

# Показатели гемостаза после кесарева сечения в группах риска при применении низкомолекулярных гепаринов и нестероидных противовоспалительных препаратов

**В.Ф. Нагорная, Р.И. Гонта, Т.Г. Бощенко**

Одесский национальный медицинский университет  
Одесский областной перинатальный центр

Проанализирована динамика показателей гемостазиограмм, доступных для выполнения в родовспомогательных учреждениях II–III уровня, у 100 беременных групп среднего и высокого риска по тромбообразованию, родоразрешенных путем кесарева сечения, получавших бемипарин и нестероидные противовоспалительные средства в послеоперационный период. Отмечены значительные изменения показателей в послеоперационный период, свидетельствующие о гиперкоагуляции, сохраняющейся к 5–7-м суткам (дни выписки из стационара) и требующей продолжения корригирующей терапии в амбулаторных условиях. Осложнений в виде повышенной кровоточивости не наблюдалось.

**Ключевые слова:** беременность, система гемостаза.

Снижение уровня смертности от кровотечений, сепсиса, преэклампсии в последние годы сопровождается увеличением числа фатальных тромбоэмболий легочной артерии (ТЭЛА), а в структуре перинатальной заболеваемости значительно увеличилось число нефатальных тромботических осложнений (илеофemorальный тромбоз, тромбоз вен нижних конечностей) [1–3].

Частота послеродовых тромбофлебитов исчисляется различными авторами от 0,2% до 2,5%. По секционным данным, тромбоэмболические осложнения в послеоперационный период наблюдаются в 22,4–23,1% (Д.П.Павловский, 1963, 1973). В Европе частота тромбоэмболизма у беременных составляет 0,5–1%, тромбоза глубоких вен у беременных 0,76–1,72:1000 [2]. Фатальная ТЭЛА остается ведущей причиной материнской смертности в экономически развитых странах, составляя 2,8–9,2% в структуре материнской смертности, увеличивается до 16% после операции у больных гинекологического и общехирургического профиля.

Авторы всех отечественных и зарубежных публикаций особый акцент делают на кесарево сечение, при котором фатальные тромбоэмболические осложнения все чаще называют в числе наиболее распространенных причин материнской смертности (до 3%). Профилактика уменьшает риск ТЭЛА в 4,95, а летальность – в 15 раз [4].

Основные причины тромбообразования сформулированы в классической триаде Вирхова: гиперкоагуляция; венозный стаз; повреждение сосудистой стенки.

Первые два момента присутствуют при физиологической беременности как защитные или компенсаторные. Изменения в системе гемостаза, которые носят характер гиперкоагуляции, нарастают к моменту родов и направлены на остановку кровотечения из сосудов плацентарной площадки. Активность свертывающей системы в области плацентарной площадки в десятки раз выше, чем в периферическом кровотоке.

Венозный стаз как классический пусковой момент тромбообразования возникает во время беременности не только при венозной недостаточности в связи с варикозной болезнью, но и с изменениями, направленными на обеспечение беременности и увеличение объема циркулируемой крови [1]. Компенсаторный стаз крови в нижних конечностях для разгрузки работы сердца (клинически: отеки нижних конечностей), давление большой беременной матки на крупные сосуды брюшной полости, малого таза обеспечивают стаз крови при физиологической беременности. Усугубляется это состояние малоподвижным образом жизни, операционной травмой. Повреждение сосудистой стенки во время беременности – это не только прямое повреждение сосуда, но повреждение эндотелия – дисфункция эндотелия, эндотелиоз, который лежит в основе преэклампсии и коррелирует со степенью ее тяжести. Можно предположить, кроме преэклампсии, целый ряд других патологических состояний, сопровождающихся повреждением эндотелия, спазмом сосудов.

Риск тромбоэмболических осложнений резко усиливается у беременных, родоразрешенных путем кесарева сечения. Частота этих осложнений увеличивается в 3–6 раз по сравнению с родами через естественные родовые пути [3].

Существующий на сегодняшний день перечень факторов риска можно дополнить новыми, исходя из патогенеза тромбообразования и тромбогенеза [5]. Так, дополнительными факторами, которые следует учитывать, могут быть: преэклампсия; применение стероидных гормонов на прегравидарном этапе и во время беременности; гепатиты; Rh-конфликт; применение гемостатиков во время беременности; перинатальные инфекции; сердечная недостаточность, нарушение ритма; все операции и манипуляции на матке (кесарево сечение, массаж матки, выскабливание); антифосфолипидный синдром; курение; варикозная болезнь; генетические нарушения.

В системе гемостаза существует диалектическое единство факторов с разнонаправленными функциями, которые при меняющихся условиях обеспечивают крови жидкое состояние и текучесть. Но появление факторов риска, нарастание их числа у конкретной пациентки нарушает это равновесие и приводит или к кровотечению, или к тромбозу [6].

Проведенное нами ранее ретроспективное рандомизированное исследование 500 пациенток в областном перинатальном центре показало, что наиболее частыми факторами риска являются курение (28,4%), прием эстрогенов перед беременностью (26,4%), семейный анамнез тромбозов (27,6%).

Для предупреждения тромбообразования в настоящее время применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ), антиагреганты.

**Цель исследования:** проанализировать динамику показателей гемостаза у беременных разных групп риска, родо-

разрешенных путем операции кесарева сечения, получавших для тромбопрофилактики НМГ и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Одесского областного перинатального центра. Обследованы 100 беременных, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, разделенных по степени риска тромбообразования на 2 группы: группа среднего (ГСР, n=60) и группа высокого риска (ГВР, n=40) в возрасте от 21 до 41 года. Контрольную группу составили 10 небеременных практически здоровых женщин в возрасте 25–30 лет в I фазе менструального цикла.

Клиническая характеристика наблюдаемых: семейный анамнез тромбозов отмечен у 9% (12,5% в ГВР и 6,7% – в ГСР); у 8% – внутриутробная гибель плода (соответственно 17,5% и 1,7%); высокий паритет у 15% (ГВР – 22,5%, ГСР – 10%); повторные спонтанные аборт у 4% (только ГВР); длительный постельный режим у 21% (37,5% и 10%); прием гемостатиков во время беременности у 11% (22,5% – в ГВР, 3,3% – в ГСР); антикоагулянтная терапия во время беременности у 1% (2,5% – в ГВР); гормональная контрацепция у 10% (7,5% – в ГВР, 11,7% – в ГСР); ожирение у 29% (40% – в ГВР и 21,7% – в ГСР); варикозная болезнь у 8% (15% – в ГВР и 3,3% – в ГСР); преэклампсия у 16% (27,5% – в ГВР и 8,3% – в ГСР); сердечная недостаточность 2% (5% – в ГВР); нарушение ритма у 2% (5% – в ГВР); легочная гипертензия у 1% (2,5% – в ГВР); сочетание гестоз, курение, ожирение, у 21% – в ГВР; ургентная операция в сочетании с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, курение, инфицирование – 4% (10% – в ГВР); ургентная операция, варикозная болезнь и гестоз у 2% (5% – в ГВР); более 4 факторов риска у 7% (17,5% – в ГВР). Статистически значимые различия выявлены при сравнении следующих факторов риска: внутриутробная гибель плода ( $\chi^2=6,17$ ,  $p=0,01$ ), длительный постельный режим ( $\chi^2=9,35$ ,  $p=0,002$ ), прием гемостатиков при беременности ( $\chi^2=7,15$ ,  $p=0,008$ ), варикозная болезнь ( $\chi^2=4,96$ ,  $p=0,03$ ), гестоз ( $\chi^2=5,21$ ,  $p=0,02$ ), более 4 факторов риска ( $\chi^2=8,76$ ,  $p=0,03$ ).

В ГВР значительно чаще ( $\chi^2=5,54$ ,  $p=0,02$ ) выполняли ургентные операции (соответственно 50% и 25%), расширялся объем операций (n=5,  $\chi^2=5,48$ ,  $p=0,02$ ) – у 12,5% пациенток. Чаще производились гемотрансфузии (2,5% – в ГВР и 1,7% – в ГСР).

И в одной, и в другой группах, часто встречалось мало- и многоводие (ГВР, n=20–50%, ГСР, n=21–35%), нарушение кровообращения в плаценте (n=4–10% и n=2–3,35%), операция как травматичная оценена у 1 пациентки ГВР (2,5%) и у 1 – из ГСР (1,7%).

Отдельно проводили статистический анализ в возрастных группах до 30 лет, 31–35, 36–40 и более 40 лет. Отмечено статистически значимое увеличение продолжительности операции у пациенток двух возрастных групп 36–40 и старше 40 лет. В группе старше 40 лет – статистически достоверное увеличение кровопотери. Возрастная группа 36–40 лет и старше 40 лет включена в группу высокого риска по развитию тромбоэмболических осложнений.

Исходя из значимости факторов риска для возможных осложнений в обеих группах для их профилактики назначали бемипарин – НМГ последнего поколения, рекомендуемый для послеоперационного старта. В ГСР его вводили в дозе 2500 ЕД, в ГВР – 3500 ЕД. Препарат вводили 1 раз в сутки в течение 5–7 сут пребывания больной в стационаре.

В целях обезболивания в обеих группах использован НПВП – дексалгин (декскетопрофен), который назначали по 50 мг (2 мл) подкожно 2 раза в сутки через 12 ч после операции и в течение 2–3 дней. Назначение дексалгина проводили для обеспечения достаточной анальгезии в послеопера-

ционный период (боль – спазм сосудов – повышение риска тромбообразования) и для прерывания каскада тромбообразования, который начинается как физиологический с образованием тромбоцитической и фибриновой пробки сразу после травмы сосуда для обеспечения гемостаза в ране, но может перейти в патологический при наличии факторов риска. Как и другие НПВП дексалгин тормозит агрегацию тромбоцитов, не влияет на количество тромбоцитов. Применение НПВП после хирургически вмешательств в силу их тромбоцитарной активности теоретически может повысить риск кровотечений, однако доказательная база повышения частоты кровотечений отсутствует.

У 65% пациенток операция выполнена под эпидуральной анальгезией, продленной анестезии не было ни у одной больной.

Систему гемостаза в послеоперационный период оценивали по следующим клиническим и параклиническим показателям: характер течения послеоперационного периода до дня выписки (5–7 сут), кровотечение из раны, из половых путей, репарация раны; кровотечения внутрибрюшные; кровотечения в месте инъекций; общеклинические параметры послеоперационного периода после кесарева сечения (температура тела, сокращения матки, функция пищеварительного тракта, лактация); содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов; гематокрит; содержание тромбоцитов, фибриногена; протромбиновый индекс; время рекальцификации; международное нормализованное соотношение; время свертывания крови.

Исследования проводили накануне операции, в 1, 3, 5, 7-е сутки после операции.

Статистическую обработку проводили с помощью программного комплекса Mikrosoft office, Excel 2003 (Mikrosoft Corporation, США). Для визуализации результатов и проведения контрольных расчетов использовали программный комплекс STATISTICA 8.0 (Stat Soft Jnc. США). Выборки по каждому количественному признаку предварительно проверяли на нормальность (коэффициент вариации, критерий согласия Колмогорова–Смирнова) и равномерность дисперсий (критерии Фишера).

Проверку однородности исходных количественных данных проводили с использованием непараметрического критерия Крускала–Уоллиса в результате негауссовского характера распределения соответствующих вариационных рядов. Проверку однородности исходных порядковых величин проводили на основе критерия Фишера для соответствующих таблиц сопряженности.

Парное сравнение количественных показателей проводили с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок или критерия Манна–Уитни для несвязанных выборок.

В случае гауссовского распределения признака применяли соответствующий тест Стьюдента. Для всех тестов, если другое не отражено в тексте, уровень значимости принимали равным 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ количества тромбоцитов (КТ) в группах среднего и высокого риска в послеоперационный период после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВС приведен в табл. 1.

В обеих группах отмечены разнонаправленные изменения показателя после операции:

- ГСР – снижение показателя у 53% (группа В);
- повышение у 28,4% (группа А);
- стабильные показатели у 18,6%;
- ГВР – снижение показателя у 61,4% (группа В);
- повышение у 18,5% (группа А);
- стабильные показатели – 20,1%.

Таблица 1

Количество тромбоцитов у пациенток после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВП (тыс./мл)

| № | Группы            | ГСР        |                          |            |                         | № | ГВР        |                          |            |                         | Старше 35 лет   |                          |
|---|-------------------|------------|--------------------------|------------|-------------------------|---|------------|--------------------------|------------|-------------------------|-----------------|--------------------------|
|   |                   | Группа А   | Досто-<br>верность       | Группа В   | Досто-<br>верность      |   | Группа А↓  | Досто-<br>верность       | Группа В↑  | Досто-<br>верность      | Показа-<br>тель | Досто-<br>верность       |
| 1 | Небере-<br>менные | 256,0±7,8  |                          | 256,0±7,8  |                         | 1 | 256,0±7,8  |                          | 256,9±7,8  |                         | 256,0±7,8       |                          |
| 2 | До<br>операции    | 274,5±11,2 | p1-2>0,05                | 274,5±11,2 | p1-2>0,05               | 2 | 294,5±11,2 | p1-2<0,001               | 274,5±11,2 | p1-2>0,05               | 301,5±11,2      | p1-2<0,001               |
| 3 | К/С<br>1-е сутки  | 231,1±6,7  | p1-3<0,001<br>p2-3<0,001 | 320,4±8,9  | p2-3<0,001              | 3 | 213,1±8,2  | p2-3<0,001<br>p1-3<0,001 | 340,5±20,1 | p2-3<0,001<br>p1-3>0,05 | 214,0±25,3      | p2-3<0,001<br>p1-3<0,001 |
| 4 | -/-<br>3-и сутки  | 186,7±7,5  | p2-4<0,001               | 330,5±12,3 | p2-4<0,001              | 4 | 194,1±5,7  | p2-4<0,001               | 360,6±25,7 | p2-4<0,001<br>p3-4>0,05 | 178,7±19,8      | p2-4<0,001<br>p3-4>0,05  |
| 5 | -/-<br>5-е сутки  | 202,4±9,2  | p3-5>0,05<br>p1-5<0,001  | 297,1±14,7 | p1-5<0,001<br>p2-5>0,05 | 5 | 220,0±7,8  | p2-3<0,001<br>p2-5<0,001 | 310,4±12,4 | p2-5<0,001<br>p4-5>0,05 | 251,7±16,0      | p4-5<0,001<br>p2-5<0,001 |
| 6 | -/-<br>7-е сутки  |            | p2-5<0,001               |            |                         | 6 |            | p1-5<0,001               | 281,7±13,5 |                         | 248,7±20,3      | p2-6<0,001<br>p1-6>0,05  |

Таблица 2

Концентрация фибриногена у пациенток после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВС (г/л)

| № | Группы                               | ГСР      |                          |          |                        | № | ГВР      |                         |          |                          | Старше 35 лет |                    |
|---|--------------------------------------|----------|--------------------------|----------|------------------------|---|----------|-------------------------|----------|--------------------------|---------------|--------------------|
|   |                                      | Группа А | Досто-<br>верность       | Группа В | Досто-<br>верность     |   | Группа А | Досто-<br>верность      | Группа В | Досто-<br>верность       | Показатель    | Досто-<br>верность |
| 1 | Небеременные                         | 4278±137 | p4-6<0,001               | 4278±137 |                        | 1 | 4278±197 |                         | 4278±197 |                          | 4278±197      |                    |
| 2 | Физиологи-<br>ческая<br>беременность | 4568±121 | p1-2<0,001               | 4568±121 | p3-4>0,05              | 2 | 4568±121 | p1-2>0,05               | 4568±121 | p1-2>0,05                | 4568±121      |                    |
| 3 | КС 1-е сутки                         | 4054±110 | p2-3<0,001               | 5067±97  | p2-3<0,001             | 3 | 4039±102 | p2-3<0,05               | 4076±118 | p2-3>0,001               | 3699±170      | p2-3<0,001         |
| 4 | -/- 3-и сутки                        | 4007±111 | p3-4>0,05<br>p2-4<0,001  | 4814±110 | p2-4>0,05              | 4 | 4617±96  | p3-4<0,001              | 3500±137 | p3-4>0,001<br>p2-4>0,001 | 4070±790      |                    |
| 5 | -/- 5-е сутки                        | 3404±111 | p2-5<0,001<br>p1-5<0,001 | 4812±117 | p4-5>0,05<br>p2-5>0,05 | 5 | 4819±114 | p2-5<0,001              | 3220±121 | p1-5>0,001<br>p2-5>0,001 | 4514±1492     | p2-6>0,05          |
| 6 | -/- 7-е сутки                        | -        | -                        |          | p1-5<0,001             | 6 | 4804±121 | p2-6<0,05<br>p1-6<0,001 | 3202±116 | p1-6>0,001<br>p2-6>0,001 |               |                    |

ГСР – нет статистически достоверной разницы между КТ в конце беременности и небеременными (не исключено за счет выраженной дисперсии), так как при индивидуальном анализе у подавляющего большинства беременных отмечено повышение показателя:

- у 53% пациенток в 1-е сутки после операции отмечено снижение КТ ( $p>0,001$ ), нарастающее к 3-м суткам;

- на 5-е сутки отмечена тенденция к повышению КТ ( $p>0,05$ );

- к моменту выписки (5–7-е сутки) сохраняется низкое КТ, с высокой степенью достоверности ( $p>0,001$ ), отличающееся от КТ до операции и от КТ у небеременных;

- у 28,4% пациенток из ГСР отмечено достоверное ( $p>0,001$ ) повышение КТ с 1-х до 7-х суток;

- к моменту выписки КТ достоверно ( $p>0,01$ ) отличалось как от дооперационного показателя, так и от КТ у небеременных.

ГВР – отмечено достоверное увеличение показателя ( $p<0,01$ ) в конце беременности у 18,5%;

- у 61,4% констатируется снижение КТ, у 18,5% – повышение, у 20,1% – он не изменился в послеоперационный период;

- изменение показателя начинается с 1-х суток после операции, усугубляется к 5-м суткам;

- не отмечено нормализации ( $p<0,01$ ) относительно дооперационного показателя и у небеременных к моменту выписки;

- наиболее существенные изменения отмечены в возрастной группе после 40 лет, где уменьшение КТ наиболее существенное (на 20,5%).

Следует отметить, что как повышение, так и снижение КТ, является маркером гиперкоагуляции сразу после операции для образования тромботической пробки для обеспечения гемостаза, которая может превратиться в каскад тромбообразования с потреблением тромбоцитов при воздействии факторов риска.

Концентрация фибриногена у пациента после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВП приведена в табл. 2.

В ГСР и ГВР отмечены изменения, аналогичные изменениям количества тромбоцитов, выделены 3 группы: снижение (группа А), повышение (группа В) и стабильные:

- к концу беременности отмечено достоверное увеличение концентрации фибриногена (КФ) ( $p>0,001$ ) по сравнению с небеременными;

- в 1-е сутки отмечено достоверное снижение КФ ( $p>0,001$ ) у 46,25%, повышение – у 26,25% ( $p>0,05$ ) и стабильные показатели – у 25,5% пациенток ГСР;

- у 85,1% ГВР отмечено достоверное снижение показателя;

- наметившиеся изменения показателя КФ в 1-е сутки, достоверно нарастают к 5–7-м суткам в ГСР и ГВР у пациенток с исходным повышением КФ.

#### ГСР:

- группа А (46,25%;  $n=37$ ) отмечается достоверное снижение фибриногена с 1-х суток, достигая максимума к 5-м суткам, к моменту выписки достоверно с высокой степенью отличается от исходных показателей, но ни у одной больной они не вышли в диапазон показателей до операции и в диапазон небеременных.

- группа В ( $n=21$ ; 26,25%) отмечается достоверное повышение показателей КФ с 1-х суток до 3-х суток, у этих

Таблица 3

Время свертывания крови у пациенток после кесарева сечения на фоне НМГ и НПВС (с)

| № | Группа                       | ГСР        |                                   | № | ГВР        |                                    | Старше 35 лет |                                    |
|---|------------------------------|------------|-----------------------------------|---|------------|------------------------------------|---------------|------------------------------------|
|   |                              | Показатель | Достоверность                     |   | Показатель | Достоверность                      | Показатель    | Достоверность                      |
| 1 | Небеременные                 | 313,1±10,7 | $p_{1-6}<0,05$<br>$p_{5-6}<0,05$  | 1 | 313,1±10,7 |                                    | 313,1±10,7    |                                    |
| 2 | Физиологическая беременность | 276,4±7,1  | $p_{1-2}<0,001$                   | 2 | 276,4±7,1  | $p_{1-2}<0,001$                    | 276,4±7,1     | $p_{1-2}<0,001$                    |
| 3 | КС 1-е сутки                 | 275,7±4,8  | $p_{2-3}>0,05$                    | 3 | 275,5±5,9  | $p_{2-3}>0,05$                     | 296,7±8,6     | $p_{2-3}<0,05$                     |
| 4 | -/- 3-и сутки                | 246,6±4,0  | $p_{3-4}<0,001$<br>$p_{1-4}<0,05$ | 4 | 243,7±10,4 | $p_{2-4}<0,001$                    | 213,33±19,4   | $p_{3-4}<0,001$                    |
| 5 | -/- 5-е сутки                | 254,2±4,0  | $p_{1-5}<0,001$<br>$p_{2-5}<0,05$ | 5 | 234,2±9,3  | $p_{2-5}<0,001$<br>$p_{1-5}<0,001$ | 236,7±14,7    | $p_{1-5}<0,001$<br>$p_{2-5}<0,001$ |
| 6 | -/- 7-е сутки                | 276,4±5,7  | $p_{1-6}<0,001$<br>$p_{2-6}>0,05$ | 6 | 250,3±7,1  | $p_{1-6}<0,001$<br>$p_{2-6}<0,05$  | 241,3±9,9     | $p_{1-6}<0,001$<br>$p_{2-6}<0,05$  |

Таблица 4

Протромбиновый индекс (%)

| № | Группы                       | ГСР        |                                   | № | ГВР        |                                    | Старше 35 лет |               |
|---|------------------------------|------------|-----------------------------------|---|------------|------------------------------------|---------------|---------------|
|   |                              | Показатель | Достоверность                     |   | Показатель | Достоверность                      | Показатель    | Достоверность |
| 1 | Небеременные                 | 96,7±0,8   |                                   | 1 | 96,7±0,8   |                                    |               |               |
| 2 | Физиологическая беременность | 99,1±1,2   | $p_{1-2}>0,05$                    | 2 | 99,1±1,2   | $p_{1-2}>0,05$                     |               |               |
| 3 | КС 1-е сутки                 | 102,7±1,4  | $p_{2-3}<0,05$                    | 3 | 104,0±2,5  | $p_{2-3}>0,05$                     | 104,7±9,0     |               |
| 4 | -/- 3-и сутки                | 101,6±1,1  | $p_{3-4}>0,05$<br>$p_{2-4}>0,05$  | 4 | 103,2±1,1  | $p_{2-4}<0,01$<br>$p_{3-4}>0,05$   | 105,6±4,6     |               |
| 5 | -/- 5-е сутки                | 102,3±1,2  | $p_{2-5}<0,05$<br>$p_{1-5}<0,001$ | 5 | 105,1±1,3  | $p_{2-5}<0,001$<br>$p_{1-5}<0,001$ | 105,1±5,6     |               |
| 6 | -/- 7-е сутки                |            |                                   | 6 |            |                                    | 104,1±4,5     |               |

больных к моменту выписки (у 17) показатели вернулись в предоперационный диапазон, но достоверно отличались от показателей небеременных женщин, оставаясь на высоком уровне.

#### ГВР:

У 21 (18,75%) женщины отмечено достоверное ( $p<0,01$ ) снижение концентрации фибриногена в 1-е сутки после операции, которое к 3-м суткам возвращается к исходным показателям ( $p>0,05$ ), но нарастает по сравнению с 1-и сутками к 5-м суткам. Концентрация фибриногена к моменту выписки (5–7-е сутки) в этой группе достоверно выше, чем у небеременных.

Группа В ( $n=21$ ; 81,25%) характеризовалась неуклонным достоверным снижением концентрации фибриногена с 1-х суток послеоперационного периода. Наиболее выраженными эти изменения были у пациенток в возрасте старше 35–40 лет, где отмечалось снижение концентрации на 50–37% у пациенток, прооперированных по поводу тяжелой степени преэклампсии.

Можно заключить: 1) что гемодилюция во время операции либо кратковременно влияет, или не влияет на показатели гемостаза; 2) снижение показателей концентрации фибриногена свидетельствует о процессах потребления а, значит, о возрастающей опасности тромбообразования у 60,41% пациенток из общей группы оперированных беременных. Эти пациентки были выписаны на 7-е сутки с показателями фибриногена, которые отличались от показателей у беременных перед операцией и у небеременных.

Данные о времени свертывания крови (ВСК) приведены в табл. 3.

#### ГСР и ГВР:

- отмечено достоверное снижение ВСК в конце беременности по сравнению с небеременными ( $p>0,05$ );

- в 1-е сутки после операции не отмечено достоверных изменений в сравнении с предоперационными показателями;

- на 3-и сутки в ГСР и 3–5-е сутки в ГВР отмечены наиболее низкие показатели ВСК ( $p>0,001$ );

- на 7-е сутки показатель в ГСР не отличается от исходного ( $p>0,05$ ), но отличается от показателя у небеременных;

- в ГВР на 7-е сутки ВСК не нормализуется и отличается от дооперационного ( $p<0,05$ ) показателя у небеременных ( $p>0,001$ ), свидетельствуя о сохраняющейся гиперкоагуляции к моменту выписки;

- наиболее выраженные изменения отмечены в возрастной группе 35–40 лет: 1) в 1-е сутки отмечено увеличение ВСК ( $p>0,05$ ), что можно оценить как состояние гипокоагуляции; 2) на 3–5–7-е сутки ВСК достоверно снижается ( $p>0,001$ );

- на 5–7-е сутки (время выписки из стационара) сохраняется состояние гиперкоагуляции.

Данные о протромбиновом индексе представлены в табл. 4.

В ГСР отмечено достоверное повышение показателя в 1-е сутки, в течение 3–5 сут сохраняется гиперкоагуляция с достоверным отличием от показателя перед операцией и показателем у небеременных. При индивидуальном анализе отмечено повышение протромбинового индекса до 101–105% у 57 наблюдаемых.

В ГВР к 3–5-м суткам показатель протромбинового индекса повышается и к 5–7-м суткам он достоверно отличается от предоперационного значения и от показателя у небеременных.

Данные времени рекальцификации (ВР) приведены в табл. 5.

У беременных в конце беременности (перед кесаревым сечением) отмечается достоверное снижение ВР по сравнению с небеременными. С 1-х по 5-е сутки в ГСР и ГВР

Время рекальцификации

| № | Группы                       | ГСР        |                                    | № | ГВР        |                                    |            |                                    |
|---|------------------------------|------------|------------------------------------|---|------------|------------------------------------|------------|------------------------------------|
|   |                              | Показатель | Достоверность                      |   | Показатель | Достоверность                      | Показатель | Достоверность                      |
| 1 | Небеременные                 | 110,4±1,1  |                                    | 1 | 110,4±1,1  |                                    | 110,4±1,1  |                                    |
| 2 | Физиологическая беременность | 103,4±2,8  | $p_{1-2}<0,05$                     | 2 | 103,4±2,8  | $p_{1-2}<0,05$                     | 103,4±3,8  | $p_{1-2}<0,05$                     |
| 3 | КС 1-е сутки                 | 88,7±4,0   | $p_{2-3}<0,001$<br>$p_{1-3}<0,001$ | 3 | 83,±3,4    | $p_{2-3}<0,001$                    | 84,5±2,4   | $p_{2-3}<0,001$                    |
| 4 | -/- 3-и сутки                | 85,1±1,3   | $p_{2-4}<0,001$                    | 4 | 79,7±3,2   | $p_{2-3}<0,001$<br>$p_{3-4}>0,05$  | 81,5±7,1   | $p_{2-3}<0,001$<br>$p_{3-4}>0,05$  |
| 5 | -/- 5-е сутки                | 81,3±2,7   | $p_{2-5}<0,001$<br>$p_{1-5}<0,001$ | 5 | 80,1±4,1   | $p_{1-5}<0,001$<br>$p_{2-5}<0,001$ | 74,5±5,7   | $p_{1-5}<0,001$<br>$p_{2-5}<0,001$ |
| 6 | -/- 7-е сутки                |            |                                    | 6 |            |                                    | 70,1±2,4   | $p_{1-6}<0,001$<br>$p_{2-6}<0,001$ |

констатированы однонаправленные изменения, характеризующиеся достоверным снижением показателей по сравнению с показателями до беременности, и дооперационными, особенно выраженные в группе женщин в возрасте после 35 лет и у пациенток, оперированных по поводу тяжелой степени преэклампсии. К моменту выписки эти показатели значительно отличались от показателя дооперационного уровня, и показателей у небеременных в обеих группах, наиболее выраженные у пациенток старше 35 лет.

#### Анализ клинических показателей

Кровопотеря в группе среднего и высокого уровня достоверно не различались  $0,48\pm0,01\%$  и  $0,53\pm0,03\%$ ,  $p>0,05$ , однако в возрастной группе старше 40 лет кровопотеря была достоверно выше, чем в других возрастных группах ( $0,65\pm0,15\%$ ,  $p<0,001$ ), отмечено достоверное снижение гемоглобина в ГСР и ГВР на 3-и сутки после операции, с достоверной разницей между ГСР и ГВР (гемоглобин достоверно ниже в группе высокого риска). Наиболее выраженным (-7,4%) было снижение гемоглобина в группе после 40 лет; (-5,1%) у пациенток 36–40 лет; (-6,7%) в возрасте 31–35 лет; (-3,1%) у пациенток до 30 лет.

Количество эритроцитов достоверно снижается на 3-и сутки после операции в обеих группах при отсутствии достоверной разницы между группами. При анализе в возрастных группах констатировано достоверное снижение в группе до 30 лет ( $p<0,05$  -3,7%), в 31–35 лет (-8,1%),  $p>0,05$  за счет дисперсии показателей; (-3,3%),  $p>0,05$  у женщин 36–40 лет (-6,5%),  $p<0,05$ , после 40 лет.

Снижение показателей числа эритроцитов и гемоглобина можно объяснить кровопотерей во время операции (хотя она находилась на уровне 400–500 мл) гемодилюцией. Однако показатели красной крови сохраняются на показателях, ниже, чем до операции, и к моменту выписки, что дает основание считать, что роль гемодилюции в снижении этих показателей незначительна.

Эритроциты, как и тромбоциты и фибриноген, участвуют в формировании тромба, поэтому длительное сохранение сниженных показателей эритроцитов или их снижение при физиологической интраоперационной кровопотере и физиологических потерях после операции всегда должно настораживать в плане их потребления в тромбы и контролироваться параллельно с тромбоцитами, фибриногеном и другими показателями.

Обращает на себя внимание послеоперационная динамика общего белка крови: отмечено достоверное повышение концентрации белка как в ГСР, так и в ГВР, начиная с 1-х до 3–5-х суток послеоперационного периода (с достоверной разницей между 1–5 сут).

Клинические критерии применения бемипарина с НПВП:

- ни у одной больной не отмечено осложнений репаративного процесса, возникновения тромбоэмболических осложнений, кровотечений из раны – внутрибрюшных или локальных (в месте инъекций), образования гематом.

Выписка из стационара в ГВР осуществляется на  $7,0\pm0,3$  сут, в ГСР –  $6,2\pm0,2$  ( $p<0,05$ ). Наиболее поздняя выписка отмечена в группе 35–40 лет –  $7,2\pm0,7$ .

#### ВЫВОДЫ

1. К концу беременности отмечено изменение показателей гемостаза, свидетельствующее о гиперкоагуляции.
2. После кесарева сечения показатели количества тромбоцитов, концентрации фибриногена снижаются у большей части пациенток группы среднего риска и, особенно, группы высокого риска по тромбообразованию, куда вошли беременные с тяжелой степенью преэклампсии, старше 35 лет. Эти показатели не нормализуются к моменту выписки (3–7-е сутки).
3. Интегральным показателем состояния гемостаза может быть время свертывания крови, свидетельствующее о состоянии гиперкоагуляции у наблюдаемых пациенток.
4. По клиническим и параклиническим данным применение бемипарина и дексалгина с целью тромбопрофилактики в послеоперационный период не вызывает гипокоагуляции и кровотечений.
5. Показатели гемостаза у наблюдаемых пациенток свидетельствуют о необходимости продолжения корригирующей терапии после выписки из стационара в связи с сохраняющейся тромбоопасностью.

#### Показники гемостаза після кесарева розтину в групах ризику в разі застосування низькомолекулярних гепаринів і нестероїдних протизапальних препаратів В.Ф. Нагорна, Р.І. Гонта, Т.Г. Бощенко

Проаналізована динаміка показників гемостазіограм, доступних для виконання в родопомічних закладах I–III рівня, у 100 вагітних груп середнього та високого ризику з тромбоутворення, розроджених шляхом кесарева розтину, що отримували беміпарин і нестероїдні протизапальні препарати в післяопераційний період. Відзначені суттєві зміни показників у післяопераційний період, що свідчать про гіперкоагуляцію, яка зберігається до 5–7-х діб (дні виписки зі стаціонару) і вимагає продовження коригувальної терапії в амбулаторних умовах. Ускладнень у вигляді підвищеної кровоточивості не спостерігалось.

**Ключові слова:** вагітність, система гемостазу.

# ЦИБОР

бемипарин

## НОВОЕ ИЗМЕРЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Цибор – вторая генерация низкомолекулярных гепаринов<sup>1</sup>

Цибор более эффективен в лечении венозного тромбоэмболизма в сравнении с НФГ<sup>1</sup>

Цибор имеет лучшие результаты по степени регрессии тромба при лечении ТГВ в сравнении с НМГ 1-ой генерации<sup>3</sup>

Легкость подбора дозы<sup>2</sup>

Однократное введение в сутки<sup>2</sup>



### ЦИБОР

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для професіональної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепаринів. Код АТХ B01A B12. **Показання.** Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до бемипарину натрію або до гепаринів. Підтверджена тромбоцитопенія або підозра на тромбоцитопенію, що імунологічно обумовлена гепарином, в анамнезі. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч через порушення згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС) за наявності індукованої гепарином тромбоцитопенії. Гострий бактеріальний ендокардит та затятий ендокардит. Різні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад, активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневіризма або церебральна неоплазія. Хворим, які застосовують гепарин для лікування, а не для профілактики, регіональна анестезія та планове хірургічне втручання протипоказані. **Побічні реакції.** Дуже часто спостерігається: екхімоз у місці ін'єкції.

Повний перелік можливих побічних реакцій та повна інформація про лікарський засіб зазначені в інструкції для медичного застосування.

Р.П. № UA/12257/01/01 від 01.06.12

1. Kakkar W, Gebuska M, Kadziola Z, Saba N, Carrasco P; Bemiparin Investigators. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2003; 89(4):674-80.

2. Инструкция для медицинского применения препарата Цибор

3. Gomez-Outes A, Lecumberri R, Lafuente-Guijosa A, Martinez-Gonzalez J, Carrasco P, Rocha E. Correlation between thrombus regression and recurrent venous thromboembolism. Examining venographic and clinical effects of low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(9):1581-7.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

Представництво в Україні:  
02098, Київ, вул. Березняківська, 29  
Тел.: (044) 494-33-88

**Hemostatic parameters after caesarean section in risk groups with use of low molecular weight heparin and non-steroidal anti-inflammatory drugs**  
**V.F. Sermon, R.I. Gaunt, T.G Boshchenko**

In this article we assessed the dynamics of hemostasiogram parameters available for detection in maternity institutions of II–III levels in 100 pregnant women with moderate and high risk for thrombosis, which

underwent delivery by Cesarean section and received bemiparin + NSAIDs in postoperative period. Study results suggest that there are significant changes of indicators in postoperative period as a sign of hypercoagulation that continues up to 5–7 days after delivery (days of discharge) and requires a further corrective therapy in outpatient department. We did not observe cases of complications in the form of increased bleeding.

**Key words:** *pregnancy, hemostatic system.*

**Сведения об авторах**

**Нагорная Виктория Федоровна** – Одесский национальный медицинский университет, Одесский областной перинатальный центр, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного 26; тел.: (048) 750-01-77

**Гонта Родион Иванович** – Одесский национальный медицинский университет, Одесский областной перинатальный центр, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного 26; тел.: (048) 750-03-67.

**Бощенко Татьяна Григорьевна** – Одесский национальный медицинский университет, Одесский областной перинатальный центр, г. Одесса, ул. Ак. Заболотного, 26.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.Д., Мааров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. – Триада-Х, 2002. – 496 с.
2. Ткаченко Р.А. «Ключові моменти знеболення і тромбопрофілактики в акушерстві та гінекології», XIII з'їзд

- акушерів-гінекологів України. Матеріалі симпозиуму «Актуальні проблеми в акушерсько-гінекологічній практиці». Berlin-Chemie Merparini, 2011, 16–22 с.
3. Сенчук А.Я., Иваненко С.В. Тромбозмболія легочних артерій в акушерсько-гінекологічній практиці // Медицинские аспекты здоровья

- женщины. – № 4 (7). – 2007.
4. Медведь В.И. «Антитромботична терапія при антифосфоліпідному синдромі у вагітних». XIII з'їзд акушерів-гінекологів України. Матеріалі симпозиуму «Актуальні проблеми в акушерсько-гінекологічній практиці». Berlin-Chemie Merparini, 2011, 24–29 с.

5. Нагорная В.Ф., Гонта Р.И., Коваленко Н.Ю., Похильченко М.А, Индивидуализированный подход к тромбопрофилактике в акушерской практике // Здоровье женщины, № 6 (62). – 2011. – С. 86–89.
6. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.

*Статья поступила в редакцию 05.09.2013*