

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2011  
УДК 618.3 — 08: 616.15

## Коррекция гиперкоагуляции у беременных с использованием прерывистого плазмафереза в сочетании с 10% ГЭК

Т.А.Федорова, О.В.Рогачевский, А.С.Очан

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова Росмедтехнологий»  
Москва, Россия

Целью данного исследования было оценить влияние прерывистого плазмафереза в сочетании с 10% гидроксипропилированным крахмалом ГЭК («Рефортан®» ГЭК 10%, «Берлин-Хеми» АГ) на показатели системы гемостаза у беременных с гиперкоагуляционным синдромом. Под наблюдением находилось 140 беременных со сроком гестации от 25 до 34 недель с выраженной гиперкоагуляцией по данным гемостазиограммы, которым с целью коррекции гемостаза проводили курс прерывистого плазмафереза. 80 беременным плазмозамещение проводили 10% ГЭК 500 мл. 60 беременным плазмозамещение осуществлялось раствором 0,9% NaCl 800 мл. В обеих группах произошли существенные сдвиги в сторону снижения коагуляционного потенциала. При контрольной гемостазиограмме через 14 дней в 1 группе отрицательной динамики выявлено не было, тогда как во 2 группе все изучаемые показатели вернулись к значениям, которые были до проведения курса прерывистого плазмафереза с плазмозамещением 0,9% NaCl.

При использовании в качестве плазмозамещающего раствора во время проведения прерывистого плазмафереза препарата ГЭК происходит более значительная и длительная стабилизация коагуляционного потенциала крови за счет плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза и повышение фибринолитического потенциала крови, о чем свидетельствуют показатели, указывающие на снижение процессов внутрисосудистого свертывания. Кроме того, данные положительные эффекты сохраняются в течение как минимум двух недель, что способствует более эффективной профилактике развития плацентарной недостаточности и дает возможность значительно снизить медикаментозную нагрузку у беременных с гиперкоагуляционным синдромом и пролонгировать беременность у данных женщин.

**Ключевые слова:** беременность, невынашивание, гиперкоагуляция, плазмаферез, гидроксипропилированный крахмал.

### Введение

Система гемостаза представляет собой многокомпонентный комплекс, являющийся важной частью гомеостаза и представленный сложным взаимодействием прокоагулянтного, тромбоцитарного, фибринолитического звеньев, а также ингибиторами свертывания крови и фибринолиза. Эта сложная биологическая система обеспечивает, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой — предупреждение и остановку кровотечений.

Состояние системы гемостаза определяет течение и исход беременности для матери и плода. Преобладание потенциала свертывания крови над противосвертывающими механизмами у беременных, наряду с функцией поддержания маточно-плацентарного кровотока и обменных процессов в плаценте посредством фибриноли-

за, во многом определяет обеспечение послеродового коагуляционного гемостаза [1-2].

Установлено, что беременность всегда протекает с явлениями гиперкоагуляции, причем в III триместре и особенно перед родами наблюдается выраженное преобладание процессов свертывания крови над процессами фибринолиза. Усиление коагуляционного потенциала в конце III триместра, особенно структурных свойств крови, происходит за счет повышения концентрации основного субстрата свертывания крови — фибриногена (фактор I).

*Статья впервые опубликована в журнале «Общая реаниматология» (2009, №6, с. 79-82) и публикуется с письменного разрешения обладателя авторских прав по инициативе рекламодателя.*

О возрастании потенциала свертывания крови в конце беременности свидетельствует почти двукратное повышение уровня фибриногена — до 4 г/л и более, несмотря на увеличение объема плазмы. Из-за высокой скорости обмена фибриногена в организме беременных может наблюдаться некоторое увеличение низкомолекулярных фрагментов продуктов деградации фибриногена. Возможно, это обусловлено усилением синтеза фибриногена в ответ на локальную утилизацию его в плаценте (фибриноид, фибрин). Параллельно с увеличением содержания фибриногена отмечается относительное снижение активности фактора III (фибриностабилизирующего фактора) в среднем на 50%, что не нарушает его гемостатической функции, но облегчает процесс фибринолиза локальных отложений фибрина.

Исходная физиологическая гиперкоагуляция крови, достигающая максимального развития к концу III триместра, обеспечивает локальный гемостаз в матке после родов. В динамике беременности в организме развивается гиперволемиа и снижается периферическое сосудистое сопротивление. Эти механизмы носят адаптационно-защитный характер у здоровых беременных. В случае же патологии, приводящей к активации системы гемостаза, они теряют свою защитную функцию и способствуют усугублению нарушений, происходящих в системе «мать — плацента — плод». Патологически чрезмерная активность тромбоцитарного звена системы гемостаза у беременных с плацентарной недостаточностью подтверждена исследованиями ряда авторов. Исследования ряда авторов показали, что при беременности, осложненной задержкой внутриутробного развития плода, уменьшается количество проникающих в миометрий трофобластических элементов, вследствие чего снижается активность процесса деградации контрактильных элементов, образующихся в стенках маточных сосудов, что, в свою очередь, является причиной недостаточного расширения определенных отделов сосудов матки. Этот феномен является следствием неполной инвазии трофобласта в спиральные артерии матери, недостаточной его перфузии и изменения секреции гуморальных факторов [1].

Нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся в наличии гиперкоагуляции и развитии хронической формы ДВС-синдрома, у беременных, являются одним из важных звеньев патогенеза многих патологических состояний, сопровождающихся развитием плацентарной недостаточности.

Результаты изучения системных патофизиологических изменений у таких беременных указывают на то, что к числу наиболее важных относится гиповолемиа и снижение перфузии органов. При этом возрастает чувствительность сосудистых элементов к циркулирующим пресорным агентам и происходит активация коагуляционного каскада, что ведет к одновременному снижению перфузии межворсинчатого пространства [2-3].

В последние годы в литературе появилось большое количество работ, посвященных коррекции гемостазиологических нарушений у беременных. Однако данная проблема продолжает оставаться актуальной и требует дальнейшего пристального изучения. С целью предупреждения повышенного потребления факторов свертывания и отложения фибриноида в межворсинчатом пространстве используются низкомолекулярные гепарины (НМГ). При выраженной гиперкоагуляции, по мнению ряда авторов, показано длительное назначение НМГ. Однако подобная терапия в конце II и III триместре беременности чревата рядом тяжелых осложнений, таких как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и развитие массивных акушерских кровотечений, а также гепарининдуцированных тромбозов и гепарининдуцированной тромбоцитопении. Другой проблемой, с которой сталкиваются клиницисты, является резистентность системы свертывания к НМГ. А вследствие того, что лабораторная картина истинного состояния системы гемостаза, по которой можно судить об эффективности терапии, может быть получена только спустя 7-10 дней после отмены препарата, то в случае гепаринорезистентности происходит потеря времени на малоэффективное лечение, особенно при уже развившихся признаках плацентарной недостаточности, явлениях гестоза и др. [3-4].

В настоящее время в коррекции гиперкоагуляционного синдрома нашли широкое применение новые плазмозамещающие растворы на основе ГЭК [4-6]. Эти препараты обладают минимальными побочными эффектами наряду с выраженными гемодинамическими и реологическими свойствами. Растворы ГЭК («Рефортан®», «Берлин-Хеми») обладают высоким и устойчивым волемическим эффектом, хорошо метаболизируются организмом, низкоректогенны и лишены ряда отрицательных свойств, присущих другим синтетическим плазмозаместителям. Особый интерес представляет их использование в качестве плазмозамещающего раствора при проведении лечебного плазмафе-

реза, что дает возможность значительно пролонгировать реокорректирующий эффект плазмафереза [6-10].

Целью исследования была оценка влияния прерывистого плазмафереза в сочетании с 10% ГЭК («Рефортан плюс») на показатели системы гемостаза у беременных с гиперкоагуляционным синдромом.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 140 беременных со сроком гестации от 25 до 34 недель с выраженной гиперкоагуляцией по данным гемостазиограммы.

В 1 группу исследования вошли 80 женщин, которым с целью коррекции гемостаза проводился курс прерывистого плазмафереза. Плазмозамещение проводилось 10% ГЭК («Рефортан плюс») 500 мл. Во 2 группу вошли 60 женщин, у которых плазмозамещение во время проведения плазмафереза осуществлялось раствором 0,9% NaCl 800 мл.

Курс лечения данного синдрома состоял из трех сеансов прерывистого плазмафереза с интервалом 1-2 дня. Плазмаферез начинали с введения плазмозамещающих растворов. Количество раствора, вводимого до начала эксфузии крови, зависело от показателей артериального давления и общего состояния пациентки.

Плазмоексфузия проводилась в количестве  $700 \pm 55$  мл за сеанс. Плазмозамещение осуществляли препаратами ГЭК («Рефортан плюс» 10%), кристаллоидными, коллоидными и белковыми растворами в соотношении плазмоексфузии к плазмозамещению 1:2. Всем пациенткам вводилось 5000 ЕД гепарина. Введение раствора альбумина проводили при показателях общего белка в крови ниже 60 г/л.

## Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании исходного состояния системы гемостаза была выявлена выраженная гиперкоагуляция по данным тромбоэластограммы (ТЭГ):  $r+k$  — 17,3 0,75 мм,  $ma$  — 51,1 1,19 мм, И.Т.П. — 26,5 3,3 у.е. У 70% женщин отмечалась различная степень активации внутрисосудистого свертывания крови (ВСК): РКМФ на уровне положительных реакций — у 40% ( $n=32$ ), слабоположительных — у 30% ( $n=24$ ) обследованных. Повышение концентрации фибриногена (4,6 0,9 г/л) и активности факторов протромбинового комплекса (протромбиновый индекс — 107,3 1,6) соответствовало верхнему уровню нормативных значений для III

триместра беременности. Повышение функциональной активности тромбоцитов отмечалось у 37,3% женщин, оставаясь при этом в рамках нормативных значений для беременных.

Контрольные исследования проводились спустя 7 дней после проведенного лечения. В обеих группах произошли существенные сдвиги в сторону снижения коагуляционного потенциала. Произошла нормализация показателей ТЭГ: достоверно удлинились  $r+k$  — 19,4 0,7 мм в 1 группе и 18,9 1,2 во 2 группе,  $ma$  — до 48,1 0,7 мм и 47,8 1,1, И.Т.П. до 13,8 0,9 у.е. и 14,8 у.е. соответственно. Агрегация тромбоцитов снизилась до 29,6% и 30,5% в 1 и 2 группах ( $p 0,01$ ). Имелась тенденция к снижению концентрации фибриногена и протромбинового индекса в обеих группах исследования. Снижение активности внутрисосудистого тромбообразования до уровня отрицательных реакций РКМФ наблюдалось у 63,7% ( $n=51$ ) в 1 группе и у 38,3% ( $n=23$ ) во 2 группе.

При контрольной гемостазиограмме через 14 дней в 1 группе отрицательной динамики выявлено не было, тогда как во 2 группе все изучаемые показатели вернулись к значениям, которые были до проведения курса прерывистого плазмафереза с плазмозамещением 0,9% NaCl.

Полученные нами исходные данные о состоянии системы гемостаза свидетельствуют о том, что в обеих группах имела место хронометрическая и структурная гиперкоагуляция, протекающая на фоне активации внутрисосудистого свертывания по типу хронической формы ДВС-синдрома.

Известно, что одним из эффективных методов терапии хронической формы ДВС-синдрома является метод плазмафереза. Выраженный корректирующий эффект плазмафереза на систему гемостаза связан с механической элиминацией вазоактивных веществ, играющих роль в нарушении микроциркуляции и внутрисосудистой агрегации тромбоцитов. При плазмаферезе происходит выведение части плазменных факторов свертывания крови, в связи с гемодилюцией улучшается текучесть крови. Применение в сочетании с плазмаферезом ГЭК «Рефортан плюс» 10% позволяет значительно усилить коагуло- и реокорректирующий эффект, что согласуется с данными других авторов, которые также указывают на выраженный корректирующий эффект плазмафереза и 10% раствора ГЭК на систему гемостаза при различных патологических состояниях, сопровождающихся развитием ДВС-синдрома как в акушерстве, так и в других областях медицины [6, 8]. Кроме того, плазмаферез способствует более эффективно-

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

му удалению циркулирующих аутоантител, играющих значительную роль в нарушении микроциркуляции и возникновении осложнений, связанных с внутрисосудистым микротромбозом. Этот факт весьма важен в лечении беременных. Известно, что устранение нарушений в системе гемостаза у беременных приводит к нормализации кровообращения в системе «мать — плацента — плод» [2-3].

### Выводы

Таким образом, проведенный анализ изменений в системе гемостаза в основной и сравнительной группах у беременных с гиперкоагуляционным синдромом позволяет сделать вывод о том, что при использовании в качестве плаз-

мозамещающего раствора во время проведения прерывистого плазмафереза препарата ГЭК «Рефортан плюс» 10% происходит более значительная и длительная стабилизация коагуляционного потенциала крови за счет плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также снижения процессов внутрисосудистого свертывания. Кроме того, данные положительные эффекты сохраняются в течение как минимум двух недель, что способствует более эффективной профилактике развития плацентарной недостаточности и дает возможность значительно снизить медикаментозную нагрузку у беременных с гиперкоагуляционным синдромом и пролонгировать беременность у данных женщин.

### Литература

1. Дживелегова Г.Д. Гемореологические нарушения и их коррекция при осложненном течении беременности: Автореф. дисс. ... д.мед.н. — М., 1993. — 48 с.
2. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. — М., 1991. — 276 с.
3. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. — М., 1999. — 138 с.
4. Серов В.Н., Баранов И.И. Растворы гидроксипропилированного крахмала в акушерско-гинекологической практике // Русский мед. ж. — 2006. — Т. 14, №1. — С. 3-6.
5. Шифман Е.М., Флока С.Е. Целесообразность применения растворов ГЭК: патофизиологическое обоснование или «хитросплетения брюссельских кружев» // Вестник интенсивной терапии. — 2007. — №4. — С. 41-45.
6. Рагимов А.А., Порешина С.А., Салимов Э.Л. Плазмаферез при системном воспалительном ответе. — М., 2008. — 125 с.
7. Jung F., Waldhausen P, Spitzer S., Wenzel E. Hemorheologic and circulatory effects of hemodilution with medium molecular weight hydroxyethyl starch in two concentrations (HAES 200/0. 62. 10% and 6%) // Acta Med. Austriaca. — 1991. — Vol. 18, Suppl. 1. — P. 9-15.
8. Martin J.N., Perry K.G. Jr, Roberts W.E. et al. Plasma exchange for preeclampsia: II. Unsuccessful antepartum utilization for severe preeclampsia with or without HELLP syndrome // J. Clin. Apheresis. — 1994. — Vol. 9. — P. 155-161.
9. Egli G.A., Zollinger A., Seifert B. et al. Effect of progressive haemodilution with hydroxyethyl starch, gelatin and albumin on blood coagulation // Br. J. Anaest. — 1997. — Vol. 78. — P. 6844-6849.
10. Treib J. All medium starches are not the same: influence of degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrheologic conditions, and coagulation // Transfusion. — 1996. — Vol. 36. — P. 450.

**Т.А. Федорова, О.В.Рогачевський, А.С.Очан. Корекція гіперкоагуляції у вагітних з використанням переривчастого плазмаферезу у сполученні з 10% ГЕК. Москва, Росія.**

**Ключові слова:** вагітність, невиношування, гіперкоагуляція, плазмаферез, гідроксипропилиований крохмаль.

Метою дослідження було оцінити вплив переривчастого плазмаферезу в поєднанні з 10% ГЕК («Рефортан®») ГЕК 10%, «Берлін-Хемі» АГ) на показники системи гемостаза у вагітних з гіперкоагуляційним синдромом. Під наглядом перебувало 140 вагітних з терміном гестації від 25 до 34 тижнів з вираженою гіперкоагуляцією за даними гемостазіограми, яким з метою корекції гемостаза проводили курс переривчастого плазмаферезу. 80 вагітним плазмозаміщення проводили 10% ГЕК 500 мл. 60 вагітним плазмозаміщення здійснювалося розчином 0,9% NaCl 800 мл. В обох групах відбулися істотні зрушення в бік зниження коагуляційного потенціалу. При контрольній гемостазіограмі через 14 днів у 1 групі негативної динаміки виявлено не було, тоді як у 2 групі всі досліджувані показники повернулися до значень, які були до проведення курсу переривчастого плазмаферезу з плазмозаміщенням 0,9% NaCl.

При використанні як плазмозамінного розчину під час проведення переривчастого плазмаферезу препарату ГЕК «Рефортан®») 10% відбувається більш значна і тривала стабілізація коагуляційного потенціалу крові за рахунок плазмової і тромбоцитарної ланок гемостаза і підвищення фібринолітичного потенціалу крові, про що свідчать показники, які вказують на зниження процесів внутрішньосудинного згортання. Крім того, дані позитивні ефекти зберігаються протягом як мінімум двох тижнів, що сприяє більш ефективній профілактиці розвитку плацентарної недостатності і дає можливість значно знизити медикаментозне навантаження у вагітних з гіперкоагуляційним синдромом і пролонгувати вагітність у даних жінок.

**T.A.Fedorova, O.V.Rogachevsky, A.S.Ochan. Correction of hypercoagulation in pregnant women, by using intermittent plasmapheresis in combination with 10% HES. Moscow, Russia.**

**Key words:** pregnancy, miscarriage, hypercoagulation, plasmapheresis, hydroxyethyl starch.

Objective of the article was to evaluate the impact of intermittent plasmapheresis in combination with 10% HES («Refortan®» HES 10%, «Berlin-Chemie» AG) on hemostatic parameters in pregnant women with hypercoagulation syndrome. One hundred and forty pregnant women at 25–34 weeks of gestation with severe hypercoagulation as shown by hemostasiograms, who received a course of intermittent plasmapheresis for correction of hemostasis, were followed up. Plasma exchange using 10% HES («Refortan®») 500 ml was performed in 80 pregnant women. 60 pregnant women were carried out by 0,9% NaCl 800 ml. There were substantial shifts towards a reduced coagulation potential in both groups. When a control hemostasiogram was recorded after 14 days, no negative changes were found in the former group whereas in the latter group all the study indices returned to the values obtained before a course of intermittent plasmapheresis with plasma exchange using 0,9% NaCl.

The use of HES («Refortan®» 10%) as a plasma-substituting solution during intermittent plasmapheresis results in a more considerable and longer stabilization of the blood coagulation potential at the expense of the plasma and platelet links of hemostasis and the increased blood fibrinolytic potential, as suggested by the indicators of decreased intravascular coagulation processes. Furthermore, these positive effects persist for at least two weeks, which promotes a more effective prevention of placental insufficiency and gives grounds to substantially reduce a medical burden in pregnant women with hypercoagulation syndrome and to prolong pregnancy in these women.

Надійшла до редакції 02.03.2011 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасєва, 2011  
УДК 616.61 — 008.64

## Состояние микроциркуляции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хронической почечной недостаточностью

И.Г.Новоскольцева

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра хирургии с основами торакальной, кардиоваскулярной и пластической хирургии (заведующий — профессор И.В.Иоффе)  
Луганск, Украина

Среди многочисленных проявлений уремического синдрома у больных с хронической почечной недостаточностью особенное место занимают поражения желудочно-кишечного тракта. С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии у 62 больных изучены изменения микроциркуляции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Наиболее выраженное снижение основных показателей микроциркуляции оказывается в антральном отделе желудка и луковице двенадцатиперстной кишки, что соответствует наиболее частой локализации повреждения слизистой.

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, острые язвы, микроциркуляция.

### Введение

При хронических заболеваниях почек (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит) гастродуоденальные язвы выявляются в 3,5–7,4% случаев. Вместе с тем, по данным различных авторов, эндоскопические измене-

ния в гастродуоденальной зоне выявляются у 49–63% пациентов, получающих диализную терапию, из них гастродуоденальные кровотечения встречаются в 86–91% случаев, при этом летальность достигает 11–14% [5, 7, 8, 10, 11]. Экспериментальные и клинические исследования мно-