

Патология гемостаза как причина акушерских кровотечений

Т. П. ЗЕФИРОВА

Гемохориальный тип плацентации у человека предопределяет кровопотерю из маточно-плацентарных артерий в момент отделения последа. Остановка кровотечения происходит за счет двух механизмов — сокращения гладких мышц матки с механическим пережатием сосудов и эффективного тромбообразования в них.

В настоящее время общепризнанным является мнение о возрастающей роли гемостазиологических нарушений как причинного фактора акушерских кровопотерь. Кровотечения нередко носят коагулопатический характер, либо бывают сочетанными, имея черты и коагулопатии и гипотонии. Это связано с тем, что у женщин с осложнениями беременности или экстрагенитальной патологией нарушается процесс физиологической адаптации системы гемостаза.

Адаптация системы гемостаза формируется всю беременность, но становится наиболее заметной с конца 2-го триместра. Ее цель — обеспечить быстрое тромбообразование на плацентарной площадке. Если активации гемостаза по каким-либо причинам не происходит, риск послеродового кровотечения почти неизбежен.

Механизмы адаптации гемостаза

1. Меняется первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз. Абсолютное количество тромбоцитов возрастает. Растет их функциональная активность, повышается адгезивность и агрегация, способность к активации и дегрануляции.

2. Меняются параметры плазменного (вторичного) гемостаза. Увеличивается содержание фибриногена, его количество в организме вырастает более чем в 2-3 раза. В среднем на 100-200% растет концентрация и активность большинства факторов.

3. Противосвертывающая система, представленная комплексом антитромбины-гепарин, характеризуется незначительным снижением синтеза АТIII, однако активность его возрастает. Противосвертывающая система не допускает избыточного тромбообразования, но при одном условии — неповрежденном эндотелии.

4. Фибринолитическое звено, обеспечивающее процессы расщепления и элиминации фибрина, глубоко угнетено. Это состояние реализуется через гормональное влияние плаценты. Оно призвано обеспечить долговечность кровяного сгустка на этапах репарации органа.

Таким образом, к концу беременности формируется новый уровень гемостатического равновесия. Реализуется структурная и хронометрическая гиперкоагуляция. Нужно подчеркнуть, что эта гиперкоагуляция при условии физиологического течения беременности остается всего лишь потенциальной и не сопровождается внутрисосудистым тромбообразованием. При недостаточной адаптации гемостаза к родам и отсутствию тромбофилии женщина имеет очень высокий риск кровотечений. С другой стороны, причиной геморрагических осложнений в родах может быть и чрезмерная гиперкоагуляция, которая развивается при целом ряде осложнений беременности и экстрагенитальной патологии, сопровождается формированием хронического ДВС-синдрома с внутрисосудистым тромбообразованием и дальнейшим потреблением факторов свертывания. Следовательно, можно выделить две группы причин, приводящих к кровотечениям.

А. Первичная недостаточная активации гемостаза (коагулопатия)

Коагулопатии — состояния, характеризующиеся снижением коагуляционного потенциала. Физиологи-

ческая адаптация при беременности может частично компенсировать имеющийся дефект (обычно на 60-90%), но полноценная тромбофилия все-таки не формируется, поэтому скорость и качество тромбообразования могут не соответствовать потребностям момента. Выделяют врожденные и приобретенные коагулопатии.

Врожденные коагулопатии.

Наиболее значимые для акушеров следующие.

1. Патология плазменных факторов.

● Болезнь Виллебранда (имеется около 40 вариантов). Недостаточность фактора (фон Виллебранда), обеспечивающего адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке. Частота в популяции 1:100, легкие формы составляют 80-90%. Беременность в этих случаях протекает благоприятно, но риск кровотечений повышен.

● Гемофилия А (наследуется по рецессивному признаку) — дефицит VIII фактора, участвующего в протромбино-тромбинообразовании. Частота 1:10000. Болеют только мужчины, но женщины-носительницы имеют сниженную активность этого фактора и повышенный риск кровотечений в родах.

2. Патология тромбоцитов.

● Тромбоцитопатии. Количество тромбоцитов нормальное или слегка сниженное, но изменены функциональные свойства — способность к адгезии и агрегации.

● Тромбоцитопении — в этих случаях уменьшено количество тромбоцитов. Они часто протекают бессимптомно. Концентрация тромбоцитов менее 100^{10} приводит к удлинению времени кровотечения, менее 50^{10} — петехиям и пурпуре, менее 10^{10} — чревато кровоточивостью.

Приобретенные коагулопатии.

Наиболее частыми причинами приобретенных коагулопатий являются заболевания печени (хр. гепатиты, гепатозы, циррозы), анемии (железодефицитная, сидероахристическая, фолиеводефицитная, мегалобластическая, апластическая) и патология тромбоцитов.

Патология печени и анемии сопровождаются преимущественным нарушением синтеза прокоагулянтов печенью, поэтому в большей степени страдает плазменный гемостаз, а тромбоцитарный не нарушен. Кровотечения в этих случаях могут носить отсроченный характер и возникать через несколько часов или дней после родов.

Приобретенная патология тромбоцитов — самая частая причина геморрагических диатезов, на ее долю приходится 35-65% случаев.

● Тромбоцитопатия — дисфункция тромбоцитов, вызванная разными причинами:

- основным заболеванием (лейкозы, авитаминозы),
- интоксикациями,
- приемом лекарственных средств (антиагреганты, нестероиды, антибиотики, салуретики, спазмолитики, декстраны).

● Идеопатическая тромбопеническая пурпура — аутоиммунный процесс с разрушением тромбоцитов. Болеют чаще женщины молодого возраста. Частота 7,5:100000. Сочетание с беременностью — не редкость. Основное заболевание обостряется. Много осложнений беременности. Очень высок риск кровотечений.

Таким образом, коагулопатии — не редкость, но часто они остаются не диагностированными. Практический акушер должен иметь настороженность в этом плане, наблюдая за каждой женщиной. На что следует обращать внимание?

Анамнез:

Кровоточивость слизистых и десен	Мелкоточечные кровоизлияния кожи и слизистых
Гематурия	Желудочно-кишечные кровотечения
Кровотечения после удаления зубов	Плохое заживление ран
Кровотечение после родов и абортов	Ювенильные кровотечения
Длительные менструации	Семейный анамнез
Геморрагические проявления после приема лекарств	Соматический анамнез

Лабораторные данные:

- Уменьшение количества тромбоцитов или изменение свойств (снижение агрегации),
- Удлинение АЧТВ и коагилового времени,
- Снижение протромбинового индекса,
- Удлинение времени кровотечения и времени свертывания,

Обнаружение отклонений от нормы одного показателя или же в комбинации нескольких при динамическом наблюдении во время беременности является показанием для уточненной диагностики с привлечением дополнительных методов исследования и смежных специалистов — терапевта, гематолога, генетика и др.

Лечение проводится в соответствии с имеющейся патологией и степенью нарушения гемостаза. Практическому врачу следует помнить, что с учетом коагулопатии, важно обеспечить **хотя бы временную компенсацию гемостаза** на этапах родоразрешения, чтобы избежать кровотечения. Следует руководствоваться следующими правилами:

При дефиците плазменных факторов

- Быть готовым к заместительной терапии (по общим правилам) в родах, во время кесарева сечения и в послеродовом периоде; помнить о возможности отсроченных кровотечений, поэтому проводить лечение в течение 5-7 дней.

- В первом периоде родов и во время кесарева сечения с профилактической целью вводить свежемороженную плазму в дозе от 5 до 25 мл/кг массы (в зависимости от степени нарушений в системе гемостаза) и криопреципитат от 1 до 3-6 доз.

- При приобретенных дефектах плазменных факторов использовать препараты витамина К и протромбинового комплекса (по контролю протромбинового теста и АЧТВ).

При нарушениях в тромбоцитарном звене

- Исключить препараты, усиливающие дисфункцию тромбоцитов (особенно антиагреганты и декстераны).

- Профилактику кровотечений осуществлять переливанием тромбоцитарной массы и криопреципитата. Эти средства дают кратковременный эффект.

- Гемотрансфузии ограничить, так как они усугубляют патологию тромбоцитов. Использовать эритроциты только при массивной кровопотере.

- Восполнять плазменные факторы свежемороженой плазмой.

- Исключение в плане тактики составляют иммунные и аутоиммунные тромбоцитопении (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура), при которых лечение проводится глюкокортикоидами, применяют плазмоферез, спленэктомию. **Трансфузии тромбоцитов противопоказаны.** Гемотрансфузии строго ограничены, используются только индивидуально подобранные отмывые эритроциты.

Б. Чрезмерная активация гемостаза

Чрезмерная активация гемостаза — тромбофилия — универсальная общепатологическая реакция, которая встречается намного чаще, чем коагулопатия, и сопровождается многими заболеваниями и состояниями организма.

Физиологическая тромбофилия беременных может трансформироваться в реальное тромбообразование с развитием хронического ДВС-синдрома, что обычно происходит на фоне серьезных осложнений бере-

менности и при некоторых соматических заболеваниях. Клинические проявления ДВС синдрома могут быть явными или отсутствовать, но определяются они все-го двумя факторами:

1. Степенью нарушения кровотока в микроциркуляторном русле различных органов, обуславливающих их дисфункцию.

2. Интенсивностью и распространенностью геморрагического синдрома. Он формируется у 55-75% больных и может носить как распространенный, так и ограниченный характер. Последний вариант характерен для 1 фазы ДВС (т.е. для хронического ДВС) и проявляется послеродовыми кровотечениями, а также кровоточивостью в местах разрезов. **Именно этот вариант кровопотерь трактуется чаще всего как гипотонический, хотя по сути он коагулопатический и требует соответствующей терапии.**

Наиболее часто причинами развития хронического ДВС-синдрома в акушерстве являются:

- Гестозы,

- Хронические инфекционно-воспалительные процессы (инфекция мочевыводящих путей, хроническая специфическая инфекция — вирусная, микоплазменная, хламидийная),

- АФЛ-синдром,

- Экстрагенитальная патология (сердечно-сосудистая патология, заболевания почек, печени, гипертоническая болезнь, атеросклероз, новообразования, эндокринные заболевания, патология крови),

- Наследственные дефекты гемостаза тромбофилического характера.

При всем разнообразии причин, патогенетические механизмы формирования хр. ДВС-синдрома однотипны при всех патологиях (за исключением наследственных тромбофилий). Это:

- повреждение эндотелия (инфекционным агентом, эндотоксинами, антителами, иммунными комплексами и т.д.),

- активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза,

- внутрисосудистое тромбообразование с последующим потреблением факторов свертывания.

Наследственные тромбофилии выделяются из этого ряда. Они имеют в своей основе врожденную патологию факторов свертывания и часто бывают нераспознанными. Сочетание их с физиологической активацией гемостаза во время беременности опасно с точки зрения тромботических осложнений (венозных тромбозов, тромбоэмболии). Но параллельно с этим повышается и риск послеродовых кровотечений даже при отсутствии признаков потребления факторов свертывания. Наиболее часто встречаются:

- Аномалия V фактора («Лейденская мутация V фактора»). V фактор ускоряет превращение протромбина в тромбин. Генная мутация препятствует нормальной инактивации этого фактора, в результате увеличивается скорость образования тромбина. Встречается в 4-6 раз чаще других генетических дефектов, распространенность среди европейцев — 5% в популяции. Больные склонны к тромбообразованию, не менее 40% из них пережили эпизоды тромбозов в возрасте до 50 лет.

- Дефицит антитромбина III — основного физиологического антикоагулянта. Частота оценивается по-разному: 1/350-1/2000. Может протекать скрыто, но у 40% пациентов реализуется венозными тромбозами в молодом возрасте. Во время беременности комбинируется с физиологическим снижением уровня АТIII, угнетает антикоагуляционную защиту и провоцирует развитие хронического ДВС-синдрома с последующими геморрагическими осложнениями. Высокий риск тромбозов.

Патология гемостаза как причина акушерских кровотечений

Окончание. Начало на 30-й стр.

В связи с высоким риском развития хр. ДВС-синдрома тщательной оценки состояния системы гемостаза требуют женщины следующих категорий:

1. С наличием тяжелых осложнений беременности,
2. С экстрагенитальной патологией, способствующей тромбофилии,

3. С клиническими маркерами наследственной тромбофилии: семейным анамнезом, венозными тромбозами до 40 лет, венозной недостаточностью, идиопатическими артериальными тромбозами, ранними инфарктами и инсультами, тромботическими осложнениями при приеме гормональных препаратов.

Несомненным достижением последних лет является **кардинальный пересмотр диагностических критериев**, основанных на использовании **ранних маркеров ДВС и тромбофилических состояний**, появляющихся задолго до развития клинических признаков тромбогеморрагического синдрома. Хотя и на сегодняшний день диагностика ДВС все еще остается сложной и неоднозначной. К сожалению, нет изолированного теста, выступающего в роли «золотого стандарта» для ДВС-синдрома. Считается, что:

● Обнаружение промежуточных и конечных этапов активации тромбогенеза имеют лишь вероятностное значение и **ошибочно считать их признаками первой фазы ДВС-синдрома**. Это такие параметры, как повышение агрегации тромбоцитов, увеличение протромбинового индекса и уровня фибриногена, укорочение хронометрических показателей (АВР, АЧТВ, времени свертывания). Даже выраженная тромбофилия не равноценна тромбообразованию, хотя и требует терапии.

● Тестами, доказывающими свершившийся факт тромбообразования, то есть подтверждающими ДВС-синдром, считаются **методы обнаружения тромбинообразования и фибринообразования**:

— фрагменты протромбина (F1+2), появляющиеся при превращении протромбина в тромбин — наиболее ранний тест образования тромбина,

— неактивный комплекс тромбин-антитромбин III (ТАТ) — также маркер появления тромбина с дальнейшей его инактивацией,

— определение АТIII — ключевой тест диагностики, снижение этого показателя указывает на расход антитромбина в результате связывания его с тромбином, т.е. на тромбинообразование,

— растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) указывают на процесс фибринообразования (качественные тесты протамин-сульфатный и этаноловый не очень стандартизованы, количественное определение РФМК предпочтительнее),

— ПДФ отражают биодegradацию фибрина и фибриногена, этот тест в большей степени отражает активность плазмينا, то есть факт фибринолиза,

— D-димер, наиболее новый и информативный тест, отражающий специфическую деградацию именно фибрина.

Касаясь терапии, следует напомнить, что ДВС в акушерстве всегда вторичен по отношению к патологии, его спровоцировавшей. Следовательно, тактика лечения и особенности ведения беременности зависят от основного заболевания и гестационных осложнений. Однако в отношении применения специфических средств необходимо знать **следующий алгоритм**:

1. При тромбофилии без тромбогенеза показаны антитромбоцитарные препараты (антиагреганты), среди которых предпочтение следует отдать Курантилу как мягкому и надежному средству без серьезных побочных действий.

2. При доказанном внутрисосудистом тромбообразовании (хр. ДВС) назначаются ингибиторы тромбина (антикоагулянты прямого действия). Наиболее приемлемы фракционированные низкомолекулярные гепарины.

3. При хроническом ДВС с признаками потребления факторов (снижение количества тромбоцитов, их дисфункция, падение уровня фибриногена, удлинение хронометрических параметров — АЧТВ, времени свертывания) ингибиторы тромбина (гепарины) противопоказаны, требуется замещение факторов свертывания (свежезамороженная плазма, криопреципитат) и ингибиторы протеаз.

Своевременная диагностика чрезмерной тромбофилии и 1-й фазы ДВС, дифференцированная патогенетическая терапия этих состояний является мерой профилактики акушерских кровотечений в подобных случаях более важной, чем использование утеротонических средств, хотя ими, конечно, тоже нельзя пренебрегать.

Подострая и острая форма ДВС характеризуются быстрым развитием. Формируются декомпенсированная активация гемостаза, коагулопатия потребления и активация фибринолиза. В отличие от хронического ДВС, где преобладает изначальная активация сосудисто-тромбоцитарного звена, в этих ситуациях прежде всего инициируется прокоагулянтное звено в связи с поступлением в кровоток большого количества тромбопластических веществ. В клинике это — тяжелый гестоз, эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, мертвый плод, катастрофическая форма АФЛ-синдрома, септическое состояние.

Наряду с дисфункцией органов (особенно легких, почек, печени, надпочечников) проявляется распространенный геморрагический синдром. Что называется, «течет отовсюду». Лабораторно это маркируется рядом показателей:

● Снижение уровня тромбоцитов (менее 40% от исходного),

● Снижение концентрации фибриногена (менее 50% от исходного),

● Падение протромбинового индекса,

● Уменьшение уровня АТIII (менее 50% от исходного),

● Удлинение хронометрических показателей (АВР, АЧТВ, времени свертывания),

● Уровень F1+2, ТАТ, РФМК, ПДФ, D-димера увеличен.

Лечебная тактика строится на немедленном устранении причины, вызвавшей патологический процесс в системе гемостаза (чаще всего речь идет о срочном родоразрешении) и выполнения стандартного протокола лечения коагулопатии с акцентом на обеспечение адекватной заместительной терапии ингибированием фибринолиза.

Важным моментом является вопрос о расширении объема оперативного вмешательства для предотвращения поступления тромбопластинов из шокового органа. Не следует забывать о необходимости исключения из алгоритма терапии до полной остановки кровотечения реологических средств, антитромбоцитарных препаратов и ингибиторов тромбина.

Таким образом, своевременная и адекватная диагностика нарушений в системе гемостаза с последующей патогенетической опережающей терапией является мерой профилактики акушерских кровотечений.