

Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, д.м.н., А.А. АГАДЖАНОВА, Т.Б. ИОНАНИДЗЕ

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России

КРОВОТЕЧЕНИЯ ДО 22 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Согласно действующему в нашей стране с 2012 г. определению ранние потери беременности классифицируются до 21 нед. и 6 дней беременности, с 22 до 37 нед. регистрируются преждевременные роды. Подобный международный подход к регистрации перинатальной смертности требует предотвращения осложнений, начиная с ранних сроков беременности во избежание рождения глубоконедоношенного ребенка.

Ключевые слова: кровотечение, беременность, угрожающий аборт, выкидыш, транексамовая кислота

В настоящее время зарубежными авторами получены данные, свидетельствующие о возрастающем риске осложнений беременности при наличии ретрохориальных и заоболочечных гематом, начиная с первого триместра беременности. Так, в метаанализе, обобщившем данные течения и исходов беременностей за 28 лет, получены следующие ключевые выводы:

1. Пациентки, потерявшие две и более беременностей, – группа риска по развитию преждевременных родов, в т. ч. очень ранних преждевременных родов, задержки роста плода, преждевременному излитию вод, отслойкам плаценты, предлежанию плаценты, кровотечениям во втором и третьем триместрах беременности.

2. У женщин с кровотечениями на ранних сроках беременности, образованием ретроплацентарных гематом повышен риск преждевременных родов (в т. ч. очень ранних преждевременных родов), задержки роста плода, преждевременного излития вод при недоношенной беременности, отслойке плаценты во втором и третьем триместрах беременности [9].

В этой связи становится ясным, что остановка кровотечения важна начиная с ранних сроков беременности не только во избежание выкидыша и повышенной потери крови, но и для предотвращения образования больших ретроплацентарных гематом и поздних гестационных осложнений.

Кровотечение во время беременности является одним из самых опасных осложнений, требующих неотложной терапии. Акушерская тактика при кровотечениях различна в зависимости от величины кровопотери, причинных факторов, срока гестации, состояния женщины и плода.

Кровотечения до 22 недель беременности часто сопровождаются образованием внутриматочных гематом, которые могут быть как ретрохориальной/ретроплацентарной, так и заоболочечной локализации [8].

До 12 нед. беременности при появлении кровянистых выделений из половых путей необходимо проводить дифференциальную диагностику между следующими состояниями:

имплантационное кровотечение, внематочная беременность, угрожающий аборт, начавшийся аборт, свершившийся аборт, неразвивающаяся беременность, пузырный занос. Очень важная роль в диагностике принадлежит ультразвуковому исследованию, которое позволяет вовремя диагностировать состояние, требующие хирургического вмешательства (внематочная беременность, пузырный занос), а также определиться с тактикой ведения женщин с начавшимся аборт, провести дифференциальный диагноз с неразвивающейся беременностью.

В зависимости от причины, приводящей к начавшемуся выкидышу, проводится подбор этиопатогенетической терапии. Однако при кровотечениях до 22 нед. беременности на первый план выходит необходимость остановки кровотечения без ущерба для организма матери и развивающегося плода.

■ Остановка кровотечения важна начиная с ранних сроков беременности не только во избежание выкидыша и повышенной потери крови, но и для предотвращения образования больших ретроплацентарных гематом и поздних гестационных осложнений

Кровянистые выделения из цервикального канала до 22 нед. беременности могут быть следствием различных состояний, среди которых наиболее частыми являются:

- отслойка плаценты без образования гематом
- отслойка плаценты с образованием ретроплацентарной гематомы
- формирование заоболочечной гематомы
- кровотечение при низком прикреплении плаценты или ее предлежании
- децидуальная реакция пустующей полости матки при пороках развития матки (двурогая матка, удвоение матки)
- антенатальная гибель плода из двойни или тройни.

Правильная оценка клинической ситуации помогает определить интенсивность и необходимую длительность проведения гемостатической терапии.

Кроме того, исключительно важным моментом является проведение дифференциальной диагностики между кровотечением из половых путей и кровотечением, сопровождающимся подтеканием околоплодных вод при высоком боковом разрыве плодного пузыря. Диагностика данного состояния иногда представляет значительные трудности, т. к. тесты на подтекание околоплодных вод часто оказываются ложно-негативными в условиях кровотечения. В некоторых клинических ситуациях только нарастающее маловодие, по данным динамического ультразвукового исследования, позволяет правильно поставить диагноз. При подтекании околоплодных вод в сроках до 22-й нед. беременности прогноз, как правило, неблагоприятный.

При редукациях одного плода при многоплодной беременности (двойни или тройни) исключительно важным представляется своевременное назначение антибактериальной терапии (длительность курса не менее 7 дней), контроль лейкоцитоза и палочко-ядерного сдвига в динамике, а также гемостазиологический контроль для своевременной диагностики и коррекции проявлений ДВС-синдрома.

Тот же подход необходим при наличии в полости матки больших (более 3 см) ретроплацентарных и заоболочечных гематом, возникающих в результате отслойки нормально-или низкорасположенной плаценты. При наличии воспалительных изменений по данным клинического анализа крови (лейкоцитоза, повышенного уровня С реактивного белка) решается вопрос о целесообразности проведения антибактериальной терапии.

Своевременная остановка кровотечения представляется исключительно важной, т. к. длительные кровянистые выделения нарушают функционирование фетоплацентарного комплекса, создают предпосылки для формирования плацентарной недостаточности и способствуют активации воспалительных процессов в полости матки.

Препарат для гемостатической терапии, используемый в I и II триместрах беременности, должен отвечать ряду требований:

- отсутствие эмбриотоксического и тератогенного эффектов
- быстрое и эффективное действие, т. к. фактор времени при угрожающем и начавшемся аборте выходит на первый план
- отсутствие кумулятивного эффекта
- незначительное системное влияние на гемостаз.

Последний фактор является особенно важным, т. к. активация внутрисосудистого свертывания, с одной стороны, может вести к микротромбозу, что нарушает плацентацию, особенно в условиях физиологической гиперкоагуляции при беременности, а, с другой стороны, небезопасно для организма матери в связи с опасностью развития тромбоза.

Препарат транексамовой кислоты (транексам), являясь антифибринолитическим средством, ингибирует действие активатора плазмина и плазминогена, что обуславливает гемостатический эффект без выраженного влияния на систему гемостаза в целом на системном уровне [3, 6].

Так, исследования, проведенные в Скандинавии, показали, что за период свыше 19 лет на примере 238 тыс. женщин не отмечено повышения частоты тромботических осложнений по сравнению с обычным уровнем тромбозов среди пациенток того же возраста. В исследованиях, проведенных у беременных женщин, доказано, что при применении транексамовой кислоты не происходит повышения коагуляционного потенциала крови и, следовательно, риск тромбоза не повышается по сравнению с пациентками, не принимавшими препарат [4].

Вторым, безусловно важным фармакологическим свойством транексамовой кислоты является ее противовоспалительное действие за счет подавления образования кининов, провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина 1, интерлейкина 2) и других активных пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях.

Исследователи-гематологи отмечают большую эффективность транексамовой кислоты по сравнению с другими антифибринолитиками.

ТРАНЕКСАМ®

транексамовая кислота

Эффективное средство профилактики и терапии акушерских кровотечений

- Не вызывает тромботических осложнений¹
- Не обладает тератогенным эффектом, может применяться с первого триместра беременности²



1. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23–32.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата.

Маркетинг и дистрибуция:
ООО «Штада Маркетинг»
тел./факс: +7(495) 797-31-10
www.stada.ru



В последние годы появляются данные, свидетельствующие о снижении объема кровопотери после родов и во время операций кесарева сечения, в связи с чем некоторыми авторами высказывается мнение, что возможно использование препарата в целях профилактики повышенной кровопотери рутинно в родах и при кесаревом сечении [1, 5, 6]. Особую значимость такой профилактический подход приобретает в группах риска по развитию кровотечений (у женщин с тромбоцитопенией, при миоме матки, низком прикреплении плаценты и др.) [5, 6]. И хотя профилактическое использование транексамовой кислоты подлежит дальнейшему изучению, в качестве лечебного препарата для остановки послеродовых кровотечений транексамовая кислота активно используется и входит в алгоритм действий при кровотечении, по данным отечественных и зарубежных руководств [2, 3, 5, 7].

Использование препарата при кровотечении во время беременности позволяет быстро и эффективно остановить кровотечение. Внутривенное введение препарата проводится из расчета 10–15 мг на кг массы тела беременной в зависимости от объема теряемой крови. В среднем в первом триместре беременности суточная доза транексамовой кислоты при кровотечении составляет до 1 000 мг, во втором и третьем триместрах беременности от 1 000 до 2 000 мг в сутки. После внутривенного введения целесообразен переход на таблетированный прием препарата.

■ Препарат транексамовой кислоты (транексам), являясь антифибринолитическим средством, ингибирует действие активатора плазмينا и пламиногена, что обуславливает гемостатический эффект без выраженного влияния на систему гемостаза в целом

Транексамовая кислота до 22 нед. беременности используется в суточной дозе от 750 до 1 500 мг (250 мг в таблетке). Препарат применяют по 250–500 мг 3 раза в день в течение 5–7 дней, далее по показаниям.

После уточнения причин угрозы прерывания беременности используются препараты, корректирующие выявленные нарушения.

Проведенное исследование касалось изучения эффективности транексамовой кислоты для остановки кровотечений во время беременности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности гемостатической терапии препаратом транексамовой кислоты Транексам у женщин с начавшимся выкидышем.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения в группу исследования:

- срок беременности от 5 до 22 нед.;

- угрожающий выкидыш на момент включения в исследование, проявляющийся болями внизу живота и в пояснице и кровотечением из половых путей;

Критерии исключения:

- аномалии развития эмбриона/плода
- тяжелые экстрагенитальные заболевания матери, являющиеся противопоказаниями для пролонгирования беременности;
- нарушение целостности плодного пузыря (подтекание околоплодных вод).

На основании данных критериев было отобрано 220 женщин, которые были поделены на 2 группы, в зависимости от вида проводимой гемостатической терапии. Основную группу составили 110 женщин, получавших с гемостатической целью препарат транексам в суточной дозе 1 000–1 500 мг до остановки кровотечения. Группу сравнения составили 110 женщин с угрожающим выкидышем в тех же гестационных сроках, которым проводилась стандартная гемостатическая терапия препаратом этамзилат натрия.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 8.0, StatSoft Inc (США). Вычислялись средняя арифметическая (M), ошибка средней (m), достоверность различий (p). Различия между выборочными совокупностями считались достоверными при уровне вероятности $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-ный уровень значимости).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки были сопоставимы по возрасту ($33,2 \pm 2,3$ и $32,1 \pm 2,4$ года соответственно), гинекологическому и репродуктивному анамнезу.

В структуре причинных факторов угрожающего выкидыша эндокринопатии составили 14,5% в основной группе, 13,6% в группе сравнения, иммунологические причины – 10,0 и 10,9%, инфекционно-воспалительный фактор – 26,4 и 25,5%, пороки развития матки 12,7 и 11,8% соответственно. Таким образом, пациентки были отобраны в исследование на основании принципа сопоставимости возрастных и причинных факторов угрозы выкидыша.

При ультразвуковом исследовании ретрохориальные/ретроплацентарные гематомы отмечены у 48 женщин основной группы (43,6%) и 47 пациенток из группы сравнения (42,7%), заоболочечные гематомы диагностированы у 15 (13,6%) и 18 (16,4%) женщин соответственно. Предлежание плаценты отмечено у 14 (12,7%) и 12 (10,9%) женщин обеих групп соответственно. У остальных беременных имели место кровянистые выделения из половых путей вследствие отслойки хориона/плаценты или оболочек без образования гематом.

Оценивалась длительность кровотечения из половых путей, регресс ретрохориальных/ретроплацентарных и заоболочечных гематом, длительность пребывания в стационаре, пролонгирование и исход беременности.

Установлено, что остановка кровотечения при использовании транексамовой кислоты в среднем наступала на 2-е сутки от начала терапии, длительность кровотечения в среднем составила $2,1 \pm 0,2$ дней, тогда как в группе, принимавшей этамзилат натрия, длительность кровотечения была достоверно больше $5,7 \pm 0,3$ ($p < 0,01$). Необходимость стационарного лечения составила в основной группе $9,7 \pm 0,8$ койко-дней и $15,6 \pm 2,7$ койко-дней соответственно ($p < 0,05$).

■ В последние годы появляются данные, свидетельствующие о снижении объема кровопотери после родов и во время операций кесарева сечения, в связи с чем некоторыми авторами высказывается мнение, что возможно использование транексамовой кислоты в целях профилактики повышенной кровопотери рутинно в родах и при кесаревом сечении

Эти данные коррелировали и с ультразвуковой картиной, свидетельствующей о регрессе гематом в полости матки. При использовании препарата транексам происходила быстрая остановка кровотечения и, как следствие, организация и рассасывание гематом в полости матки в более короткие сроки – у 33 из 63 (52,4%) женщин основной группы и у 22 из 65 (33,8%) женщин в группе сравнения на этапе стационарного лечения. Полное отсутствие гематом отмечено в основной группе за $1,2 \pm 0,4$ нед., в группе сравнения за $4,8 \pm 0,5$ нед. ($p < 0,05$).

При анализе показателей гемостаза у женщин, получавших терапию транексамом, не отмечено достоверных изменений в показателях гемостаза (на системном уровне) до и после лечения.

Успешное пролонгирование беременности наблюдалось в основной группе в 95,5% случаев, в группе сравнения в 91,8% ($p > 0,05$).

У 5 пациенток в основной группе была диагностирована неразвивающаяся беременность в сроках от 5 до 8 нед., в 9 случаях в группе сравнения – потери беременности в сроках от 5 до 12 нед.

Таким образом, установлено, что препарат транексам в дозах от 750 до 1 500 мг в сутки при длительности курса лечения 5–7 дней оказывает выраженный гемостатический эффект при кровотечениях до 22 нед. беременности.

■ Выводы

Включение препарата транексам в комплексную терапию больных с угрожающим выкидышем и невынашиванием беременности позволяет быстро остановить кровотечение, не влияя на показатели системы гемостаза. Остановка кровотечения в группе пациенток, получавших транексам, наступала в более короткие сроки по сравнению с женщинами, использовавшими этамзилат натрия, что требовало меньшей продолжительности стационарного лечения.

Таким образом, включение препарата транексам в программу лечения женщин с начавшимся выкидышем позволяет быстро остановить кровотечение, способствовать быстрому регрессу гематом в полости матки и пролонгировать беременность.



ЛИТЕРАТУРА

1. Баяв О.Р. Профилактика кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периоде. Активная или выжидательная тактика? 2011, 6: 27-30.
2. Куликов А.В., Мартиросян С.В., Обоскалова Т.А. Протокол неотложной помощи при кровотечении в акушерстве. Методические рекомендации. Екатеринбург, 2010.
3. de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv.*, 2012, Jul, 67 (7): 426-435.
4. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thromboembolic complications. *Thromb. Haemost.*, 1993, 2, 70 (2): 238-240.
5. Onwuemene O, Green D, Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. *Int J Gynaecol Obstet.*, 2012, Oct., 119 (1): 3-5.
6. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.*, 2011, 12 (4): 503-516.
7. Su LL, Chong YS. Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2012, Feb., 26 (1): 77-90.
8. Tower CL, Regan L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population. *Human Reproduction.*, 2001, 16 (9): 2005-2007.
9. van Oppenraaij RHF, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG and Exalto N, ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human Reproduction Update.*, 2009, 15 (4): 409-421.