

# Акушерська тактика при відшаруванні нормально розташованої плаценти при недоношеній вагітності

**В.І. Пирогова<sup>1</sup>, З.В. Сміх<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Львівський обласний клінічний перинатальний центр

Наведені результати проспективного дослідження клінічної ефективності препарату Транексам у медикаментозному супроводі пацієнок з відшаруванням нормально розташованої плаценти. Установлено, що відсутність прогресування відшарування плаценти та сприятливі наслідки вагітності спостерігаються у разі стабілізації і зниження рівня Д-димеру у сироватці крові до 1400–1500 нг/мл при рівні  $2258,5 \pm 315,5$  нг/мл в гострій фазі процесу.

Включення препарату Транексам у комплекс медикаментозного супроводу пацієнок з непрогресуючим відшаруванням нормально розташованої плаценти реалізується вірогідним зменшенням термінів організації ретроплацентарних гематом, має виражений гемостатичний ефект, не призводить до розвитку побічних ефектів, дозволяє досягнути пролонгування вагітності до сприятливих для плода термінів.

**Ключові слова:** відшарування нормально розташованої плаценти, Д-димер, Транексам.

Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП) продовжує залишатися одним з найбільш грізних ускладнень вагітності та пологів, яке призводить до тяжких наслідків для матері та плода. Питання супроводу вагітності з частковим непрогресуючим відшаруванням плаценти при недоношеній вагітності залишаються актуальними протягом тривалого часу і стосуються, зокрема, безпеки та ефективності використання гемостатичних засобів. За даними світової статистики, частота ПВНРП коливається в досить широкі межі від 0,3–0,6% до 1,2–1,4% [1, 5, 10, 11]. Незважаючи на тривалу наукову історію вивчення ПВНРП, проблема остаточно не вирішена, а відшарування плаценти є однією з причин материнської смертності під час вагітності, а перинатальна смертність може досягати 25%. Діти, що народилися від матерів з передчасним відшаруванням плаценти, мають високий ризик розвитку неврологічної патології.

Серед «фонових станів», себто підготовчих патологічних процесів патоморфологічного і патофізіологічного характеру, розвиток яких створює умови для реалізації ефекту домінувального фактора ПВНРП, розглядаються аномалії скоротливої діяльності матки; венозний застій в органах малого таза; загроза переривання вагітності з утворенням ретрохоріальної гематоми на різних термінах гестації; передчасний розрив плодових оболонок; травми; гіпертензивні розлади вагітних; варіанти вроджених і набутих тромбофілій; антифосфоліпідний синдром [1, 3, 10, 13]. Існує реальний патогенез самого процесу ПВНРП, основу якого складають чинники, які безпосередньо реалізують відшарування плаценти або її частини від ложа. При цьому один фактор є домінуваль-

ним, без участі якого ПВНРП неможлива. До 30% ПВНРП розвиваються у вагітних без проявів прееклампсії та екстрагенітальної патології. Відсутність в даний час чітких уявлень про патогенетичні механізми передчасного відшарування плаценти на клітинному і тканинному рівнях, особливо в подібних клінічних ситуаціях, не дозволяє прогнозувати ризик ПВНРП і проводити адекватні профілактичні заходи [4, 10, 12, 13].

Згідно з гемостазіологічною концепцією в патогенезі ПВНРП задіяні два основних фактори: прогресуюча облітерація просвіту матково-плацентарних артерій, яка призводить до гіперперфузії інтервіллізів простору; гіперкоагуляція материнської крові та порушення функціонування антикоагуляційної «плодової» ланки гемостазу. Зрив механізмів місцевого гемостазу та виникнення умов для наростаючого тромбозу в межворсинчастому просторі реалізується утворенням ретроплацентарної гематоми [5].

За неускладненого перебігу вагітності підвищення активності згортання крові в цілому є природним процесом, який пов'язаний не тільки з появою додаткового матково-плацентарного кола кровообігу, але й підготовкою до можливої крововтрати під час пологів. Зміни в системі гемостазу під час вагітності включають в себе активацію прокоагулянтних механізмів, збільшення факторів згортання, розвиток резистентності до активованого протеїну С, зниження активності протеїну С та активності інгібітора тканинного фактора. У III триместрі вагітності відбувається збільшення обсягу плазми матері на 4%, вмісту еритроцитів на 24%, ОЦК – до 6–7 л, спостерігається підвищення рівнів фібриногену, факторів згортання крові VII, VIII, X, фон Віллебранда, інгібітора активатора плазміногену PAI-1, зниження рівня протеїну S, зниження фібринолітичної активності [5, 8]. Основна функціональна спрямованість системи згортання крові орієнтована на підтримку оптимального рівня трансплацентарного обміну та профілактику кровотечі під час вагітності та пологів, що досягається посиленням активності коагуляційної ланки гемостазу [5, 8]. Формування мікротромбів у судинах плаценти частіше спостерігається при плацентарній недостатності, що відображає потенційну «системну готовність» до кровотечі у матково-плацентарно-плодовому комплексі.

Для діагностики стану системи згортання крові у моніторингу фізіологічної вагітності прийнято використовувати вимірювання активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу, фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів, міжнародного нормалізованого відношення, протромбінового індексу, числа тромбоцитів, часу згортання, рівня Д-димеру. Згідно з даними літератури, Д-димер представляє про-

дукт розпаду фібрину, невеликий фрагмент білка, присутній в крові після руйнування тромбу і складається з двох D-фрагментів фібриногену, що з'єднуються, рівень якого поступово зростає і до моменту пологів може перевищувати вихідний в 3–4 рази. При фізіологічному перебігу вагітності в системі гемостазу відбуваються компенсаторно-приспосувальні зміни, у зв'язку з чим рівень D-димеру поступово зростає і до моменту пологів може перевищувати вихідний у 3–4 рази. D-димер при вагітності в I триместрі збільшується приблизно в 1,5 разу, у II – до 2 разів, у III – майже в 3 рази. Значне (у 5–10 разів) підвищення рівня D-димеру спостерігається у жінок з патологічно перебігаючими вагітністю та пологами (звичне невиношування, преєклампсія, передчасне відшарування плаценти).

Дані низки авторів свідчать про діагностичне і прогностичне значення визначення вмісту в крові вагітних антитромбіну і D-димеру для оцінювання ступеня вираженості гіперкоагуляційного синдрому та наявності внутрішньосудинного згортання крові. Визначення рівня D-димеру в венозній крові вважається на сьогодні одним з найбільш валідних методів діагностики ускладнень вагітності [2, 8]. Тривалий період життя D-димеру (близько 6 год) дозволяє проводити діагностику з високою точністю.

У вагітних та породілей з ПВНRP спостерігається зниження вмісту в крові природного антикоагулянта антитромбіну і підвищення рівня маркера внутрішньосудинного згортання крові D-димеру [11], у той самий час особливо важливим є баланс між інтенсивністю згортання крові та активністю фібринолізу при ДВЗ-синдромі: перший механізм може зумовлювати виникнення ішемічних і тромботичних явищ, а другий – призводити до маніфестації геморагічного синдрому.

Гострі та підгострі форми ДВЗ-синдрому можуть переходити у хронічні після купірування коагулопатій споживання, при яких ризик повторного прогресування ДВЗ-синдрому зберігається, що є особливо небезпечним при не прогресуючому відшаруванні нормально розташованої плаценти.

У 10–15% хворих клінічні ознаки ДВЗ-синдрому можуть бути відсутні. Це так звані латентні варіанти перебігу ДВЗ-синдрому. Діагностика здійснюється виключно на основі спеціальних методів дослідження. Для підгострої форми ДВЗ-синдрому характерний більш сприятливий перебіг. На перший план виступають ознаки кровоточивості, які варіюють від помірно виражених до мінімальних. Такий стан може тривати досить довго – дні, тижні, однак приєднання екзогенного стимулу переводить синдром з підгострої в гостру генералізовану форму. Необхідно також враховувати так звані приховані форми ДВЗ-синдрому, більш характерні для хронічного його перебігу, що спостерігаються в 10% випадків [8].

Будь-яка форма ДВЗ-синдрому має фазний перебіг, при цьому відмінність між ними як раз і полягає в переважанні тієї чи іншої фази. Перша фаза ДВЗ-синдрому (компенсована активація гемостатичної системи) характеризується відсутністю клінічних симптомів і ознак споживання компонентів системи гемостазу. Показники АЧТЧ, кількості тромбоцитів в межах норми, однак спостерігається незначне зниження рівнів антитромбіну III.

Особливостями другої фази ДВЗ (фаза декомпенсованої активації системи гемостазу, відповідає підгострій формі клінічного перебігу ДВЗ-синдрому) є початкові прояви коагулопатії і тромбоцитопатії споживання, нестабільність гемостазу і можливість провокування геморагічних ускладнень, наприклад, хірургічним втручанням без відповідної підготовки системи гемостазу. Відзна-

чається постійне зниження кількості тромбоцитів та факторів коагуляції, постійне підвищення маркерів активації гемостазу і тромбофілії, в тому числі і ензим-інгібіторних комплексів, пролонгування АЧТЧ, зниження концентрації антитромбіну III постійно знижується, підвищуються рівні ПДФ, D-димеру [5, 8, 9].

Розгорнутий ДВЗ-синдром відповідає гострій формі ДВЗ-синдрому, для якого характерна декомпенсація (зрив) системи гемостазу, що супроводжується масивними множинними геморагіями різної локалізації нарівні з мультиорганною недостатністю. Дуже важливо, що спонтанний розвиток гострої фази ДВЗ-синдрому (при невизначених I і II фазах) можливий при ПВНRP. Значно пролонгується АЧТЧ, кількість тромбоцитів зменшується до 40% від початкового рівня, рівні фібриногену, антитромбіну III знижуються до 50% від вихідних показників, відзначається різко виражене підвищення рівнів ПДФ та D-димеру.

Саме можлива нестабільність системи гемостазу при пролонгуванні вагітності, яка ускладнилась у II триместрі відшаруванням плаценти з утворенням ретрохоріальної гематоми, визначає ризики для матері і плода при пролонгуванні вагітності з метою збільшення шансів життєздатності плода.

Препарати гемостатичної терапії, які використовують під час вагітності, повинні відповідати низці вимог: відсутність тератогенного ефекту, ембріо- та фетотоксичності; швидка і ефективна дія; відсутність кумулятивного ефекту; незначний системний вплив на гемостаз. Останній фактор є особливо важливим, оскільки активація внутрішньосудинного згортання, з одного боку, може вести до мікротромбозу, що погіршує функцію плаценти, особливо в умовах фізіологічної гіперкоагуляції при вагітності, а з іншого боку, небезпечна для організму матері у зв'язку з ризиком розвитку тромбозу [4, 9]. Препарат транексамової кислоти (Транексам), будучи антифібринолітиком, інгібує дію активатора плазміну і плазміногену. Це дозволяє препарату надавати гемостатичну дію без системного впливу і вираженого впливу на гемостаз [7]. 19-річний період спостереження в Скандинавії за 238 000 пацієнтками засвідчив відсутність підвищення частоти тромботичних ускладнень у порівнянні зі звичайним рівнем тромбозів серед пацієнток аналогічного віку. Було доведено, що при застосуванні транексамової кислоти коагуляційний потенціал крові вагітних не підвищується, отже, ймовірність розвитку тромбозу є на популяційному рівні [9].

Використання Транексаму під час вагітності дозволяє швидко і ефективно зупинити кровотечу. Внутрішньовенне введення препарату проводиться з розрахунку 10–15 мг на 1 кг маси тіла вагітної залежно від обсягу крові, що втрачається. У середньому, в I триместрі вагітності добова доза транексамової кислоти при кровотечі становить до 1000 мг, в II і III триместрах вагітності – від 1000 до 2000 мг на добу. Після внутрішньовенного введення рекомендується перехід на таблетоване вживання препарату по 250–500 мг 3 рази на день протягом 5–7 днів [6, 9].

**Мега дослідження:** визначити ефективність транексамової кислоти (препарат Транексам) у супроводі вагітності при частковому непрогресуючому відшаруванні нормально розташованої плаценти.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 127 пацієнток з плацентарною недостатністю, яка розвинулась на тлі утворення ретрохоріальної гематоми у I триместрі вагітності і були повторно госпіталізовані у терміни 22–26 тиж з ознака-

ми передчасного відшарування плаценти. У дослідження не включали вагітних з важкими екстрагенітальними захворюваннями; передчасним розривом плодового міхура.

Об'єктивне загальносоматичне, клініко-лабораторне, акушерське обстеження проводили рутинними методами згідно з чинними наказами МОЗ України. Стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) оцінювали з використанням комплексу методів: ультразвукової фето- та плацентометрії, доплерометрії, кількісного визначення гормонів ФПК. Ультрасонографію ФПК і доплерометрію матково-плацентарного кровотоку проводили за допомогою апарату «Philips 5000». Для оцінювання кривих швидкості кровотоку визначали систоло-діастолічне відношення (С/Д), пульсаційний індекс (ПІ) і індекс резистентності (ІР) за М.В. Медведєвим (1996).

Визначення гормонів ФПК у сироватці крові вагітних – естріюлу ( $E_3$ ), прогестерону (П), плацентарного лактогену (ПЛ), проводили імунохемілюмінесцентним методом з використанням комерційних тест-систем. Досліджували систему гемостазу з кількісним визначенням одного з найбільш перспективних тестів для раннього виявлення ДВЗ-синдрому – рівня Д-димеру у сироватці крові. Морфологічне дослідження плаценти здійснювали відповідно до рекомендацій А.П. Міланова. Статистичне оброблення даних виконано за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc, США).

При динамічному спостереженні у 47 (37%) вагітних встановлено відсутність прогресування відшарування нормально розташованої плаценти, які сліпим методом були розподілені на дві групи.

Пацієнтки обох груп отримували терапію, спрямовану на збереження вагітності (мікронізований прогестерон вагінально у добовій дозі 200 мг), антианемічні та седативні препарати. Основну групу склали 32 вагітних, які отримували як гемостатичну терапію Транексам у добовій дозі 1000 мг протягом 5–7 днів до редукції клінічних та УЗ-проявів відшарування плаценти. 15 пацієнток, яким в комплексі лікувальних заходів проводили гемостатичну терапію препаратом етамзилат натрію, склали групу порівняння.

Основна група та група порівняння за віком (у першій групі –  $28,4 \pm 1,8$  року, у другій групі –  $29,2 \pm 2,1$  року), паритетом пологів, термінами гестації, соматичним і акушерсько-гінекологічним анамнезом, локалізацією і орієнтовними розмірами ретроплацентарних гематом були порівнюваними. Оцінювали тривалість та інтенсивність кров'янистих виділень зі статевих шляхів, швидкість стабілізації та регресу ретроплацентарної гематоми, період пролонгування і наслідки вагітності, післяпологові ускладнення, тривалість перебування в стаціонарі.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Припинення кров'янистих виділень при використанні транексамової кислоти спостерігалась на 2-у добу від початку терапії, тривалість кровотечі в середньому складала  $2,5 \pm 0,4$  дня, тоді як у пацієнток групи порівняння, які використовували етамзилат натрію, тривалість кровотечі була достовірно більше –  $4,9 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,05$ ). Ці показники корелювали з даними динамічного ультразвукового спостереження, які свідчили про відсутність прогресування ретроплацентарних гематом. При використанні препарату Транексам відбувалася організація гематом в більш короткі терміни – у 17 з 32 (53,1%) жінок основної групи і у 4 з 15 жінок групи порівняння (26,7%), що відобразилось на наслідках вагітності.

Середня кількість тромбоцитів пацієнток досліджуваних груп знаходилась у межах фізіологічної норми і становила  $203,5 \times 10^9$ /л в основній групі та  $207 \times 10^9$ /л у групі порівняння. Середні значення АЧТЧ у пацієнток обох груп становило  $35,1 \pm 5,2$  с і відрізнялось від нормативних показників, застосування Транексаму призводило до зниження величини АЧТЧ до  $27,3 \pm 1,6$  с в основній групі (різниця між основною та групою порівняння 5 с ( $p < 0,05$ ). У ході дослідження встановлено, що середній вміст Д-димеру у пацієнток обох груп до початку терапії перевищував орієнтовні показники норми у 1,5 рази і становив  $2258,5 \pm 315,5$  нг/мл. Аналіз змін рівня Д-димеру і співставлення з наслідками вагітності свідчив, що сприятливому перебігу вагітності відповідали стабілізація і зниження рівня Д-димеру до 1400–1500 нг/мл, що мало місце у 21 (65,6%) пацієнтки основної групи, які отримували Транексам. У групі порівняння вираженої динаміки змін рівня Д-димеру не встановлено.

У процесі лікування покращання матково-плацентарного кровотоку спостерігалось в обох групах, однак вираженість і час появи позитивних змін відрізнялися. Так, в основній групі в середньому вже на  $10,2 \pm 0,9$  добу були відсутні порушення маткового кровотоку ІБ ступеня, а в 12 (63,2%) випадках відзначена повна нормалізація матково-плодового кровотоку, що за даними УЗД і доплерометрії (організація гематоми) відповідала позитивному клінічному перебігу. Вихідні гемодинамічні порушення у основній групі зберігались у 7 (36,8%) вагітних.

У той самий час позитивна динаміка у вагітних групи порівняння починала виявлятися пізніше – в середньому на  $15,5 \pm 1,2$  добу ( $p < 0,05$ ). У групі порівняння показник нормалізації гемодинаміки ФПК у цей період склав 50,0% серед пацієнток з вихідним порушенням гемодинаміки ІА і ІБ ступеня.

У 21 (65,6%) пацієнтки основної групи пологи відбулися в терміні 37–38 тиж, у 8 (25,0%) випадках мали місце передчасні пологи у 34–35 тиж, 3 (9,4%) пацієнтки були розроджені оперативним шляхом у 28–30 тиж гестації в зв'язку з прогресуванням відшарування плаценти. У групі порівняння вагітність закінчилася терміновими пологами у 8 (53,3%) випадках, у 5 (33,3%) пацієнток відбулися передчасні пологи в терміні 31–33 тиж гестації, 2 (13,3%) вагітних були розроджені оперативним шляхом у 27–28 тиж гестації в зв'язку з прогресуванням відшарування плаценти ( $p < 0,05$  порівняно з основною групою).

Динамічне вивчення системи гемостазу вагітних, які отримували терапію Транексамом, показало, що препарат Транексам в середніх добових дозах (750–1000 мг/добу) при тривалості курсу лікування 5–7 днів має виражений гемостатичний ефект, не спричиняє побічних ефектів, що дозволяє успішно пролонгувати вагітність до більш сприятливих для плода термінів.

### ВИСНОВКИ

Відсутності прогресування відшарування плаценти та сприятливим наслідкам вагітності відповідають стабілізація і зниження рівня Д-димеру у сироватці крові до 1400–1500 нг/мл при рівні  $2258,5 \pm 315,5$  нг/мл в гострій фазі процесу.

Включення препарату Транексам у комплекс медикamentозного супроводу пацієнток з непрогресуючим відшаруванням нормально розташованої плаценти реалізується вірогідним зменшенням термінів організації ретроплацентарних гематом, має виражений гемостатичний ефект, не спричиняє побічних ефектів дозволяє досягнути пролонгування вагітності до сприятливих для плода термінів.

**Акушерская тактика при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты при недоношенной беременности**

**В.И. Пирогова, З.В. Смих**

Приведены результаты проспективного исследования клинической эффективности препарата Транексам в медикаментозном сопровождении пациенток с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Установлено, что отсутствие прогрессирования отслойки плаценты и благоприятные результаты беременности наблюдаются при стабилизации и снижении уровня Д-димера в сыворотке крови до 1400–1500 нг/мл при уровне 2258,5±315,5 нг/мл в острой фазе процесса.

Включение препарата Транексам в комплекс медикаментозного сопровождения пациенток с непрогрессирующей отслойкой нормально расположенной плаценты реализуется достоверным уменьшением сроков организации ретроплацентарной гематомы, выраженным гемостатическим эффектом, не вызывает побочных эффектов, позволяет достичь пролонгирования беременности до благоприятного для плода срока.

**Ключевые слова:** *преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, Д-димер, Транексам.*

**Obstetric tactics in abruptio placentae in preterm pregnancy**

**V.I. Pyrohova, Z.V. Smih**

The results of a prospective study of the clinical efficacy of medication accompanied Tranexam in patients with abruptio placentae. It is found that the absence of progression abruptio and favorable results correspond pregnancy stabilization and reduction of D-dimer in the blood serum to 1400–1500 ng/ml at a rate of 2258.5±315.5 ng/ml in the acute phase of the process.

The inclusion of the drug Tranexam in complex medical support of patients with non-progressive abruptio placentae, realized significant reduction in terms of the organization of retroplacental hematoma, severe hemostatic effect, no side effects, allows for prolonging the pregnancy to term favorable to the fetus.

**Key words:** *abruptio placentae, D-dimer, Tranexam.*

**Сведения об авторах**

**Пирогова Вера Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

**Смих Зоряна Васильевна** – Львовский областной клинический перинатальный центр, 79000, г. Львов, ул. Вашингтона, 6

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Билик Н.М. Перебіг вагітності у жінок групи ризику по виникненню передчасного відшарування плаценти при профілактичному лікуванні // Здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 94–96.
2. Демина Т.Н., Чайка К.В. Определение D-димера с целью прогнозирования тромботических осложнений у беременных и родильниц группы риска // Медико-социальные проблемы семьи. – 2006. – Т. 11, № 4. – С. 24–32.
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. – С. 488–497.
4. Мурашко А.В., Кравченко Н.Ф., Грибанова Н.Д. Гемореологические расстройства при гипертензии во время беременности и возможности их коррекции // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 17–19.
5. Сидельникова В.М., Кирющенков П.А. Гемостаз и беременность. – М.: Триада-Х, 2004.
6. Тингборн Л. Ингибиторы фибринолиза при лечении геморрагических расстройств // Лечение гемофилии. – 2007. – № 42.
7. Шевченко Ю.Л. и др. Кровесберегающий эффект транексамовой кислоты // Фарматека. – 2008. – № 16. – С. 17–25.
8. de Lange N.M., Lancé M.D., de Groot R. et al. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage // Obstet. Gynecol. Surv. – 2012. – Vol. 67, № 7. – P. 426–435.
9. Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 503–516.
10. Rasmussen S., Irgens L.M. Occurrence of placental abruption in relatives // BJOG. – 2009. – Vol. 116, № 5. – P. 693.
11. Su L.L., Chong Y.S. Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy / Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 77–90.
12. Tower C.L., Regan L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population // Hum. Reprod. – 2001. – Vol. 16, № 9. – P. 2005–2007.
13. Van Oppenraaij R.H., Jauniaux E., Christiansen O.B. et al. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15, № 4. – P. 409–421.

Статья поступила в редакцию 16.09.2015