

# Динамика изменений показателей гемостаза при комбинированной тромбопрофилактике у беременных с тяжелым гестозом

**В.Н. Запорожан, И.И. Тютрин, М.Н. Шписман, В.Г. Дубинина, О.А. Тарабрин, Е.Н. Салех**  
Одесский национальный медицинский университет

В настоящее время преэклампсия в развивающихся странах является основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Тромботические осложнения, которые могут развиваться на фоне тяжелого гестоза, представляют опасность для жизни беременной женщины. Таким образом, определение эффективных методов тромбопрофилактики при тяжелых гестозах, является одним из важнейших вопросов анестезиологии и интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** тромбопрофилактика, гемостаз, беременность, тяжелый гестоз

На сегодня гестоз остается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности, устойчиво занимая 2–3-е место в структуре материнской смертности (МС). Увеличение количества беременных с экстрагенитальной патологией и тяжелыми формами гестоза способствует расширению показаний к оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения, после которой риск тромбоэмболических осложнений в 10–15 раз выше, чем после родоразрешения через естественные родовые пути [1, 2, 5]. Развивающаяся беременность сопровождается сложным комплексом нейроэндокринных изменений, создающих условия для формирования определенных особенностей кровотока в микроциркуляторном русле, а также изменения в системе гемостаза. И по мере увеличения срока беременности коагуляционный потенциал изменяется в сторону его нарастания, т.е. имеется повышение скорости свертывания крови. При физиологическом течении беременности эти изменения носят адаптационный характер [3, 12, 15], но при развитии гестоза они приобретают патологическую окраску, и в связи с этим у беременных с гестозом частота нарушений коагуляции, по данным ряда авторов, превышает 83% [1, 2, 5, 6].

Высокий процент тромбоемболических осложнений (ТЭО) во время беременности и в послеродовой период, делают проблему профилактики ТЭО у беременных с гестозом актуальной и социально значимой. Адекватная и своевременная профилактика этих осложнений возможна при своевременном обнаружении факторов риска развития ТЭО, способности к динамическому прогнозированию и адекватному корригированию нарушений в системе гемостаза [4, 10, 11, 16].

В настоящее время в арсенале клиницистов имеется множество методов для исследования состояния системы агрегатного состояния крови, однако подавляющее большинство этих методов являются малоинформативными, и уж тем более, не дающими представления о динамике этого процесса. Метод НВПГ позволяет, в отличие от общепринятых, часто используемых методов, изучить сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный компоненты гемостаза и фибринолиза в их функциональной взаимосвязи, а также в динамике и в реальном времени [7, 8, 16].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 50 женщин с физиологическим течением беременности и 98 беременных с тяжелым гестозом. Исследование системы гемостаза у беременных с тяжелым гестозом проводилось при поступлении, после проведения пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности и на фоне применения дезагреганта кардиомагнила и антикоагулянта бемипарина. Вышеуказанная проба разработана профессором И.И. Тютриным и профессором М.Н. Шписманом для выявления компенсаторных резервов системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) и прогнозирования развития тромбоопасности [8, 16]. Пробу выполняют следующим образом: измеряется исходное артериальное давление (АД), затем дважды проводят окклюзию артериальных и венозных магистральных сосудов (путем раздувания манжетки больше, чем среднее АД – САД на 25%) по 5 мин с интервалом 25–30 мин. После этого берут венозную кровь для исследования. Показатели гемостаза регистрировались при помощи инструментального метода – низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемовискозиметрии (НВПГ).

Приводим краткую характеристику основных показателей [7].

1. Показатели, характеризующие I фазу коагуляции (сосудисто-тромбоцитарную).

- Амплитуда контактной фазы коагуляции (А1) – характеризует максимальное изменение агрегатного состояния исследуемой крови на этапе контактной активации. Отражает величину протромбиназной активности, контактно-калькреин-кинино-каскадной (КККК) реакции крови.

- Интенсивность контактной фазы коагуляции (ИКК) – отражает интенсивность КККК реакции крови, протромбиназной активности, агрегационную активность тромбоцитов и других клеток крови.

2. Показатели, характеризующие интенсивность тромбообразования и процесс полимеризации фибрина (II и III фазы коагуляции).

- Константа тромбиновой активности (КТА) – отражает скорость нарастания тромбообразования, интенсивность протеолитического этапа образования сгустка.

- Интенсивность коагуляционного драйва (ИКД) – характеризует интегративное влияние прокоагуляционных и антикоагуляционных систем на процесс образования сгустка.

- Интенсивность полимеризации сгустка (ИПС) – отражает скорость соединения мономерных молекул «бок-в-бок».

- Максимальная амплитуда (МА) – характеризует максимальную плотность образовавшегося сгустка.

- Интенсивность тотального свертывания крови (ИТС) – характеризует плотность фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка.

- Интенсивность ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС) – характеризует спонтанный лизис сгустка, отражает интенсивность непрерывного процесса гемокоагуляции, степень лабильности активаторов пламиногена (тканевого, урокиназного, калликреина, XIa фактора, XIIa фактора).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Полученные в результате исследования данные были обработаны при помощи стандартных пакетов программ «MedStat» и Microsoft Excel.

В табл. 1 показаны полученные средние значения гемовискозиметрии у женщин с физиологическим течением беременности, соответствующие данным об изменениях, происходящих в системе гемостаза при нормально протекающей беременности [3, 12], и отражают нарастание потенциала свертывания крови в основном за счет коагуляционного звена, о чем свидетельствует статистически значимые повышение показателей КТА (p<0,01), ИКД (p<0,05), МА и укорочение интервала Т3 (p< 0,05).

При присоединении гестоза отмечается гиперкоагуляция, как и при нормально протекающей беременности, но определяется более значимое повышение показателей, характеризующих II фазу коагуляции (КТА, ИКД, ИПС, МА, ИТС), а увеличение показателя ИРЛС свидетельствует в пользу активации фибринолиза (табл. 2).

Анализ реакции звеньев системы РАСК в ответ на воздействие тест-раздражителя позволяет выделить всего лишь один тип реакции системы гемостаза у беременных с преэклампсией тяжелой степени – декомпенсированный (табл. 2). Он характеризуется выраженным статистически значимым повышением показателей, отражающих I фазу коагуляции (увеличение ИКК в 7 раз и укорочение интервала Т1 в 1,75 раза) и II фазу коагуляции: увеличение контактной фазы коагуляции (в 1,5 раза), интенсивности коагуляционного драйва (в 2 раза), максимальной амплитуды, интенсивности полимеризации сгустка. Это свидетельствует о высокой степени тромбоопасности у данной категории беременных. Согласно данным И.И. Тютрина и М.Н. Шписмана [11], декомпенсированный тип ответа включает в себя сниженный фибринолиз. Однако у беременных с преэклампсией фибринолиз повышается, о чем свидетельствует повышение показателя ИРЛС в 3 раза, что, по нашему мнению, объясняется, во-первых, изначальным состоянием гиперкоагуляции, а во-вторых, плацентарной дисфункцией разной степени тяжести.

Таблица 1  
**Референтные значения показателей НВПГ при физиологической беременности**

Показатели	Среднее значение, М	Стандартная ошибка, m
A0 (отн.ед.)	166,242	16,166
A1 (отн.ед.)	170,545	13,033
T1 (мин.)	1,381	0,175
ИКК (отн.ед.)	18,754	8,034
КТА (отн.ед.)	82,032	42,413
T3 (мин.)	6,861	0,717
ИКД (отн.ед.)	60,552	4,081
A4 (отн.ед.)	723,848	26,077
T4 (мин.)	16,845	0,706
ИПС (отн.ед.)	19,242	1,145
T5 (мин.)	32,946	1,654
МА (отн.ед.)	669,091	24,103
ИТС (отн.ед.)	26,685	1,157
ИРЛС %	1,885	0,39

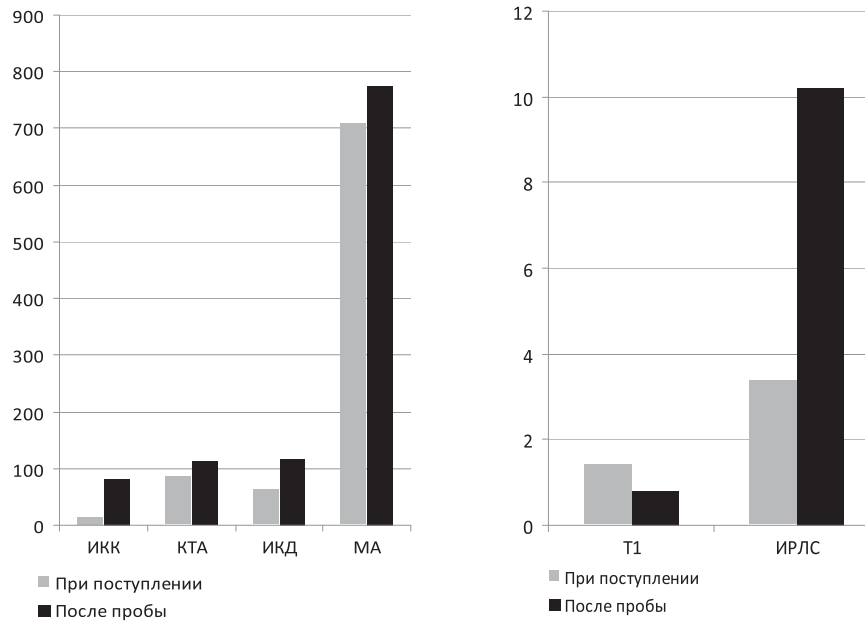
пенсированный тип ответа включает в себя сниженный фибринолиз. Однако у беременных с преэклампсией фибринолиз повышается, о чем свидетельствует повышение показателя ИРЛС в 3 раза, что, по нашему мнению, объясняется, во-первых, изначальным состоянием гиперкоагуляции, а во-вторых, плацентарной дисфункцией разной степени тяжести.

На рис. 1 представлена динамика изменений основных показателей гемостаза у беременных с тяжелой преэклампсией после проведения пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности, подтверждающая наличие тромбоопасности у данной категории женщин.

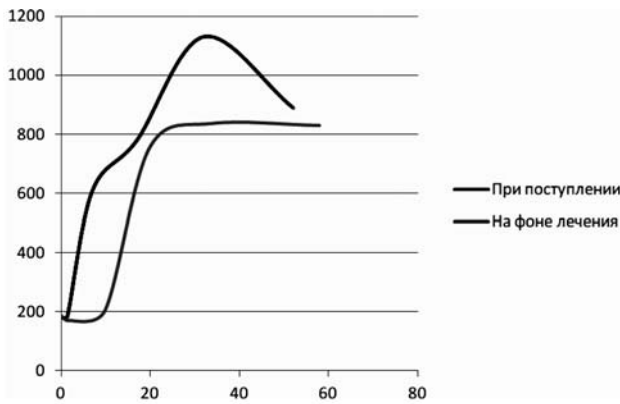
Учитывая наличие тромбоопасности у обследованных нами беременных с тяжелой преэклампсией, им было назна-

Таблица 2  
**Референтные значения показателей НВПГ у беременных с тяжелой преэклампсией**

Показатели	При поступлении		После пробы		На фоне применения бемипарина	
	Среднее значение, М	Стандартная ошибка, m	Среднее значение, М	Стандартная ошибка, m	Среднее значение, М	Стандартная ошибка, m
A0 (отн.ед.)	180,9	15,9	107,6	14,4	186,4	20,2
A1 (отн.ед.)	183,2	132	171,9	18,1	170,4	16,4
T1 (мин.)	1,4	0,2	0,81	0,1	1,8	0,25
ИКК (отн.ед.)	11,5	7,5	81,8	17,3	- 0,778	6,03
КТА (отн.ед.)	83,3	43,5	112,5	1,7	54,8	4,2
T3 (мин.)	6,98	0,5	3,7	0,20	9,93	0,91
ИКД (отн.ед.)	60,9	3,0	117,8	7,1	44,3	2,4
A4 (отн.ед.)	779,8	33,7	751,7	19,9	757,6	32,6
T4 (мин.)	17	0,5	13,7	0,20	20	0,91
ИПС (отн.ед.)	20,1	1,38	22,8	0,92	17,7	1,48
T5 (мин.)	32,3	2,1	32,4	1,9	34,04	1,89
МА (отн.ед.)	708,4	26,6	775,7	17,1	661,31	32,3
ИТС (отн.ед.)	30,7	2,4	29,2	1,54	25,9	1,31
ИРЛС %	3,37	1,8	10,2	2,22	3,6	1,98



**Рис. 1. Диаграмма динамики изменений основных показателей гемостаза у беременных с тяжелой преэклампсией после проведения пробы с двукратной локальной гипоксией верхней конечности**



**Рис. 2. Суммарная НВПГ у беременных с тяжелым гестозом при поступлении и на фоне проводимой терапии с дезагрегантом и антикоагулянтом**

чено применение дезагреганта кардиомагнила по 75 мг внутрь один раз в сутки и антикоагулянта бемипарина в дозе 2500 МЕ подкожно один раз в сутки с профилактической целью. Женщинам проводилось контрольное обследование системы гемостаза в динамике при помощи метода НВПГ.

На рис. 2 изображены две кривые, отражающие динамику процесса гемокоагуляции у беременных с тяжелым гестозом при поступлении и на 3-и сутки проводимого лечения. Анализируя их, можно отметить значительное улучшение показателей, характеризующих I и II фазы свертывания крови, а также фибринолиза.

### Выводы

На основании нами проведенных исследований мы пришли к следующим заключениям:

1. За время беременности система гемостаза претерпевает существенные изменения, результатом которых является увеличение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного потенциала системы гемостаза, а также ингибирование фибринолиза.

2. Применение нового инструментального метода НВПГ позволяет в реальном времени оценить всю кинетику тромбообразования, что чрезвычайно важно для своевременной, правильной и эффективной диагностики и проводимого лечения. Полученные нами данные тесно коррелируют с результатами клинических и лабораторных методов исследования.

3. Функциональная проба с двукратной локальной гипоксией верхней конечности позволяет оценить резерв компенсаторных возможностей системы РАСК у беременных с преэклампсией тяжелой степени и может быть использована в качестве диагностики тромбоопасности. Вышеупомянутый метод расширяет диагностические возможности в акушерстве, гинекологии, анестезиологии и интенсивной терапии для выявления нарушений в системе гемостаза.

4. Проведенная нами профилактическая комплексная коррекция состояния тромбоопасности у беременных с тяжелым гестозом путем назначения дезагреганта кардиомагнила в дозе 75 мг один раз в сутки и антикоагулянта бемипарина в дозе 2500 МЕ подкожно один раз в сутки привела к нормализации процесса свертывания крови, о чем свидетельствуют данные, полученные при помощи метода НВПГ. Это позволило не только избежать тромботических осложнений, но и пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения.

### Динаміка змін показників гемостазу при комбінованій тромбопрофілактиці у вагітних з тяжким гестозом

**В.М. Запорожан, І.І. Тютрін, М.Н. Шпісман, В.Г. Дубініна, О.О. Тарабрін, О.М. Салех**

На теперішній час преєклампсія є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності. Тромботичні ускладнення, що можуть розвинути на фоні важкого гестозу, можуть стати загрозою для життя вагітної жінки. Таким чином, визначення ефективного методу тромбопрофілактики при тяжких гестозах, є одним з найважливіших питань анестезіології та інтенсивної терапії.  
**Ключові слова:** тромбопрофілактика, гемостаз, вагітність, тяжкий гестоз.

**Dynamics of changes in hemostasis in combined thromboprophylaxis in pregnant women with severe preeclampsia**

**V.N. Zaporozhan, I.I. Tutrin, M.N. Shpisman, V.G. Dubinina, O.A. Tarabrin, E.N. Saleh**

Currently, pre-eclampsia in developing countries is a major cause of perinatal morbidity and mortality. Thrombotic complications

that may develop on the background of severe preeclampsia, is a danger to life of the pregnant woman. Thus, the determination of the effective methods of thromboprophylaxis in severe preeclampsia is one of the most important issues of anesthesiology and intensive care.

**Key words:** thromboprophylaxis, hemostasis, pregnancy, severe preeclampsia.

**Сведения об авторах**

**Запорожан Валерий Николаевич** – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г.Одесса, Валиховский переулок, 2.

**Тютрин Иван Илларионович** – Сибирский государственный медицинский университет, 634050, Россия, г. Томск, просп. Ленина 107.

**Шписман Михаил Натанович** – Сибирский государственный медицинский университет, 634050, Россия, г. Томск, просп. Ленина 107.

**Дубинина Владлена Геннадиевна** – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г.Одесса, Валиховский переулок, 2.

**Тарабрин Олег Александрович** – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г.Одесса, Валиховский переулок, 2. E-mail: kafedraait@rambler.ru

**Салех Елена Николаевна** – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г.Одесса, Валиховский переулок, 2; тел.: 063-873-21-36.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: Медпресс-информ, 2008.
2. Венчиківський Б.М. Гестози вагітних: Навч. посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів III – IV рівнів акредитації / Б.М. Венчиківський, В.М. Запорожан, А.Я. Сенчук; Національний медичний університет ім. Богомольця, Одеський державний медичний університет, Київський медичний інститут Української Асоціації народної медицини. – К.: Аконті, 2002. – 111 с. : табл. – Бібліогр.: с. 110.
3. Вереина Н.К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности / Н.К. Вереина, С.П. Синицин, В.С. Чулков // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6.
4. Макаров О.В. Перспективы диагностики и прогнозирования преэклампсии / О.В. Макаров, Е.В. Волкова, Л.С. Джохадзе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 1.
5. Нагорная В.Ф. Паталогическое акушерство / В.Ф. Нагорная: Клинические лекции. – Нежин: Гидромакс, 2008. – 216 с.
6. Тарабрин О. А. Некоторые вопросы диагностики расстройств гемостаза и прогноз развития тромбгеморрагических осложнений у беременных с преэклампсией. Регионарная анестезия с позиции оценки коагулопатий / О.А. Тарабрин, А.В. Симовских, В.Н. Мазур // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – 2007. – №3.
7. Инструментальный метод оценки функционального состояния системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) с использованием низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемокоагулографии (НПКГ): Материалы первой международной конференции «Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбозмболий» / И.И. Тютрин, А.И. Стеценко. – Томск, 2011.
8. Тютрин И.И., Удуг В.В., Шписман М.Н. Авт. свид. № 1110444 (СССР). Способ оценки тромбоопасности. Бюл. изобрет. 1984; 32:34 – 41.
9. Фаткуллин И.Ф. Наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике / Фаткуллин И.Ф., Зубаиров Д.М. – М.: МЕДпрессинформ, 2002. – 64 с.
10. Черный В.И., Кабанько Т.П., Кузнецова И.В.. Нарушение в системе гемостаза при критических состояниях / Черный В.И., Кабанько Т.П., Кузнецова И.В. – К.: Здоров'я, 2000. – 208 с.
11. Шписман М.Н., Тютрин И.И. Инструментальная оценка функциональных резервов системы гемостаза: норма и патология/ М.Н. Шписман, И.И. Тютрин: Материалы первой международной конференции « Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбозмболий». – Томск, 2011. – 130 с.
12. Яцук А. Г. Состояние сосудистотромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии/ А.Г. Яцук, А.Г. Масленников, И.Р. Тимершина// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №4.
13. Bonnar J. Venous thromboembolism and pregnancy// Clin.Obstet.Gynec. – 1981. – Vol. 8, № 2. – P. 455–473.
14. Low frequency hemoviscoelastography – new method diagnostics coagulation disorders after surgery: 19-th ESICM Annual Congress, 24-27 September, 2006, Barcelona / O. Tarabrin – Barcelona, 2006.
15. Functional state of the hemostasis system in physiological pregnancy and late: 28-th International symposium on intensive care and emergency medicine, 18-21 march, 2008, Brussels / O. Tarabrin, V. Mazur, A. Suhanov, S. Shcherbakov. – Brussel, 2008.
16. New aspects of risk assessment for development of deep venous thromboembolism in pregnant / O. Tarabrin, V. Simovskiykh, A. Mazur et al. // European Journal of Anaesthesiology. – 2008. – 25(suppl 4). – 11 AP 1–2.

Статья поступила в редакцию 18.05.2013

# ЦИБОР

бемипарин

## НОВОЕ ИЗМЕРЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

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

Цибор более эффективен в лечении венозного тромбоемболизма в сравнение 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>



1. Kakkar W, Gebssa 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.

### ЦИБОР

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТС В01А В12. **Показання.** Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до беміпарину 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 (ДВЗ) за наявності індукованої гепарином тромбоцитопенії. Гострий бактеріальний ендокардит та затяжний 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: ексімоз 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



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

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