

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

Correction of Hypercoagulation in Pregnant Women, by Using Intermittent Plasmapheresis in Combination with 10% HES

T. A. Fedorova, O. V. Rogachevsky, A. S. Ochan

V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

Цель данного исследования — оценка влияния прерывистого плазмафереза в сочетании с 10% ГЭК (Рефортан® ГЭК 10%, Берлин-Хеми АГ) на показатели системы гемостаза у беременных с гиперкоагуляционным синдромом. *Материал и методы.* 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-и беременным плазмозамещение проводили 10% ГЭК (Рефортан®) 500 мл. 60-и беременным плазмозамещение осуществлялось раствором 0,9% NaCl 800 мл. *Результаты.* В обеих группах произошли существенные сдвиги в сторону снижения коагуляционного потенциала. При контрольной гемостазиограмме через 14 дней, в первой группе отрицательной динамики выявлено не было, тогда как во второй группе все изучаемые показатели вернулись к значениям, которые были до проведения курса прерывистого ПА с плазмозамещением 0,9% NaCl. *Заключение:* 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 плазмозамещающего раствора, во время проведения прерывистого плазмафереза препарата ГЭК Рефортан® 10%, происходит более значительная и длительная стабилизация коагуляционного потенциала крови за счет плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза и повышении 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.

Objective: 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. *Subjects and methods.* One hundred and forty pregnant women at 25-to-34 weeks gestational age with significant 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. That with 0.9% NaCl 800 ml was carried out in 60 pregnant women. *Results.* 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. *Conclusion.* The performed analysis of hemostatic changes in pregnant women from the study and control groups leads to the conclusion that 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. *Key words:* pregnancy, miscarriage, hypercoagulation, plasmapheresis, hydroxyethyl starch.

Система гемостаза представляет собой многокомпонентный комплекс, являющийся важнейшей 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 стороны — предупреждение и остановку кровотечений.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Рогачевский Олег Владимирович
E-mail: tfedorova1@mail.ru

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 фибринолиза, 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). 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 (ПДФ). 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 (фибринстабилизирующего 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 гиперволемия 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, которые 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 изменении секреции гуморальных факторов [1].

Нарушения в системе гемостаза у беременных, проявляющиеся в наличии гиперкоагуляции и развитии хронической формы ДВС-синдрома, являются одним из важнейших 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 относятся гиповолемия и снижение перфузии органов. При этом возрастает чувствительность сосудистых элементов к циркулирующим прессорным 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 второго и третьем триместре беременности чревата рядом тяжелых осложнений, таких как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и развитие массивных акушерских кровотечений, а так же гепарин-индуцированных тромбозов и гепарин-индуцированной 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 гидроксипропилированного крахмала (ГЭК) [4–6]. Эти препараты обладают минимальными побочными эффектами, наряду с выраженными гемодинамическими и реологическими свойствами. Растворы ГЭК (Рефортан® ГЭК 10%, Берлин-Хеми АГ) 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 плазмафереза (ПА), что дает возможность значительно пролонгировать реокоррирующий эффект ПА [6, 7–10]. В связи с вышеизложенным, целью данного исследования явилась оценка влияния прерывистого плазмафереза в сочетании с 10% ГЭК

(Рефорган®) на показатели системы гемостаза у беременных с гиперкоагуляционным синдромом.

Материалы и методы

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

В I группу исследования вошли 80 женщин, которым с целью коррекции гемостаза проводили курс прерывистого плазмафереза. Плазмозамещение проводилось 10% ГЭК (Рефорган®) 500 мл.

Во II группу вошли 60 женщин, у которых плазмозамещение во время проведения ПА осуществлялось раствором 0,9% NaCl 800 мл.

Курс лечения данного синдрома состоял из 3-х сеансов прерывистого ПА с интервалом 1–2 дня. ПА 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 ± 55 мл за сеанс. Плазмозамещение осуществляли препаратами ГЭК (Рефорган®), 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 и обсуждение

При исследовании исходного состояния системы гемостаза была выявлена выраженная гиперкоагуляция по данным тромбоэластограммы (ТЭГ): $r+k-17,3 \pm 0,75$ мм, $ma-51,1 \pm 1,19$ мм, И. Т. П. — $26,5 \pm 3,3$ 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 ($4,6 \pm 0,9$ г/л) и активности факторов протромбинового комплекса (протромбиновый индекс — $107,3 \pm 1,6$) 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 проводили спустя 7 дней после проведенного лечения. В обеих группах произошли существенные сдвиги в сторону снижения коагуляционного потенциала. Произошла нормализация показателей ТЭГ: достоверно удлинились $r+k-19,4 \pm 0,7$ мм в 1-й группе и $18,9 \pm 1,2$ — во 2-й, ma — до $48,1 \pm 0,7$ мм и $47,8 \pm 1,1$; И.Т.П. до $13,8 \pm 0,9$ у. е. и $14,8$ у. е., соответственно. Агрегация тромбоцитов снизилась до 29,6% и 30,5% в 1-й и 2-й 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-й группе и у 38,3% ($n=23$) — во 2-й.

При контрольной гемостазиограмме через 14 дней, в первой группе отрицательной динамики выяв-

лено не было, тогда как во второй группе все изучаемые показатели вернулись к значениям, которые были до проведения курса прерывистого ПА 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 корригирующий эффект ПА на систему гемостаза связан с механической элиминацией vasoактивных 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 ПА ГЭК Рефорган® 10% позволяет значительно усилить коагуло- и реокорригирующий эффект, что согласуется с данными других авторов, которые также указывают на выраженный корригирующий эффект ПА 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 эффективному 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].

Заключение

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 плазмозамещающего раствора, во время проведения прерывистого плазмафереза препарата ГЭК (Рефорган® ГЭК 10%, Берлин-Хеми АГ), 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-ра мед. наук. М. 1993.
2. *Савельева Г. М., Федорова М. В., Клименко П. А., Сичинава Л. Г.* Плацентарная недостаточность. М.; 1991. 276.
3. *Сидельникова В. М.* Актуальные проблемы невынашивания беременности. М.; 1999. 138.
4. *Серов В. Н., Баранов И. И.* Растворы гидроксипропилированного крахмала в акушерско-гинекологической практике. Русс. мед. журн. 2006; 14 (1): 3–6.
5. *Шифман Е. М., Флока С. Е.* Целесообразность применения растворов ГЭК: патофизиологическое обоснование или «хитросплетения брюссельских кружев». Вестн. интенсивн. терапии 2007; 4: 41–45.
6. *Рагимов А. А., Порешина С. А., Салимов Э. Л.* Плазмаферез при системном воспалительном ответе. М.: Практическая медицина; 2008. 125.
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; (18 Suppl 1): 9–15.
8. *Martin J. N., Perry K. G., 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; 9 (3): 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; 78 (6): 684–689.
10. *Treib J., Haass A., Pindur G. et al.* 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; 36 (5): 450–455.

Поступила 25.06.09

5–6 февраля 2010 г.
15th International Symposium
on Infections in the Critically Ill Patient
Барселона, Испания www.infections-online.com

8–11 февраля 2010 г.
ASPEN Nutrition week
Лас-Вегас, США

4–5 марта 2010 г.
II Научно-практическая конференция
«Актуальные вопросы респираторной медицины»
Москва, Россия www.infomedfarmdialog.ru

9–12 марта 2010 г.
30th International Symposium on Intensive Care and
Emergency Medicine
Брюссель, Бельгия www.intensive.org

17–18 марта 2010 г.
XXIII Международный конгресс
«Парентеральное и энтеральное питание»
Москва, Россия
E-mail: porovanutr@mail.ru
Тел.: (495) 924-37-46, (495) 928-46-65

8–9 апреля 2010 г.
11th Annual NATA Symposium
Transfusion Medicine and Alternatives
Барселона, Испания www.nataonline.com

12–16 апреля 2010 г.
XVII Российский национальный конгресс
«Человек и лекарство»
Москва, Россия www.medlife.ru

27–28 апреля 2010 г.
Мастер-класс по нейроанестезиологии
и нейрореаниматологии
Санкт-Петербург, Россия www.anesth.ru

19–21 мая 2010 г.
Obstetric Anaesthesia 2010
Newcastle, USA www.oaameetings.info

26–28 мая 2010 г.
XII Международный конгресс МАКМАХ
по антимикробной терапии
Москва, Россия www.antibiotic.ru

27–28 мая 2010 г.
VII Международная конференция
«Актуальные аспекты экстракорпорального очищения
крови в интенсивной терапии»
Москва, Россия www.bakulev.ru

Май 2010 г.
VII Всероссийская научно-методическая конференция
«Стандарты и индивидуальные подходы
в анестезиологии, реаниматологии,
трансфузиологии и интенсивной терапии»
Геленджик, Россия www.kubanesth.narod.ru

2–4 июня 2010 г.
II Международный Балтийский форум: «Актуальные
проблемы анестезиологии и реаниматологии»
Калининград, Светлогорск www.anesth.ru

12–15 июня 2010 г.
Euroanaesthesia 2010
Хельсинки, Финляндия www.euroanaesthesia.org