсальну профузну кровотечу. Утворені підвищені концентрації продуктів деградації фібрину-фібриногену самі мають антикоагулянтні властивості,

підсилюючи порушення гемостазу, призводять до блокування скоротливої здатності матки. При значному відшаруванні плаценти, масивній кровотечі та ретроплацентарній гематомі, коли зовнішня кровотеча може бути відсутня, кров, що вилілася, може просочувати стінку матки, призводячи до порушення її скоротливої здатності з формуванням так званої матки Кувелера. За даними деяких авторів, матка Кувелера є кінцевою стадією синдрому «шокової матки», що розвивається в результаті її тривалої ішемії, зумовленої крововтратою та геморагічним шоком [3].

Збільшення інтервалу часу від початку відшарування плаценти до розродження призводить до наростання симптомів коагулопатії споживання. Стадія гіперкоагуляції при ПВНРП короткочасна і часто її важко зафіксувати за результатами дослідження гемостазу. При цьому раннє приєднання патологічної активації фібринолізу зумовлює необхідність своєчасного призначення антифібринолітичних препаратів поряд з іншими компонентами терапії гострої крововтрати. Нині існує кілька представників цієї групи препаратів, основними з яких є аprotинін і транексамова кислота. Аprotинін — препарат із природної сировини, являє собою полівалентний інгібітор протеаз калікреїну, трипсину, хімотрипсину, плазміну. В акушерській практиці сьогодні препарат використовується під час розвиненої кровотечі, що супроводжується гіпокоагуляцією з активацією фібринолізу. Відсутні дані в доступній літературі про профілактичне використання аprotиніну в акушерстві та гінекології [4]. Транексамова кислота — синтетичний препарат, конкурентний інгібітор плазміногену, блокує лізин-зв'язувальні сайти не тільки в плазміногені, але і в плазміні, перешкоджаючи його впливу на фібрин. В акушерстві може використовуватися з метою зниження крововтрати під час операції кесаревого розтину, при вагінальному розродженні. Майже не вивченим залишається використання транексамової кислоти для лікування патологічного фібринолізу при ДВС-синдромі [4; 7].

**Мета** нашого дослідження — порівняльна оцінка ефективності використання препаратів аprotинін і транексамова кислота при кровотечах, пов'язаних із ПВНРП; вивчення впливу цих двох препаратів на систему гемостазу, фібриноліз, об'єм інтра- та післяопераційної крововтрати, що дозволяють оцінити ефективність антифібринолітичної терапії; вдосконалення методів діагностики порушень у системі гемостазу під час акушерських кровотеч.

### **Матеріали та методи дослідження**

Досліджено результати хірургічного лікування жінок у пологовому будинку № 2 та Одеському обласному перинатальному центрі у 51 пацієнтки, що перенесли операцію кесаревого розтину з приводу ПВНРП із терміном гестації 28–40 тиж. за 2011–2013 рр. в умовах тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВА) зі штучною вентиляцією легенів (ШВЛ). Досліджувані були рандомізовані за віком, основним захворюванням, тяжкістю стану, супровідною патологією. Критеріями включення пацієнток у дослідження були: наявність патології передчасного відшарування плаценти і показань до операції кесаревого розтину. Критеріями виключення були: прийом хворими лікарських препаратів, застосування яких могло б спотворити гемокоагуляційні тести, наявність важкого алкоголізму, наркоманії в анамнезі, тяжкої екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації.

Для порівняльної оцінки показників гемовіскозиграми у жінок з ПВНРП із показниками під час фізіологічної вагітності проводили дослідження гемостазу у 17 жінок із фізіологічним перебігом вагітності з терміном гестації 28–40 тиж.

Виконано проспективне рандомізоване дослідження у 51 пацієнтки з патологією передчасного відшарування плаценти, що були розподілені на три групи: 1-шу групу становили 17 жінок, яким не проводили специфічну терапію антифібринолітиками, 2-гу групу — 17 жінок, які отримували інфузію апротиніну дозою 300 000 одиниць, що інактивують калікреїн (ОІК), до 3-ї групи увійшли 17 пацієнток, які отримували транексамову кислоту дозою 15 мг/кг внутрішньовенно під час оперативного втручання. Усім жінкам проводили інфузійну терапію збалансованими кристалоїдними розчинами 10–15 мл/кг (стерофундин) і розчинами ГЕК 10 мл/кг (тетраспан) залежно від об'єму крововтрати. Оцінку ступеня крововтрати проводили до, після операції та наприкінці першої доби післяопераційного періоду, враховували до-, інтра- та післяопераційну крововтрату. Ступінь крововтрати визначали за допомогою кількісних (візуальна оцінка крововтрати, збирання крові в посудину з подальшим вимірюванням об'єму, гравіметричний метод) і клінічних (шоковий індекс Альговера — Буррі) методів визначення. Оцінку ступеня крововтрати й інфузійну терапію здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. Також оцінювали динаміку лабораторних показників (еритроцити, гемоглобін, гематокрит, тромбоцити) і необхідність у трансфузії препаратів крові (еритроцитарна маса, свіжозаморожена плазма). Стан гемостазу до, після операції та через 24 год контролювали методом низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії (НВПГ) з використанням апаратного комплексу АРП-01М «Меднорд».

Портативний аналізатор реологічних властивостей крові АРП-01М «Меднорд» дозволяє здійснювати контроль навіть незначних змін агрегатного стану крові в процесі її згортання, обчислювати амплітудні та хронометричні константи, що характеризують основні етапи гемокоагуляції й фібринолізу, виявляти патологічні зміни цих характеристик з метою ранньої діагностики різних порушень. Принцип дії приладу полягає в реєстрації в'язкісних характеристик крові або плазми в процесі її згортання шляхом вимірювання енергії згасання коливань механічного резонансного елемента, що знаходиться в досліджуваній пробі, вміщеній у кювету з термостатом. Збудливий п'єзоелектричний перетворювач приводить до коливань зонда із заданою амплітудою. Механічна енергія згасання коливань зонда, що залежить від характеристик досліджуваного середовища, яке змінюється, перетворюється п'єзоелектричним перетворювачем в електричний потенціал і реєструється потенціометром. При цьому вимірювання досліджуваних характеристик проби відбувається безперервно. Прилад забезпечує виведення на персональний комп'ютер графіка зміни опору досліджуваного середовища коливанням зонда, закріпленого на віброелектричному датчику, а програмне забезпечення (ІКС ГЕМО-3) — розрахунок відповідних амплітудних і хронометричних параметрів.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Результати дослідження гемостазу у жінок із фізіологічним перебігом вагітності наводяться в табл. 1.

При дослідженні гемостазу у жінок з ПВНРП отримано дані, які подані у табл. 2.

До операції у всіх жінок із ПВНРП, за даними гемовіскозиметрії, відзначалися: гіперагрегація тромбоцитів, гіперкоагуляція у плазмовій ланці гемостазу, про що свідчили статистично значущі ( $p < 0,05$ ) відхилення параметрів гемовіскозиграми від показників при фізіологічному перебігу вагітності: зменшення Т1 на 31 %, збільшення ІКК на 60 %, КТА на 23 %, зменшення ІТЗ на 16 %, збільшення ІКД на 45 %,

Значення основних показників при фізіологічному перебігу вагітності,  $M \pm m$ 

Показник	Значення
Початковий показник агрегатного стану крові (А0), відн. од.	138,6±14,9
Час контактної фази коагуляції (Т1), хв	1,90±0,06
Інтенсивність контактної фази коагуляції (ІКК), відн. од.	14,6±1,7
Константа тромбінової активності (КТА), відн. од.	45,3±6,8
Час згортання крові (ЧЗК (Т3)), хв	7,4±1,6
Інтенсивність коагуляційного драйву (ІКД), відн. од.	43,7±7,1
Інтенсивність полімеризації згустка (ІПЗ), відн. од.	16,1±2,7
Максимальна щільність згустка (МА), відн. од.	546,0±34,9
Інтенсивність тотального згортання крові (ІТЗ), відн. од.	17,2±2,4
Інтенсивність ретракції та лізису згустка (ІРЛЗ), %	0,87±0,06

Примітка. У табл. 1, 2:  $p < 0,05$  — достовірні відмінності середніх за критерієм Стьюдента.

Таблиця 2

## Дані гемовіскозиграми у жінок з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти на етапах дослідження

Показник	До операції	Відразу після операції			Через 24 год після операції		
		1-ша група	2-га група	3-тя група	1-ша група	2-га група	3-тя група
А0, відн. од.	148,4±14,5	164,6±13,4	157,6±14,3	162,9±12,8	146,5±17,6	153,6±15,4	155,8±16,1
Т1, хв	1,31±0,03	1,12±0,04	1,18±0,03	1,10±0,03	1,82±0,06	1,81±0,05	1,83±0,04
ІКК, відн. од.	23,4±1,6	31,9±1,8	33,6±1,5	32,3±1,7	20,8±1,8	22,7±1,5	21,4±1,6
КТА, відн. од.	55,8±8,7	60,3±8,2	69,4±7,4	61,5±8,1	34,5±6,3	36,9±5,6	34,8±6,7
ЧЗК, хв	6,2±0,9	6,3±1,0	5,80±0,95	6,4±1,1	6,9±0,9	6,10±0,75	7,1±0,8
ІКД, відн. од.	63,4±7,2	65,8±6,5	70,4±6,5	65,2±7,6	34,4±6,7	38,2±7,1	33,8±6,9
ІПЗ, відн. од.	23,6±1,9	24,3±2,3	28,1±2,5	25,1±2,0	18,7±1,8	20,1±1,9	17,9±2,0
МА, відн. од.	754,2± ±31,9	778,9± ±28,9	771,6± ±34,4	802,6± ±35,9	569,4± ±37,8	587,8± ±32,3	576,5± ±28,7
ІТЗ, відн. од.	22,6±3,5	27,4±3,9	31,5±3,1	28,8±2,8	26,4±2,3	28,1±2,5	27,2±2,8
ІРЛЗ, %	11,3±2,6	16,8±2,8	7,4±2,1	2,6±1,7	8,9±1,8	3,2±1,3	1,1±0,2

підвищення щільності згустка (збільшення МА) на 38 % і виражена активація фібринолізу, що проявилось збільшенням показника ІРЛЗ у 13 разів. Таким чином, при патології відшарування плаценти відзначається гіперкоагуляція у тромбоцитарній і плазмовій ланках гемостазу з найбільш вираженими змінами у фібринолітичній ланці.

Відразу після операції зберігалися гіперкоагуляційні зміни в усіх групах, найбільш виражені в групі з аprotиніном, що проявлялося підвищенням КТА й ІКД на 24 і 3 % відповідно, зменшенням ІТЗ на 6,5 %. Така помірна гіперкоагуляційна дія аprotиніну на плазмовий гемостаз, мабуть, пов'язана з його гальмівним впливом на кініногенез, набагато більш вираженим, ніж у транексамової кислоти. Максимальне збільшення щільності кров'яного згустка було відзначено в групі з транексамовою кислотою, що дозволяє говорити про більш стабілізуючий вплив транексамової кислоти на його структуру порівняно з аprotиніном. Цей ефект препарату пов'язаний з посиленням синтезу колагену, завдяки чому збільшується еластичність фібринового згустка. Найбільш виражених змін гемовіскозиграми зазнав показник ІРЛЗ: при цьому у групі без антифібринолітиків він збільшився ще на 49 %, в групі з аprotиніном відбулося його зменшення на 34,5 %, а в групі з транексамом на 77 %. Таким чином, під дією транексамової кислоти спостерігається інгібіція фібринолітичної активності крові, у 2,2 рази більш виражена, ніж у аprotиніну.

Наприкінці першої доби післяопераційного періоду відзначається поступове повернення гемовіскозиграми до нормокоагуляції зі збереженням значних відмінностей у фібринолітичній активності. Так, показник ІРЛЗ у групі з аprotиніном становив 36 % від ІРЛЗ у групі без антифібринолітиків, а в групі з транексамовою кислотою — 12,4 % від ІРЛЗ 1-ї групи. Таким чином, транексамова кислота спричиняє найбільш виражений інгібуючий вплив на фібриноліз.

Відповідно до змін у системі згортання крові відзначалося зниження крововтрати у групах з антифібринолітиками: у групі з аprotиніном і транексамовою кислотою зареєстровано зниження загальної крововтрати на 21,6 і 34,2 % відповідно порівняно з 1-ю групою, причому здебільшого у післяопераційному періоді. Так, об'єм інтраопераційної крововтрати скоротився на 8,5 та 13,9 % у групі з аprotиніном і транексамовою кислотою відповідно, післяопераційної — на 13,1 і 20,3 %, про що також свідчили і зміни лабораторних показників крові (гемоглобін, гематокрит, еритроцити, тромбоцити). Відповідно до об'єму крововтрати, різною була і потреба у трансфузії препаратів крові: так, у 1-й групі переливання еритроцитарної маси (при зниженні Нв нижче 70 г/л) знадобилося 2 хворим, свіжозамороженої плазми (СЗП) з гемостатичною метою — 2 жінкам; у групі з аprotиніном СЗП — 1 хворій, а в групі з транексамовою кислотою не було потреби у переливанні препаратів крові.

### Висновки

1. Акушерські кровотечі при передчасному відшаруванні плаценти завжди супроводжуються вираженою патологічною активацією фібринолітичної активності крові, тому раннє використання антифібринолітиків тут патогенетично доцільне та необхідне.

2. Порівняльний аналіз ефективності аprotиніну та транексамової кислоти показав більший кровозберігальний ефект у транексамової кислоти, що пов'язано з його більш вираженою антиплазміною активністю. Однак при застосуванні аprotиніну відзначено, за даними гемовіскозиграми, посилення коагуляційного потенціалу плазми, що, можливо, пов'язано з його більш вираженою антикініною дією.

3. При застосуванні зазначених препаратів не було відмічено алергічних реакцій, тромботичних ускладнень, що підтверджує дані про їх безпеку.

4. Застосування методу низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозиметрії допомагає своєчасно і достовірно діагностувати порушення у тромбо-

цитарній, плазмовій та фібринолітичній ланках системи гемостазу, що дозволяє повноцінно і адекватно проводити інтенсивну терапію, спрямовану на корекцію гемостатичних порушень та відновлення крововтрати.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Шифман Е. М. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве / Е. М. Шифман, А. Д. Тиканадзе, В. Я. Вартанов. – Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. – 304 с.
2. *Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги.* Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004. – К., 2005. – 183 с.
3. Сидорова И. С. Кровотечения во время беременности и в родах / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М. : МИА, 2006. – 121 с.
4. *Масивні акушерські кровотечі* / В. В. Камінський, О. В. Голяновський, Р. О. Ткаченко, А. В. Чернов. – К. : Тріумф, 2010. – 232 с.
5. *Reduced blood loss during Ceaserean section under the action of tranexamic acid* / Tarabrin O., Galich S., Tkachenko R. [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. 2012. – Vol. 29. – P. 97.
6. *Макацария А. Д. Тромбозы и тромбоемболии в акушерской и гинекологической практике* / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М. : МИА, 2007. – 1064 с.
7. *Зильбер А. П. Акушерство глазами анестезиолога* / А. П. Зильбер, Е. М. Шифман. – Петрозаводск, 1997. – 397 с.
8. *Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии* / В. И. Кулаков, В. Н. Серов, А. М. Абакирова [и др.] – М. : Триада-Х, 2000. – 384 с.

#### REFERENCES

1. Shifman E.M., Tikinadze A.D., Vartanov V.Ya. *Infuzionno-transfuzionnaya terapiya v akushersive* [Infusion-transfusion therapy in Obstetrics] Petrozavodsk, IntelTeck, 2004. 304p.
2. The order of Ministry of Health Ukraine N 676, from 31.12.2004. Kyiv, 2005. 183 p.
3. Sidorova I.S., Makarov I.O. *Krovotecheniya vo vremya beremennosti i v rodah* [Blood loss during pregnancy and birth]. Moskow, MIA., 2006. 121p.
4. Kaminskii V.V., Golyanovskiy O.V., Tkachenko R.O., TchernovA.V. *Masivni akushersky krovotechi* [Massive obstetric blood loss]. Kiev, Triumph, 2010. 232p.
5. Tarabrin O., Galich S., Tkachenko R., Gulyaev A., Shcherbakov S., Gavrichenko D. Reduced blood loss during Ceaserean section under the action of tranexamic acid. *European Journal of Anaesthesiology* 2012; 29: 97.
6. Makatzariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. *Trombozi i tromboembolii v akusherskoi ginekologicheskoi praktike* [Thrombosis and thromboembolism in obstetric and gynecological practice]. Moskow, MIA, 2007. 1064 p.
7. Zilber A.P., Shifman E.M. *Akusherstvo glazami anesteziologa* [Obstetrics eyes of the anesthesiologist]. Petrozavodsk, PUP, 1997. 397 p.
8. Kulakov V.I., Serov V.N., Abakirova A.M. et al. *Anestesiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii* [Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology]. Moskow, Triada-X, 2000. 384 p.

Надійшла 13.08.2014