

УДК: 618.3-06:616.12-008

Д.Г. КОНЬКОВ, к. мед. н.

/Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова/

Особливості перебігу вагітності у жінок з субхоріальними гематомами на фоні гестаційної ендотеліопатії

Резюме

Особенности течения беременности у женщин с субхориальными гематомами на фоне гестационной эндотелиопатии

Д.Г. Коньков

Проводилось исследование влияния Транексама на эффективность лечения субхориальных гематом на фоне гестационной эндотелиопатии. Установлено, что применение Транексама в первый триместр беременности, при наличии субхориальных гематом на фоне гестационной эндотелиопатии, ускоряет регресс и резорбцию гематом, способствует пролонгированию беременности и уменьшает процент перинатальной патологии по сравнению с этамзилатом.

Ключевые слова: гестационная эндотелиопатия, субхориальные гематомы, Транексам, этамзилат

Summary

The features of pregnancy in women with subchorionic hematomas in the background of gestational endotheliopathy

D.G. Konkov

In our investigation we studied the influence of Tranexam on treatment of subchorionic hematomas in the background of gestational endotheliopathy. It was determined, that the usage of Tranexam, in the first trimester of pregnancy, among women with subchorionic hematomas in the background of gestational endotheliopathy, had accelerated regression and resorption of hematomas, had prolonged of pregnancy and had reduced the percentage perinatal pathology compared with etamsylate.

Key words: gestational endotheliopathy, subchorionic hematomas, Tranexam, etamsylate

Основним завданням сучасного клінічного акушерства є зниження перинатальних втрат, тому актуальність проблеми невиношування вагітності в перший триместр не викликає сумнівів. Незважаючи на досягнуті в останні роки успіхи у профілактиці і лікуванні даної патології, її частота залишається стабільною і досить високою. За даними різних авторів, в перший триместр вагітності невиношування становить 55–80% [4, 7, 9, 11]. Відсутність динаміки зниження частоти гестаційної патології вказує на труднощі, що виникають при веденні цієї групи вагітних. З одного боку, вони зумовлені багатофакторністю етіології і патогенетичних механізмів патології. З іншого – недосконалістю діагностичних методик і відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності, особливо на ранніх термінах. В останні роки увагу як іноземних, так і вітчизняних дослідників привернула проблема гестаційної ендотеліопатії (ГЕ), безпосередньо пов'язана з порушеннями гемодинамічної системи мати–плацента–плід, в якій материнська гемодинаміка розглядається як центральна ланка, а маткова гемодинаміка з новоствореним міжворсинчастим простором і матково-плацентарно-плодовим кровоком – як регіо-

нарна ланка, що згодом призводить до неповноцінності процесів імплантації та плацентації [1, 4]. Нерідко ця патологія поєднується з ендокринопатією, інфекційним фактором, імунологічними і гемостазіологічними порушеннями як на системному, так і локальному рівнях. Проте саме порушення циркуляторно-трофічного ендотеліо-залежного компоненту відіграє визначну роль в розвитку акушерської патології в цілому.

Найбільш характерними клінічними маніфестаціями ГЕ є плацентарна дисфункція, прееклампсія, передчасні пологи. Однак предиктори вищенаведеної перинатальної патології виявляються ще з першого триместру вагітності, на етапі порушенням трансформації спіральних артерій та міграції хоріона. Клініко-ультразвукова характеристика патологічного розвитку хоріона представлена гіпоплазією, відставанням у дозріванні («облісінні»), частковим або повним передлежанням. Характерною ознакою також є утворення гематом, які залежно від локалізації поділяють на 3 види: субхоріальні, субамніотичні і крайові [2, 3].

Наявність гематом супроводжується зовнішньою кровотечею в 71% випадків, безсимптомним перебігом – у 29%. Якщо не відбу-

вається загибель ембріона (плода), то в подальшому можливий розвиток плацентарної дисфункції у 24% випадків, передчасних пологів – у 16–19% (із них 43% – в терміни менше 34 тижнів), пре-еклампсії – у 8%, затримки розвитку плода – у 7%, дистрес-синдрому новонародженого – у 19%. Частота кесарського розтину у даного контингенту вагітних становить 27% [3, 11].

Запропонована терапія (спазмолітики, етамзилат, менадіону натрію бісульфіт, прогестерон) не відповідає вимогам часу, потребам клініцистів та може призвести до небажаних ускладнень як з боку матері, так і плода [4, 9, 10]. Дотепер не розроблено диференційований підхід до адекватної терапії вагітних з субхоріальними гематомами на фоні ГЕ в ранні терміни згідно з механізмами патогенезу виникнення даного ускладнення вагітності.

Мета дослідження: з урахуванням клініко-лабораторних та ультразвукових показників розробити тактику ведення вагітних з субхоріальними гематомами на фоні ГЕ, на підставі визначення механізмів патогенезу, принципів ранньої діагностики і раціональних підходів до терапії в I триместр з метою зниження перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої мети було сформовано групу дослідження, що складалася з 84 першовагітних жінок. Критерії виключення з дослідження: переривання вагітності; аномалії розвитку плідного яйця; наявність антитіл до фосфоліпідів; TORCH-інфекція; хламідіоз, трихомоніаз, мікоплазмоз, бактеріальний вагіноз; коагулопатія; недостатність лютеїнової фази в анамнезі; відмова вагітної від участі в дослідженні.

До I підгрупи увійшли пацієнтки (n=34) з безсимптомними субхоріальними гематомами на фоні ГЕ, які додатково до загальноприйнятої терапії (спазмолітики, дидрогестерон) загрози переривання вагітності отримували препарат транексамової кислоти Транексам по 250 мг 4 рази на добу протягом 5 днів, далі – за показаннями та ендотеліотропний препарат, який містив L-аргінін у дозі 6,6 г на добу [6]. У II підгрупу були включені вагітні (n=26) з ГЕ та субхоріальними гематомами, які додатково отримували етамзилат (250 мг/мл) по 2 мл 1–2 рази на добу (5 днів) з подальшим переходом на пероральний прийом (по 250 мг 4 рази на добу) протягом 7 днів, далі – за показаннями та L-аргінін в дозі 6,6 г на добу. Контрольна група (III підгрупа) складалася з 24 вагітних жінок з фізіологічним перебігом гестації.

Термін вагітності серед досліджуваних жінок становив від 6 до 11 тижнів. Середній вік – 24,6±2,1 року з індивідуальними коливаннями від 18 до 28 років. Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) в 2009–2011 рр. Дослідження відповідає принципам, викладеним у Гельсінській декларації (1989), переглянута версія Сеул (2008). Етичний дозвіл на дослідження було отримано від біоетичного комітету ВНМУ, всі обстежувані суб'єкти дали письмову згоду на участь у дослідженні.

ГЕ діагностували на підставі скринінгового методу – визначення мікроальбумінурії (МАУ) (діагностичні тест-смужки «Мікроальбуфан», >3,4 мг/ммоль – позитивний результат) та підтверджували визначенням ендотеліозалежної вазодилатації судин

Таблиця 1. Рівень хоріонічного гонадотропіну, прогестерону та PAPP у вагітних з субхоріальними гематомами (M±m)

| Умови дослідження | β-ХГЛ, МОМ | Прогестерон, нмоль/л | PAPP, МОМ |
|------------------------------------------|------------|----------------------|-----------|
| Контроль (здорові вагітні) (n=24) | 1,6±0,2 | 26,5±3,2 | 1,5±0,2 |
| Вагітні, які отримували Транексам (n=32) | 2,8±0,2* | 17,7±2,8 | 0,6±0,1* |
| Вагітні, які отримували етамзилат (n=24) | 2,8±0,3* | 17,3±2,5 | 0,5±0,1* |

Примітка: * – статистично вірогідний результат відносно показників контрольної групи при P≤0,05.

(ЕЗВД) (>10% – позитивний результат, 10–15% – сумнівний результат, методика Celermajer DS, 1992) [1].

Для визначення ефективності запропонованого комплексу лікувальних заходів всім вагітним при поступленні в стаціонар та на 10-ту добу дослідження проводили ультразвукове дослідження (УЗД) з використанням трансвагінального датчика 6,5 МГц за допомогою ультразвукової системи HDI 4000 (№4703-0037-01 Rev C 2002) [9].

Систему гемостазу оцінювали за визначенням кількості тромбоцитів і часу їхньої агрегації, протромбінового часу (ПЧ), тромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), концентрації фібриногену в сертифікованій лабораторії «Синево».

Скринінг першого триместру та визначення рівня прогестерону проводили всім вагітним в лабораторії «Синево».

Дослідження враховувало особливості перебігу вагітності до розродження.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали з визначенням середньої арифметичної величини (M), середньої похибки арифметичної величини (m). Порівняння середніх значень здійснювали з використанням t-критерію Стюдента. Відмінності вважали статистично значущими при p<0,05. Статистичний аналіз проводили з використанням засобів пакету Microsoft Office Excel 2007, програми Biostatistika.

Результати та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження додавання до комплексного лікування загрози переривання вагітності препаратів Транексам та етамзилат сприяло динамічному зменшенню субхоріальних гематом, проте більш виражений клінічний ефект спостерігався у вагітних першої підгрупи.

Під час проведення терапії з додаванням етамзилату у 2 (7,7%) жінок сталося переривання вагітності – діагностовано завмерлу вагітність. Крім того, серед вагітних, які продовжували залишатися в дослідженні, у 25,0% зберігалася клініка загрози переривання вагітності, яка потребувала додаткової терапії.

З 34 жінок першої дослідної підгрупи (вагітні, що отримували додатково Транексам), переривання вагітності сталося також у 2 (5,9%) пацієнток – самовільний викидень. У 12,5% жінок цієї групи спостерігалася гестаційна патологія у вигляді загрози переривання вагітності.

Таблиця 2. Динаміка показників гемостазу у вагітних з субхоріальною гематомою до і після лікування ($M \pm m$)

| Показник | Контроль (фізіологічна вагітність) (n=24) | Вагітні, які отримували Транексам (n=32) | Вагітні, які отримували етамзилат (n=24) |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| Фібриноген, г/л | 3,2±0,3 | 4,1±0,3* | 4,6±0,3* |
| Активований частковий тромбопластиновий час, с | 28,6±3,1 | 21,6±2,2 | 18,8±1,8* |
| Тромбоцити, 10 ⁹ /л | 268,4±14,2 | 214,8±18,2* | 208,3±18,6* |
| Агрегація тромбоцитів, (%) з АДФ | 38,7±4,6 | 46,6±4,8 | 51,2±4,7* |
| Протромбіновий час, с | 12,8±1,3 | 10,2±1,1 | 9,6±1,1* |
| Тромбіновий час, с | 16,2±1,1 | 13,8±1,1 | 11,8±1,1* |

Примітка: * – статистично вірогідний результат відносно показників контрольної групи при $P \leq 0,05$.

За результатами дослідження гормонального статусу та скринінгу першого триместру хотілося б відмітити, що на ранніх термінах вагітності найбільш вірогідним маркером прогресії патології вагітності з утворенням субхоріальної гематоми на фоні ГЕ були збільшення рівня хоріонічного гонадотропіну людини (ХГ), при відносному зниженні показників прогестерону та суттєвому зниженню асоційованого з вагітністю протеїну-А плазми (РАРР) в обох дослідних підгрупах (табл. 1).

Оцінюючи показники плазмо-коагуляційної і тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу у вагітних з субхоріальними гематомами на фоні ГЕ, автори спостерігали незначні ознаки гіперкоагуляції, гіперфібриногенемії, підвищення в'язкості крові порівняно з аналогічними показниками у жінок з фізіологічною вагітністю, що може свідчити як про наслідки резорбції самої гематоми, так і про самостійний патологічний чинник виникнення субхоріальної гематоми, а також про зміни гомеостазу, спричинені наявною гестаційною ендотеліопатією у даної категорії вагітних (табл. 2).

Найбільшу увагу привертає динаміка рівня АЧТЧ, яка в групах дослідження була меншою, ніж у вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу відповідно на 24,5% в I підгрупі та на 34,3% – в II. Також подібна тенденція спостерігалась і при дослідженні ПЧ – на 20,3% у вагітних, які отримували додатково Транексам, тоді як у жінок, які отримували етамзилат, цей показник був знижений на 25%. Хоча загальна кількість тромбоцитів була в межах нормативних показників у клінічних підгрупах дослідження на фоні ГЕ, проте спостерігалось вірогідне зменшення цього показника порівняно з фізіологічною вагітністю.

При визначенні динаміки маркерів ГЕ відзначалося, що рівень МАУ за час дослідження (10 діб) залишався >3,4 мг/ммоль у всіх вагітних з попередньо діагностованою ГЕ. Щодо ЕЗВД спостерігалась більш сприятлива динаміка. У вагітних, які отримували Транексам, ЕЗВД був у межах 12–15%, що відповідало «сумнівному» тесту на ГЕ. У пацієнок, які отримували етамзилат, показник ЕЗВД також знаходився в межах «сумнівного» тесту – 10–14%. Проте ці результати не можна вважати достовірними, оскільки вони були проведені на фоні спазмолітичної та гормональної терапії, які безпосередньо впливають на тонус судин (циркуляторний компонент).

Поряд з дослідженням рівня гормонів та динамікою основних показників гемостазу автори проводили УЗД трансвагінальним доступом. За допомогою УЗД оцінювали локалізацію і об'єм субхоріальної гематоми, давність процесу і наявність тенденції до прогресу. Частіше гематома діагностувалась у вагітних з локалізацією хоріона по передній стінці матки. В першій підгрупі вагітних дана локалізація була у 64,7% жінок, в другій – у 68,2%. В усіх випадках субхоріальна гематома знаходилась в нижньому полюсі хоріона. На 10-ту добу дослідження у 5 (22,7%) вагітних жінок, які отримували терапію етамзилатом, візуалізувались субхоріальні гематоми, хоча в розмірах вони значно зменшилися. Серед 34 вагітних, які як додатково лікування отримували Транексам, відзначалося повне розсмоктування гематоми.

Хотілося б зазначити, що гіпоплазія хоріона за допомогою УЗД була діагностована у 17,6% вагітних, які отримували Транексам, та у 18,2% жінок, яким проводилась терапія етамзилатом.

При детальному аналізі подальшого перебігу вагітності встановлено, що серед пацієнок I клінічної підгрупи гестаційний процес ускладнювався прееклампсією у 11,8% випадків, передчасними пологами – у 5,9%, затримкою внутрішньоутробного росту та розвитку плода – у 8,8%. Вагітні II клінічної підгрупи, у яких в I триместр діагностувалась субхоріальна гематома, мали більш виражені проблеми гестації. Перебіг вагітності в цій підгрупі ускладнювався прееклампсією в 27,3% випадків, передчасними пологами – в 13,6%, передчасним старінням плаценти – в 36,4%, ранньою неонатальною загибеллю – в 4,5%, затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) мала місце у 13,6% жінок.

Таким чином, в ході проведеного дослідження виявлено досить високу клінічну ефективність Транексаму – препарату, що містить транексамову кислоту. Дія цього препарату, в першу чергу, пов'язана з властивостями блокувати процес активації плазміногену, попереджаючи лізис тромбу в зоні пошкодження судини, пригнічуючи фібриноліз, що зумовлює гемостатичний ефект без вираженого впливу на гемостаз на системному рівні. Транексаму також притаманна протизапальна дія, оскільки транексамова кислота пригнічує утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь у запальних реакціях [5].

Дослідження на експериментальних тваринах (мишах, щурах, кроликах) не продемонстрували порушень здатності до зачаття або несприятливого впливу на плід при використанні транексамової кислоти [5].

Антицитокіновий ефект та відсутність підвищення ризику тромбозу дозволяють використовувати Транексам на фоні ГЕ, оскільки наслідком даного патологічного стану є порушення модуляції циркулюючих в крові тромбоцитів і гемостатичних факторів по шляху тромбоутворення, проліферації судинної стінки, зміни структури ендотеліоцитів, надбання внутрішньою поверхнею судинної стінки адгезивних властивостей, підвищення її проникності для прозапальних агентів, що у підсумку призводить до порушення гемодинамічного забезпечення вагітності [4].

Порівняльні результати щодо дії етамзилату співпадають з даними, отриманими з літератури. Так, у дослідженні Н.К. Тетруашвілі (2007) відзначено, що зупинка кровотечі у вагітних, які отримували Транексам, спостерігалась в більш короткі терміни порівняно з вагітними, які отримували етамзилат (2,1±0,2 та

5,6±0,3 доби відповідно; $p < 0,01$), що потребувало меншої тривалості стаціонарного лікування (6,7±0,2 та 13,6±1,2 доби відповідно; $p < 0,01$) [6].

Таким чином, використання препарату Транексам в перший триместр вагітності для лікування субхоріальних гематом на фоні гестаційної ендотеліопатії дозволяє сприяти пролонгуванню вагітності та зменшити відсоток перинатальної патології.

Висновки

1. Наявність субхоріальних гематом за відсутності аномалій розвитку плідного яйця потрібно розглядати як клінічну маніфестацію гестаційної ендотеліопатії.
2. Застосування Транексаму для лікування субхоріальних гематом на фоні гестаційної ендотеліопатії дозволяє пришвидшити регрес та резорбцію гематом.
3. Транексаму притаманний більш виражений клінічний ефект порівняно з етамзилатом, діагностується менша кількість гравідарної патології (прееклампсія, ЗВУР, передчасне старіння плаценти).

Список використаної літератури

1. Деклараційний патент на корисну модель Україна, МПК G01N 33/48 Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії / В.М. Запорожан, С.Р. Галич, Д.Г. Коньков. – № u201201377; Заявл. 09.02.2012.
2. Кирющенко П.А. Ультразвуковая оценка роли «маточного фактора» и особенности предгестационной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности I триместра / П.А. Кирющенко, Д.М. Белоусов // Проблемы беременности. – 2007. – №13 (5). – С. 19–25.
3. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах патологии хориона в I триместре / Кирющенко П.А. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – №1. – С. 19–23.
4. Коньков Д.Г. Эндотелиальная дисфункция в генезе невынашивания беременности / Д.Г. Коньков, О.О. Процепко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2009. – Т. 145, ч. II. – С. 157–160.
5. Тетруашвили Н.К. Оценка эффективности транексама при начавшемся выкидыше / Н.К. Тетруашвили, В.М. Сидельникова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2006. – Т. 5, №4. – С. 81–83.
6. Тетруашвили Н.К. Современные принципы терапии кровотечений в первом и во втором триместрах беременности / Н.К. Тетруашвили, В.М. Сидельникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI. – С. 84–90.
7. Clinical significance of subchorionic and retroplacental haematomas detected in the first trimester of pregnancy / Nagy S. [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 102 (1). – P. 94–100.
8. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on preeclampsia in high risk population: randomised controlled trial / Felipe Vadillo-Ortega, Otilia PerichartPerera, Salvador Espino [et al.] // BMJ. – 2011. – Vol. 342. – P. 1–8.
9. Pelinescu-Onciul D. Subchorionic haemorrhage treatment with dydrogesterone / D. Pelinescu-Onciul // Gynecol. Endocrinol. – 2007. – Vol. 23. – P. 77–81.
10. Schwarzler P. The conservative management of first trimester miscarriages and the use of sonography for patients' selection / P. Schwarzler // 13th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Paris, France, 31 August 2003 to 4 September 2003. – P. 24–30.
11. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography / Bennet G.L., Bromley B., Lieberman E., Benacerraf B.R. // Radiology. – 1996. – Vol. 200 (3). – P. 803–806.