

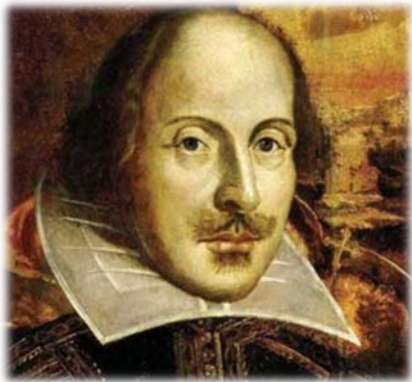
«Физиология гемостаза при беременности и методы исследования при критических состояниях»

Куликов Александр Вениаминович

Уральский государственный медицинский университет

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП

г. Екатеринбург 2015



**...И свертывает круто и внезапно,
Как если кислым капнуть в молоко,
Живую кровь;...**

У. Шекспир "Гамлет"

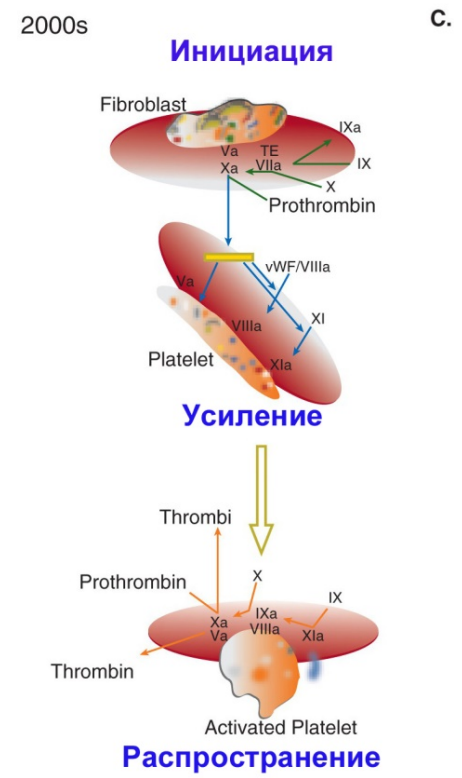
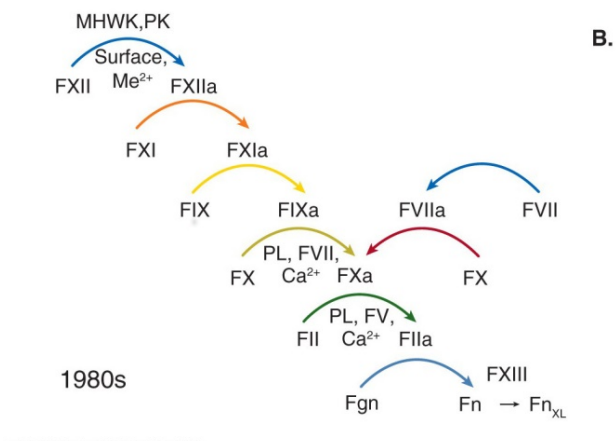
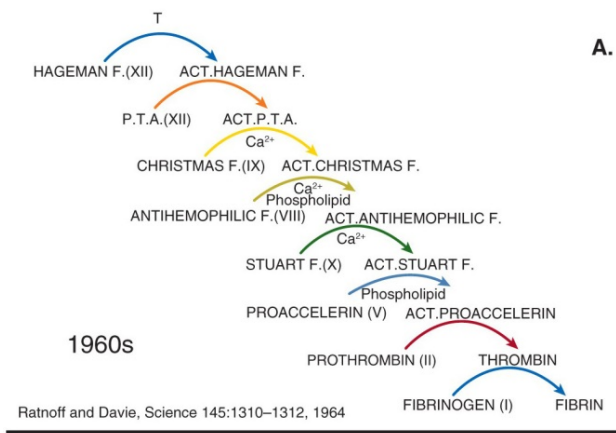


**1834 - Н.М. de Blainville воспроизвел ДВС-
синдром введением растертой ткани мозга
внутривенно**

Эволюция схем свертывания крови

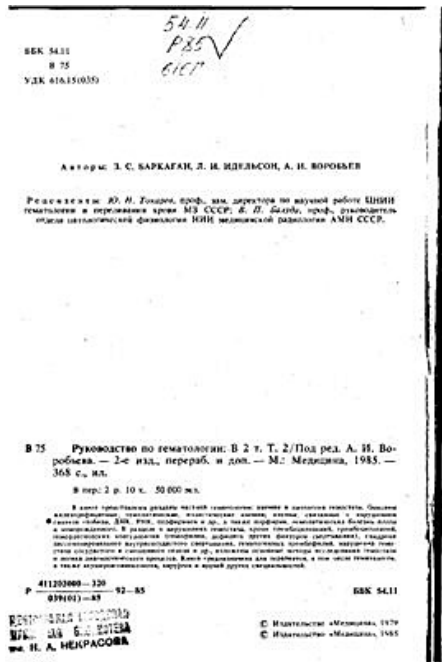
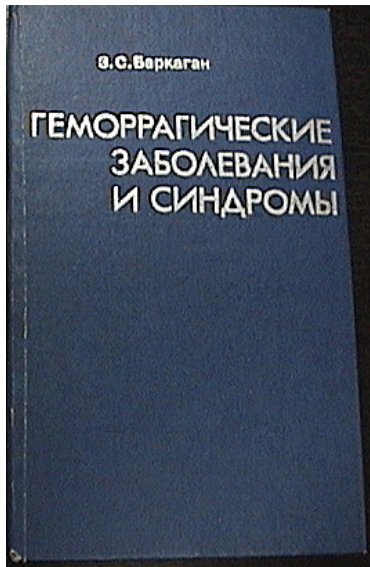
1905 - P. Morawitz – обзор о химии свертывания крови.
Графическое изображение свертывания крови

Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung. *Ergebn Physiol* 1905;4:307-422.



Adapted from Hoffman and Monroe, TH 85:958–965, 2001

Великие учителя

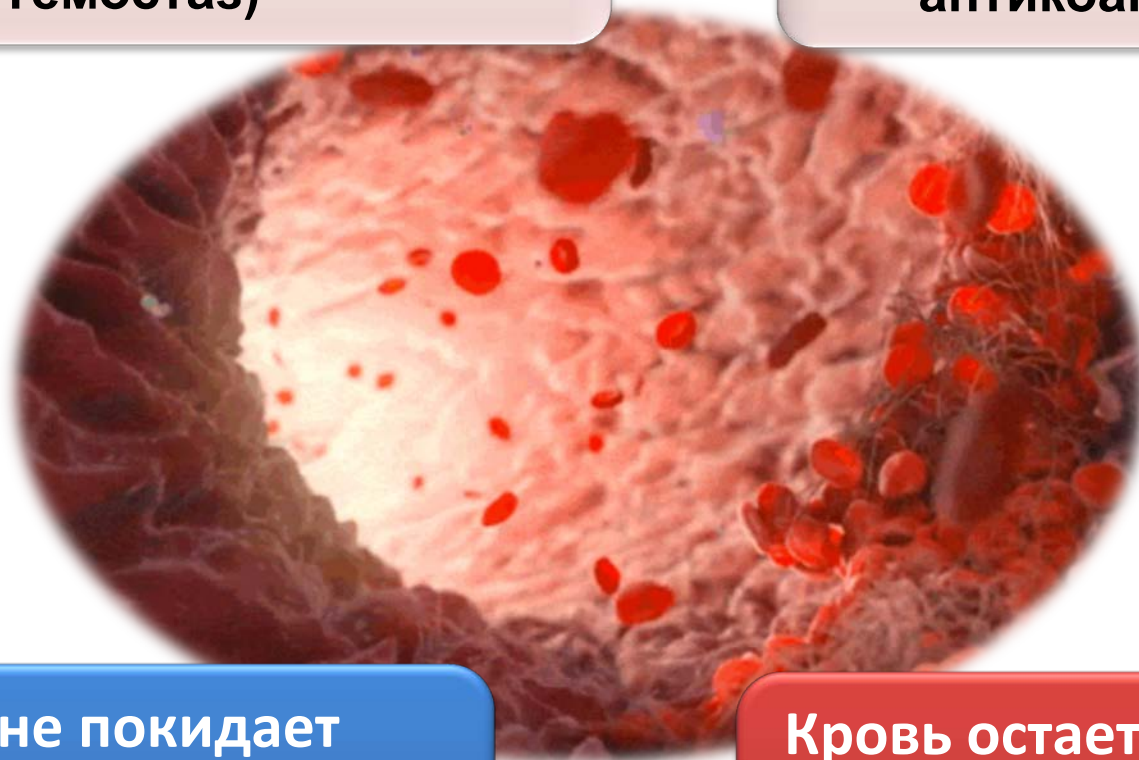


Кто в России специалист по гемостазу?



**Свертывающий потенциал
(тромбоциты, ферментативный
гемостаз)**

**Фибринолиз
Физиологические
антикоагулянты**



**Кровь не покидает
пределы сосудистого русла
– сохранение ОЦК**

**Кровь остается жидкой
в сосудах любого
калибра**

1731 - J. Petit – установил, что кровь при свертывании прилипает к сосудистой стенке

Эндотелий сосудов

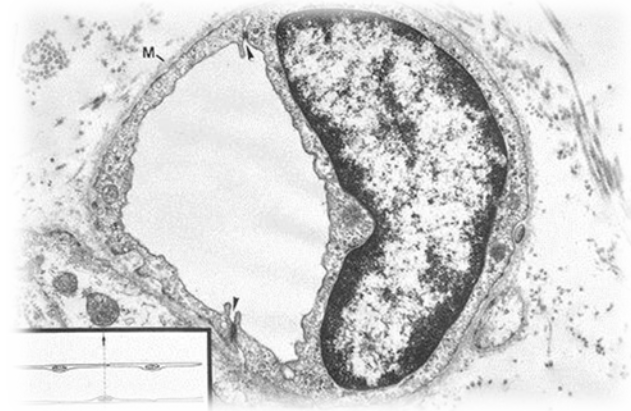


Водно-электролитный обмен
Капиллярная утечка

Воспаление

Атеросклероз

Регуляция
тонуса
сосудов



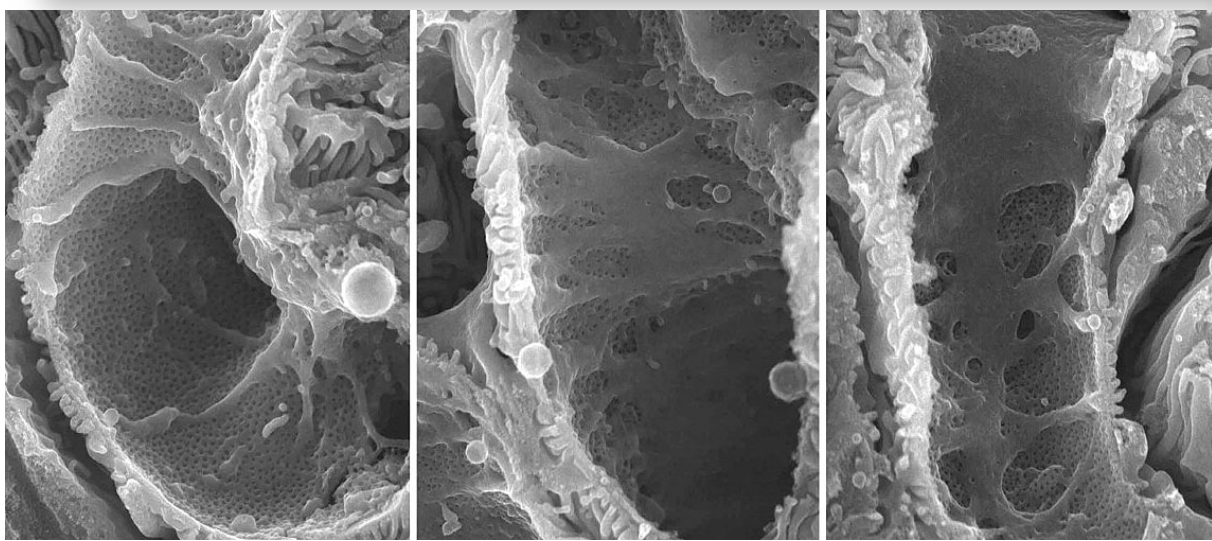
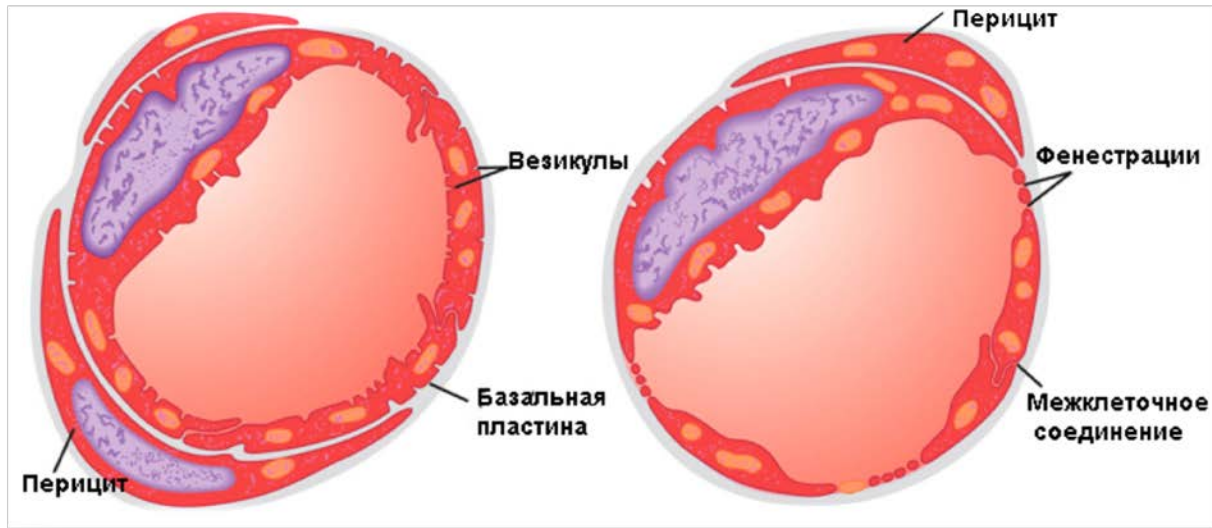
Антикоагулянтный эффект

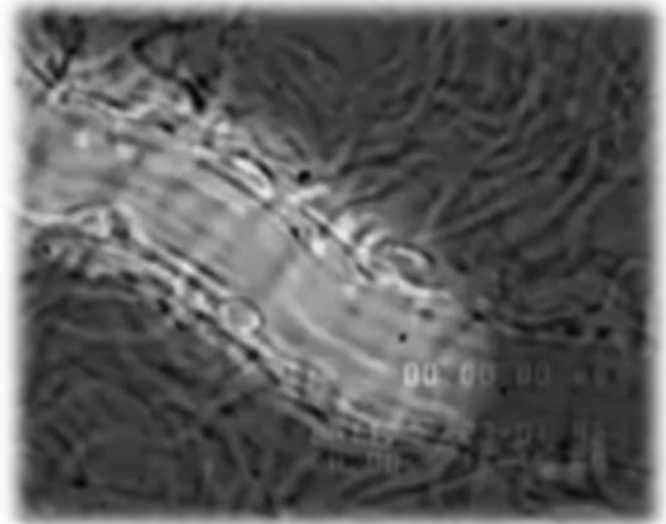
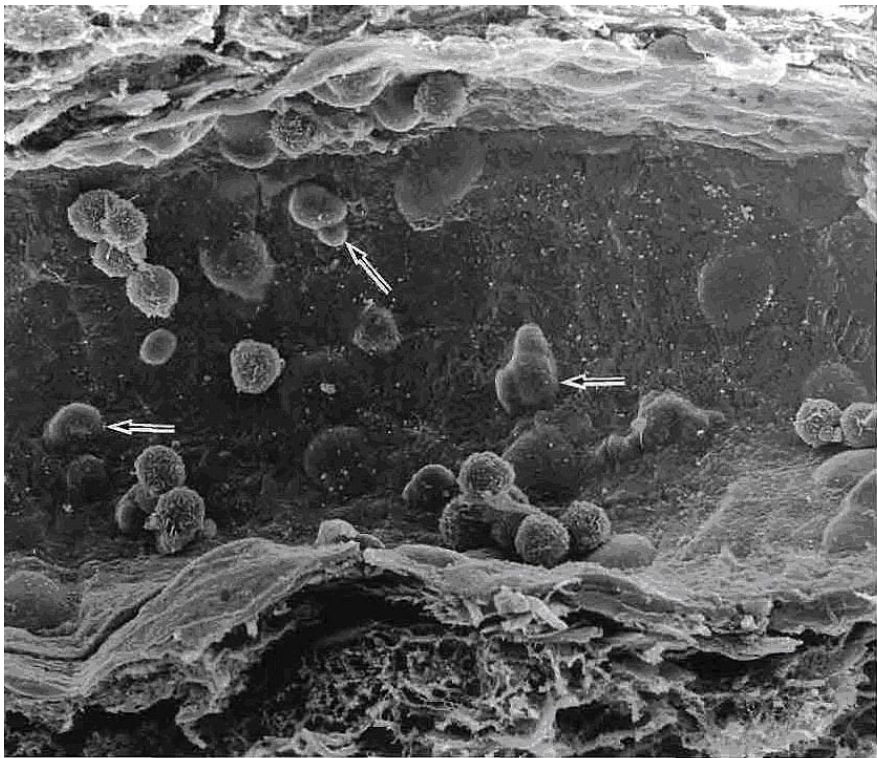
- NO
- Урокиназа
- АТ 111-гепарин-сульфат
- t-РА
- Простагландин I₂
- Гликозаминогликаны
- Тромбомодулин

Прокоагулянтный эффект

- Тканевой фактор – TF
- Фактор активации тромбоцитов
- Ингибиторы активаторов плазминогена 1 и 2
- Фактор Виллебранда
- Цитокины (TNF, IL-1)
- Эндотелины
- Базальная мембрана, коллаген

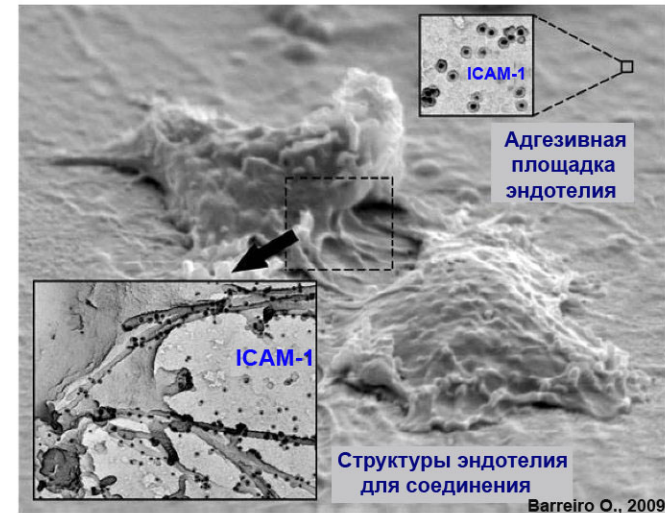
Строение капилляров





Маркеры эндотелиальной дисфункции

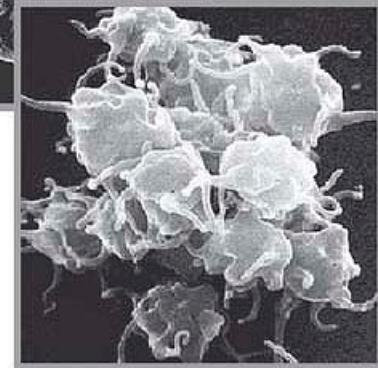
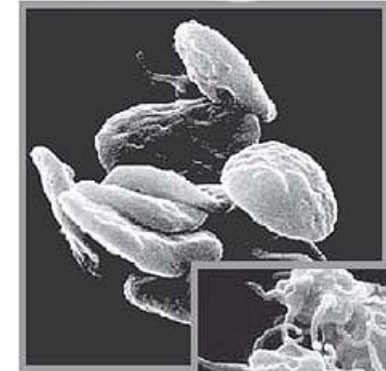
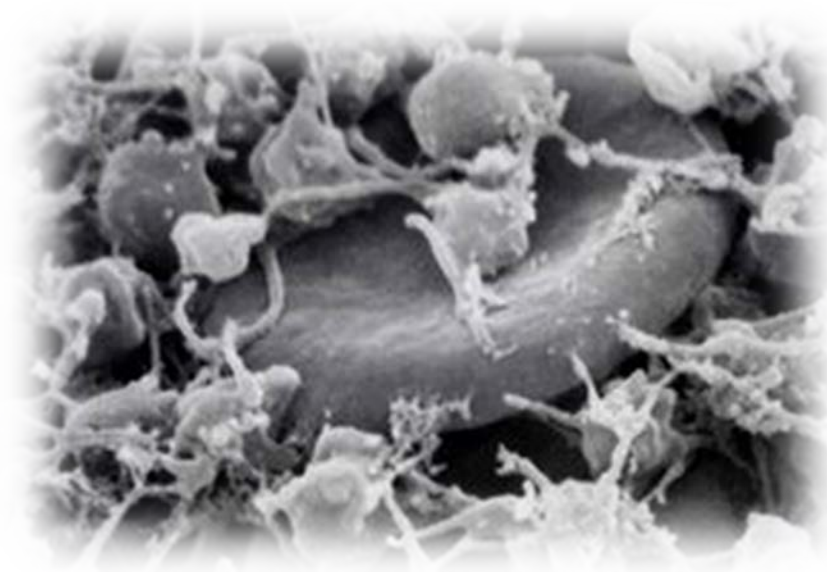
- Инсулинорезистентность
- Гомоцистинемиа
- Липопротеин (а)
- Эндогенный ингибитор синтеза NO (ADMA)
- Адипонектин
- Воспалительные факторы (CRP, IL-1, IL-6, TNF- α)
- Предшественники эндотелиальных клеток (EPC)
- Вазодилататоры (нитраты и нитриты, 6-keto PGF1 α)
- Вазоконстрикторы (эндотелины, тромбоксан A2, ROS)
- Адгезивные молекулы (VCAM-1, ICAM-1 P&C-селектин)
- Тромботические гемостатические факторы (PAI-1, TPA, тромбомодулин, фактор Виллебранда)



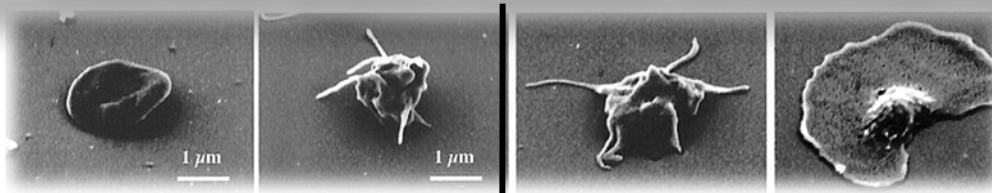
1842 - Donne обнаружил кровяные пластинки
1882- G. Bizzozero описал кровяные пластинки
1901 - M. Dekhuysen ввел термин «тромбоциты»

Функции тромбоцитов

- Участие в гемостазе
- Заживление ран
- Воспаление
- Анафилаксия
- Обмен нейромедиаторов
- Метастазирование опухолей
- Формирование атеросклероза
- Регуляция тонуса и проницаемости сосудов



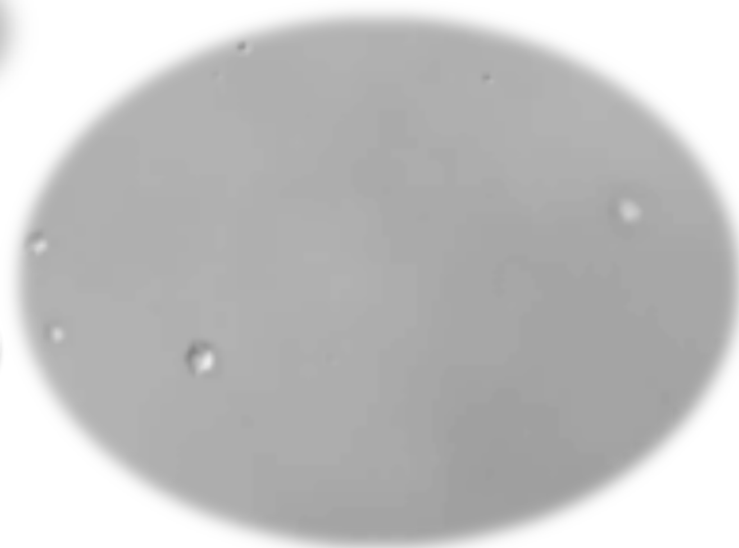
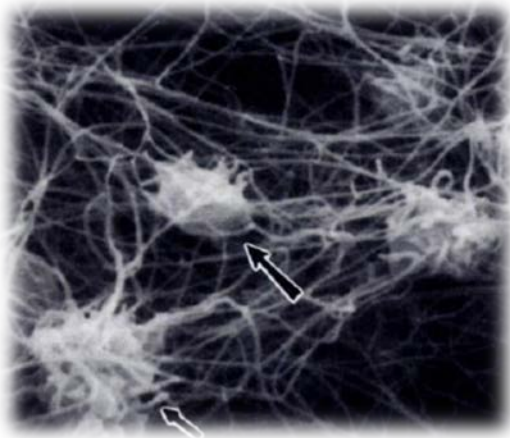
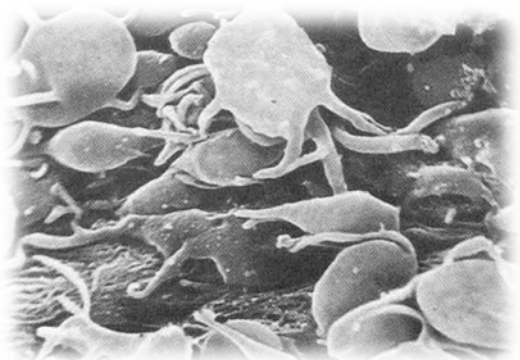
Изменение формы и реакция высвобождения



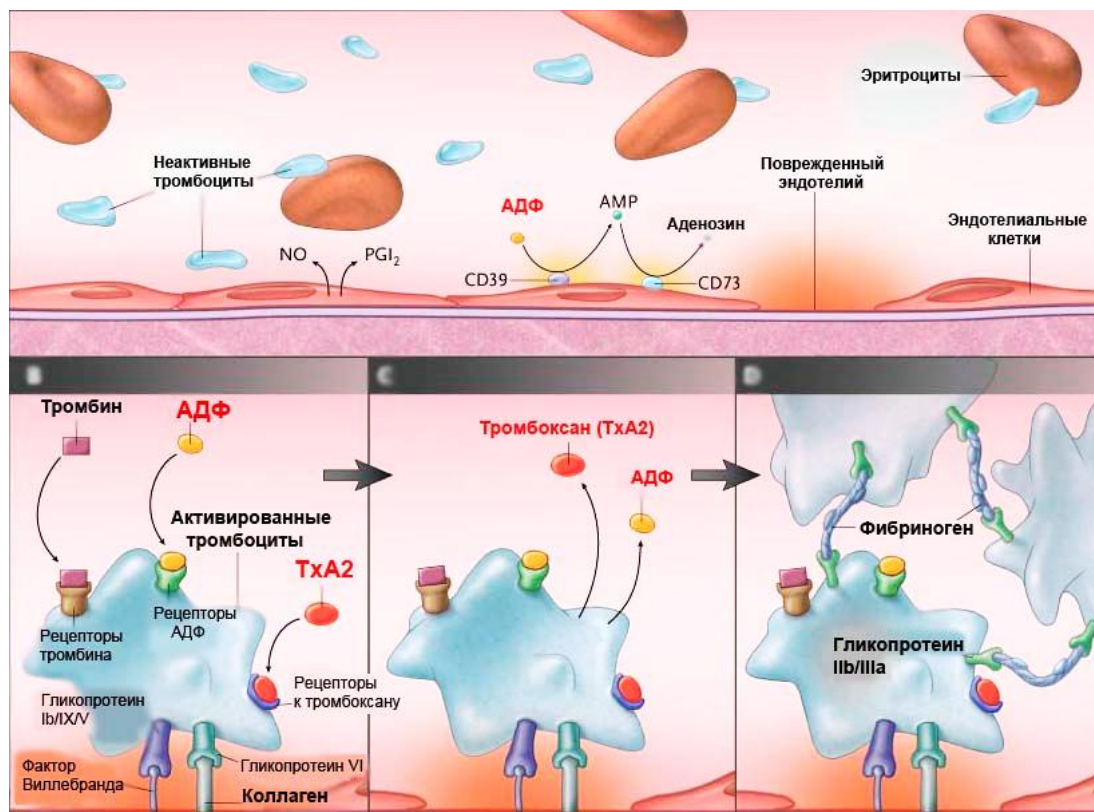
Адгезия

Агрегация

Ретракция кровяного сгустка



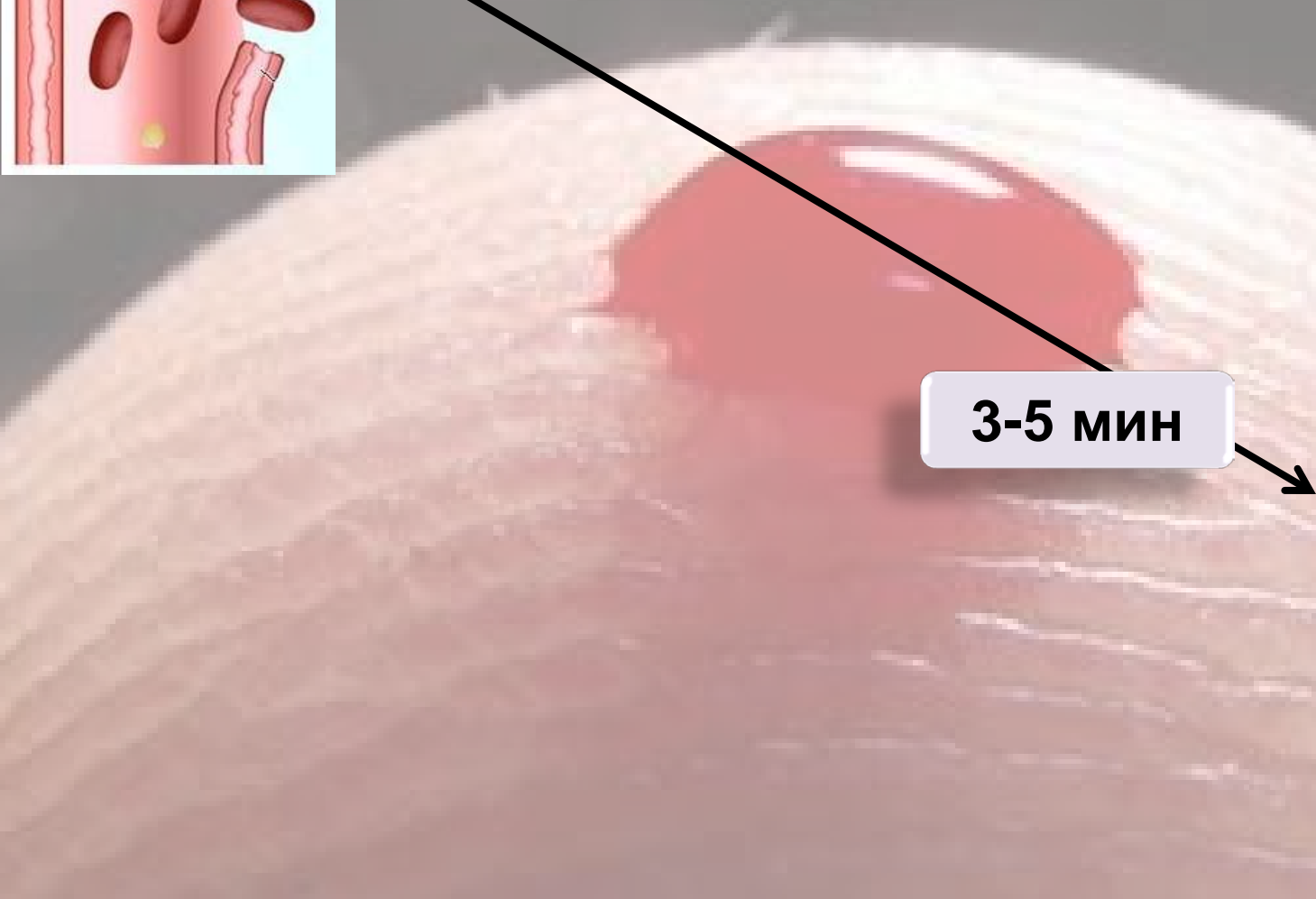
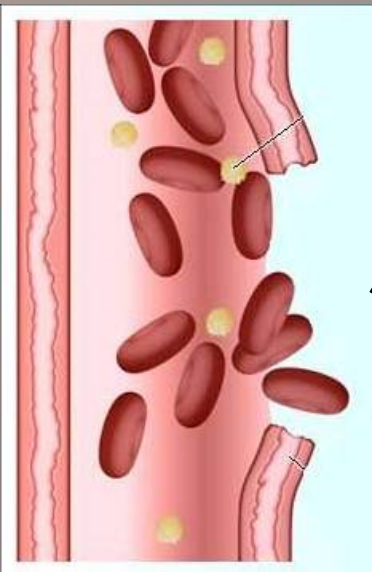
1853 - Открытие ацетилсалициловой кислоты
1971 - Джон Вейн установил, что аспирин блокирует синтез простагландинов (Нобелевская премия 1982 г.)



Показаний для назначения дезагрегантов во время беременности нет!

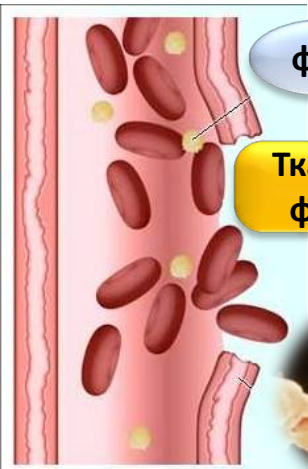
Международная номенклатура факторов свертывания крови

Название фактора	Количество в мл (активность)	Достаточный минимум	Период полужизни
I. Фибриноген	300 (170-450) мг	50 мг	100 ч.
II. Протромбин	200мкг/70-130%	80 мкг/40%	72 - 96 ч
III. Тромбопластин	-	-	-
IV. Ионы Ca ²⁺	2,3 - 2,8 ммоль/л	-	-
V. AC-глобулин	25мкг/80-110%	2,5-4мкг/10-15%	12 - 15 ч.
VII. Проконвертин	2 мкг/70-130%	0,2 мкг/10%	2 - 6 ч.
VIII. Антигемофильный глобулин	50мкг/80-120%	5-7мкг/10-15%	7 - 8 ч.
IX. Кристмас-фактор	3-4 мкг/70-130%	4-6мкг/20-30%	20 - 30 ч.
X. Стюарта-Прауэра фактор Протромбиназа	6-8 мкг/70-140%	0,15мкг/20%	30 - 70 ч.
XI. Предшественник тромбопластина	7 мкг/70-130%	15 мкг/15-20%	30 - 70 ч.
XII. Хагеманна фактор	40 мкг	не установлено	50 - 70 ч.
XIII. Фибриназа, фибрин- стабилизирующий фактор	не установлено	10%	72 - 100 ч



3-5 мин



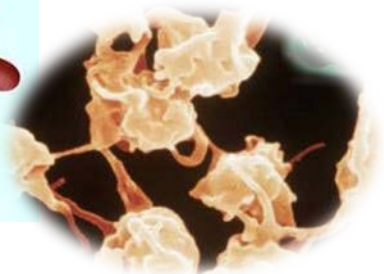


фVII

Внешний путь

Тканевой фактор

Тканевой фактор



фVII
фX

Ca²⁺

фXa
Протромбиназа

Ca²⁺

фII Протромбин



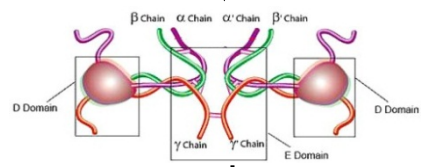
Тромбин

Внутренний путь

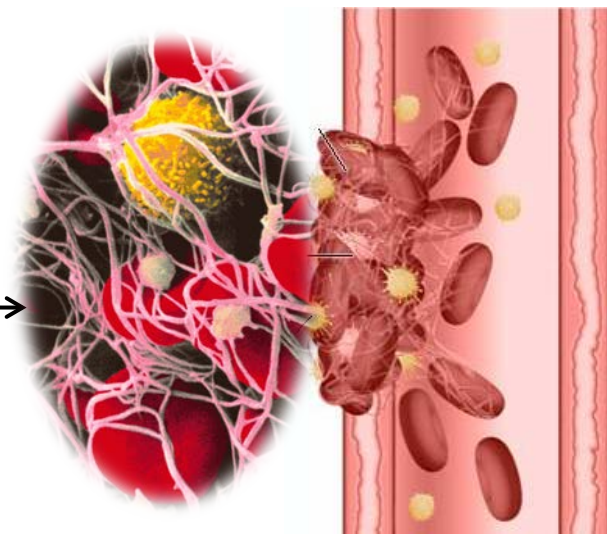
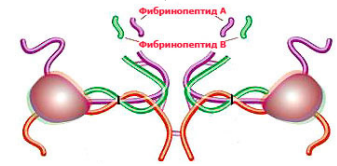
фIX
фV
фXIIa
фXII
фXI
фVIII

Ca²⁺

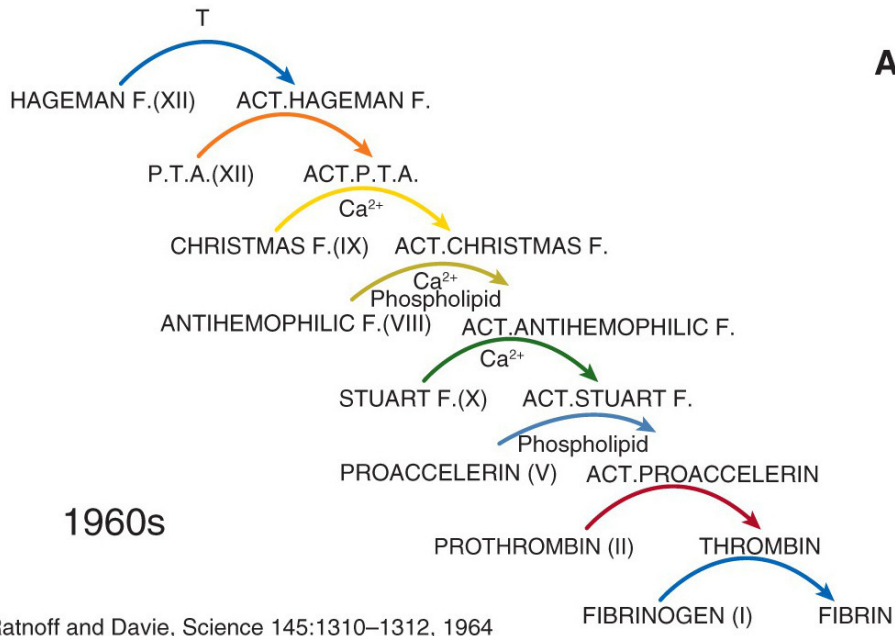
Фибриноген



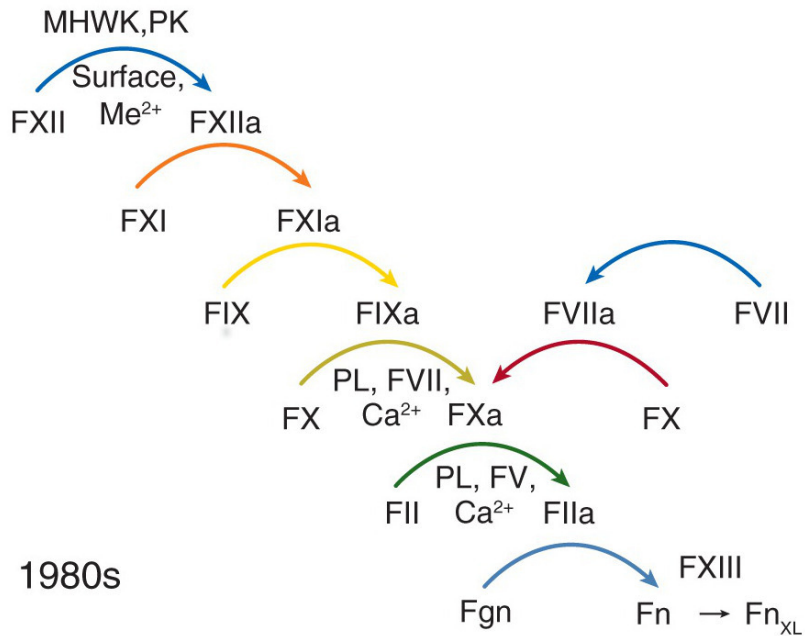
Фибрин



A.

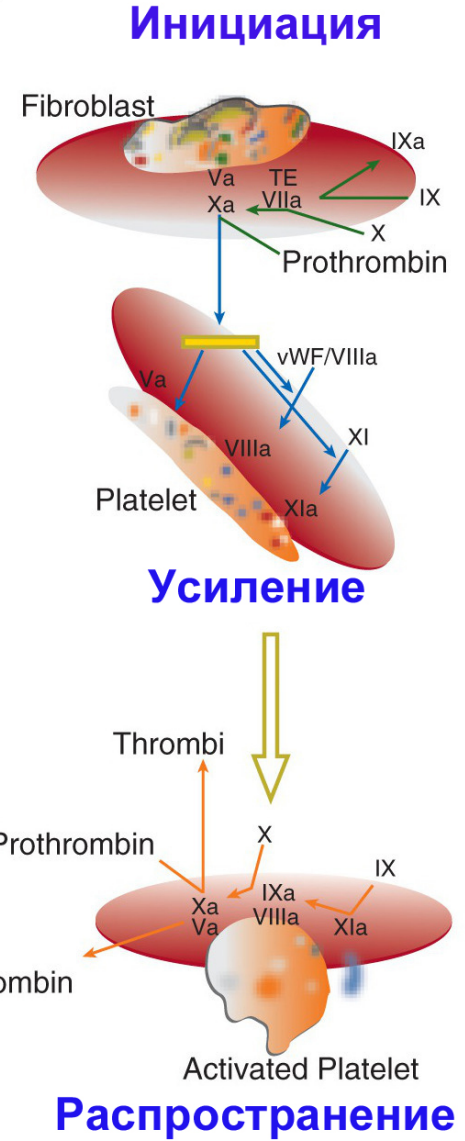


B.



2000s

C.

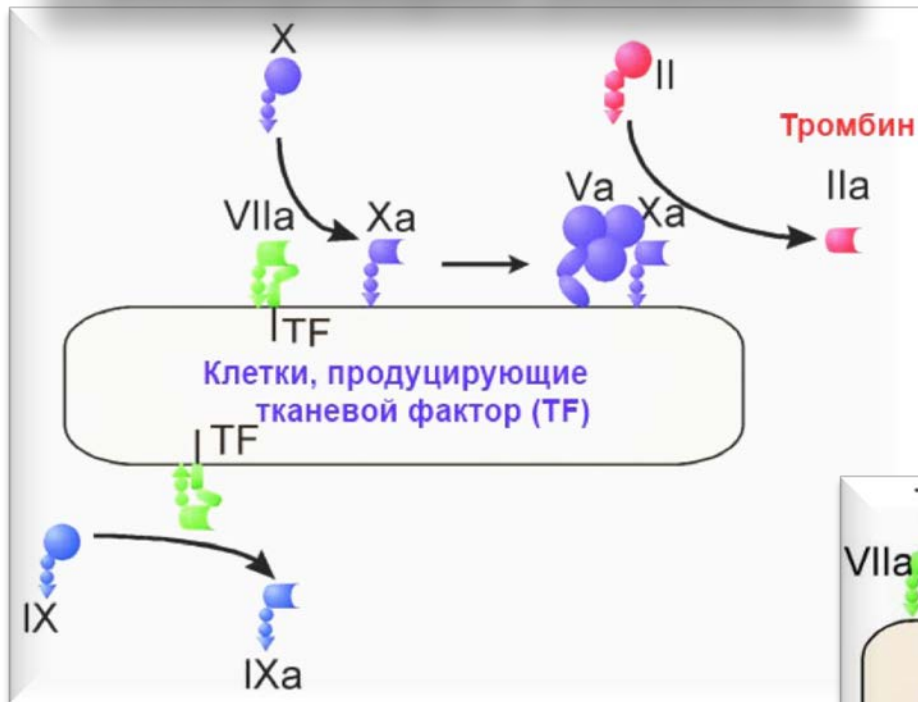


Adapted from Hoffman and Monroe, TH 85:958-965, 2001

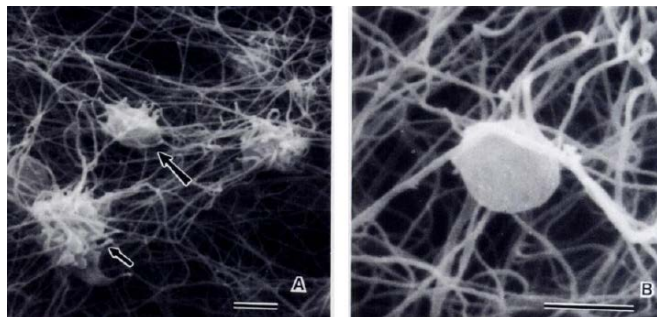
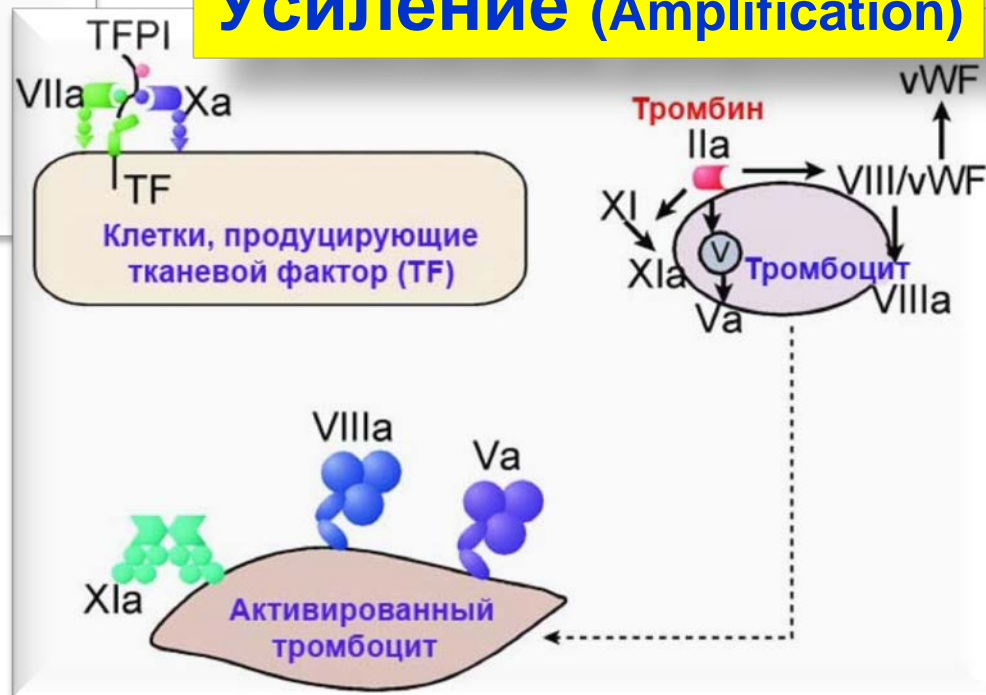
Фазы свертывания крови

- 1. Инициация (Initiation)**
- 2. Усиление (Amplification)**
- 3. Распространение (Propagation)**
- 4. Стабилизация (Stabilization)**

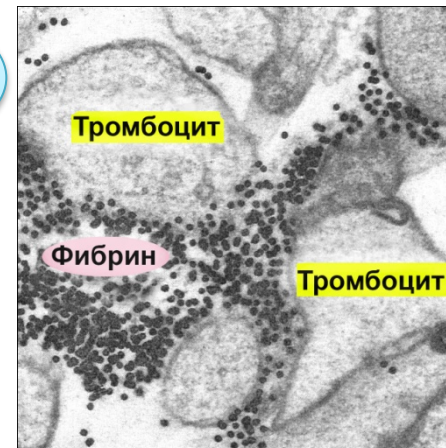
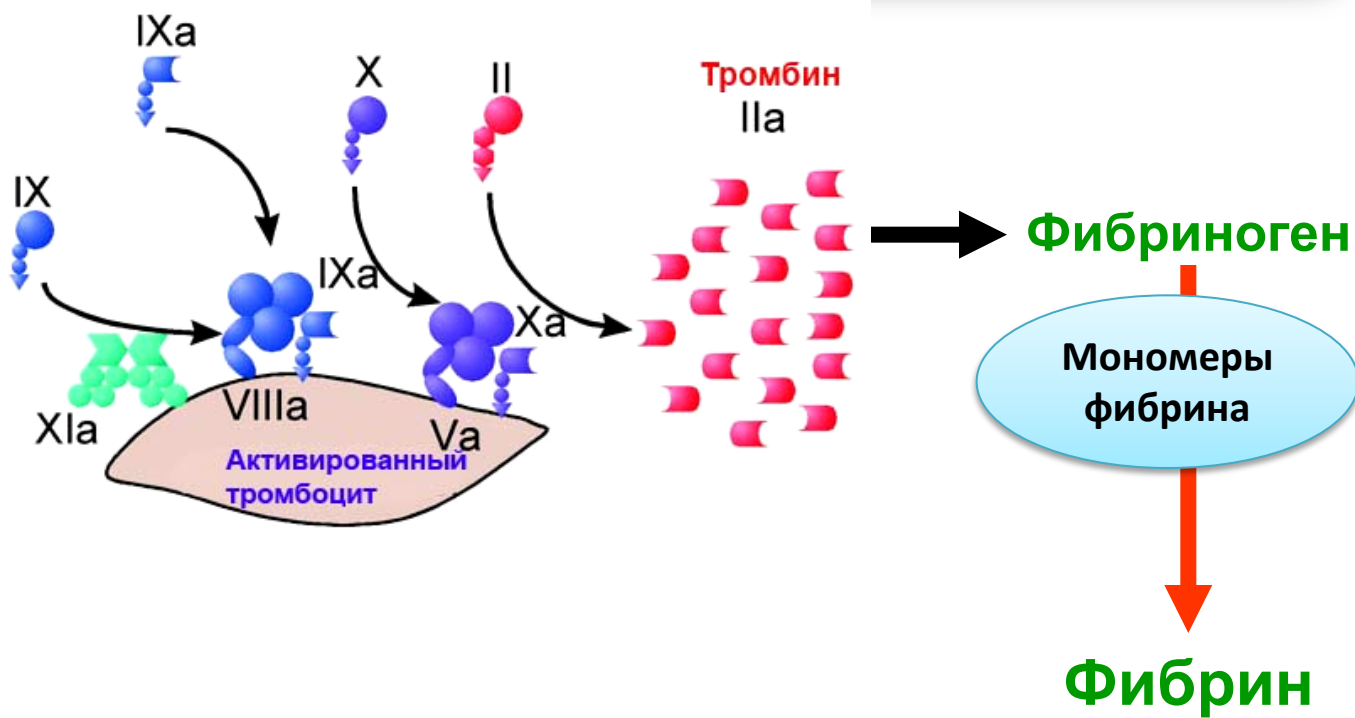
Инициация (Initiation)



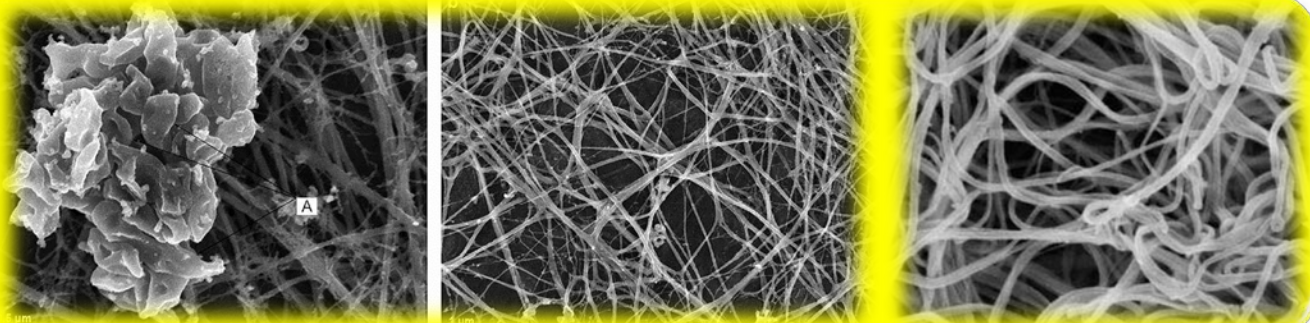
Усиление (Amplification)



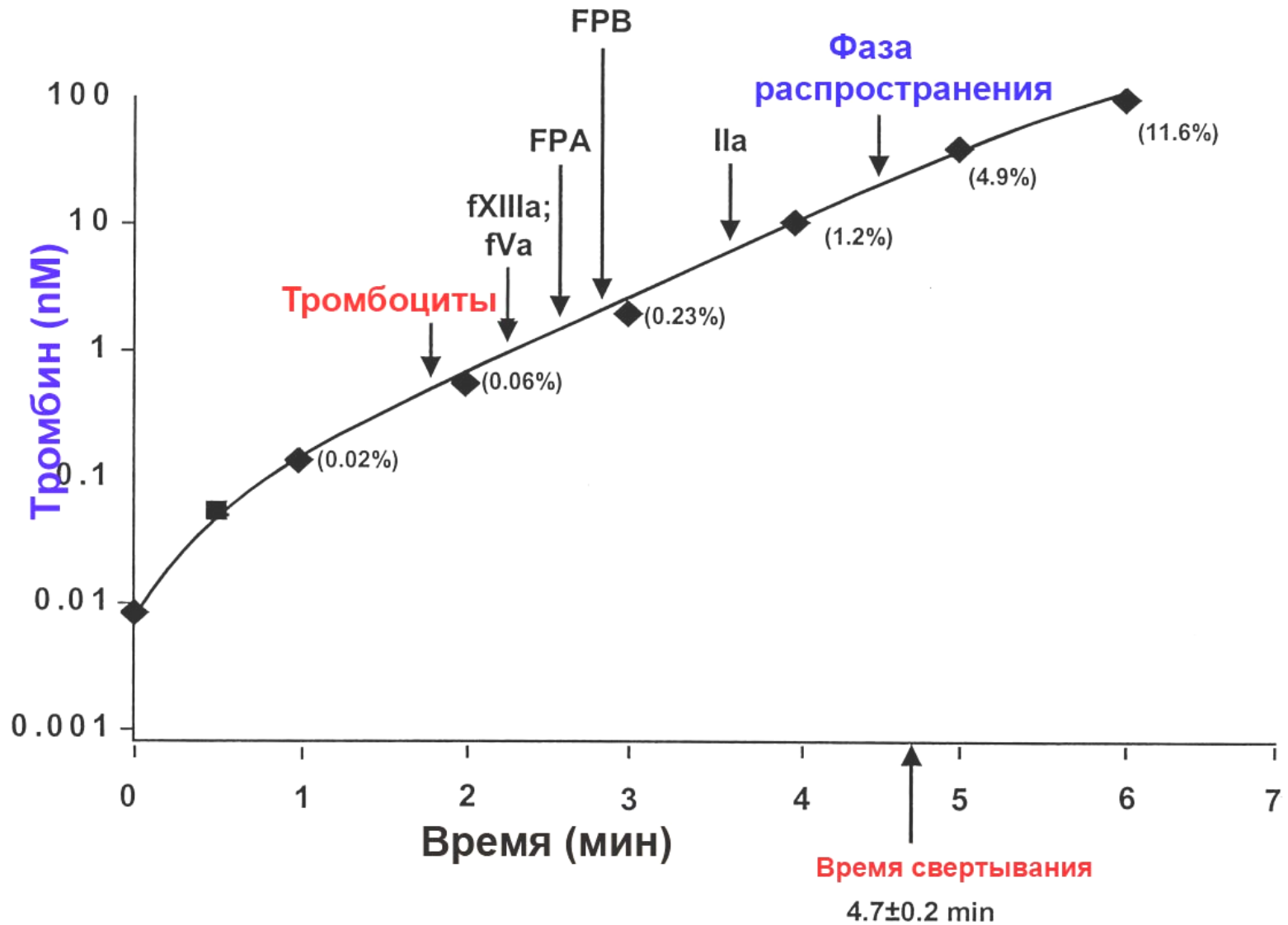
Распространение (Propagation)



Стабилизация (Stabilization)



Фазы свертывания крови



1893 - J. Dastre – ввел термин «Фибринолиз»

Внутренний путь

фXII- Хагемана

Калликреин

ВМК

Брадикинин

Внешний путь

Тканевой активатор t-PA

PIA-1

Плазминоген

Плазмин

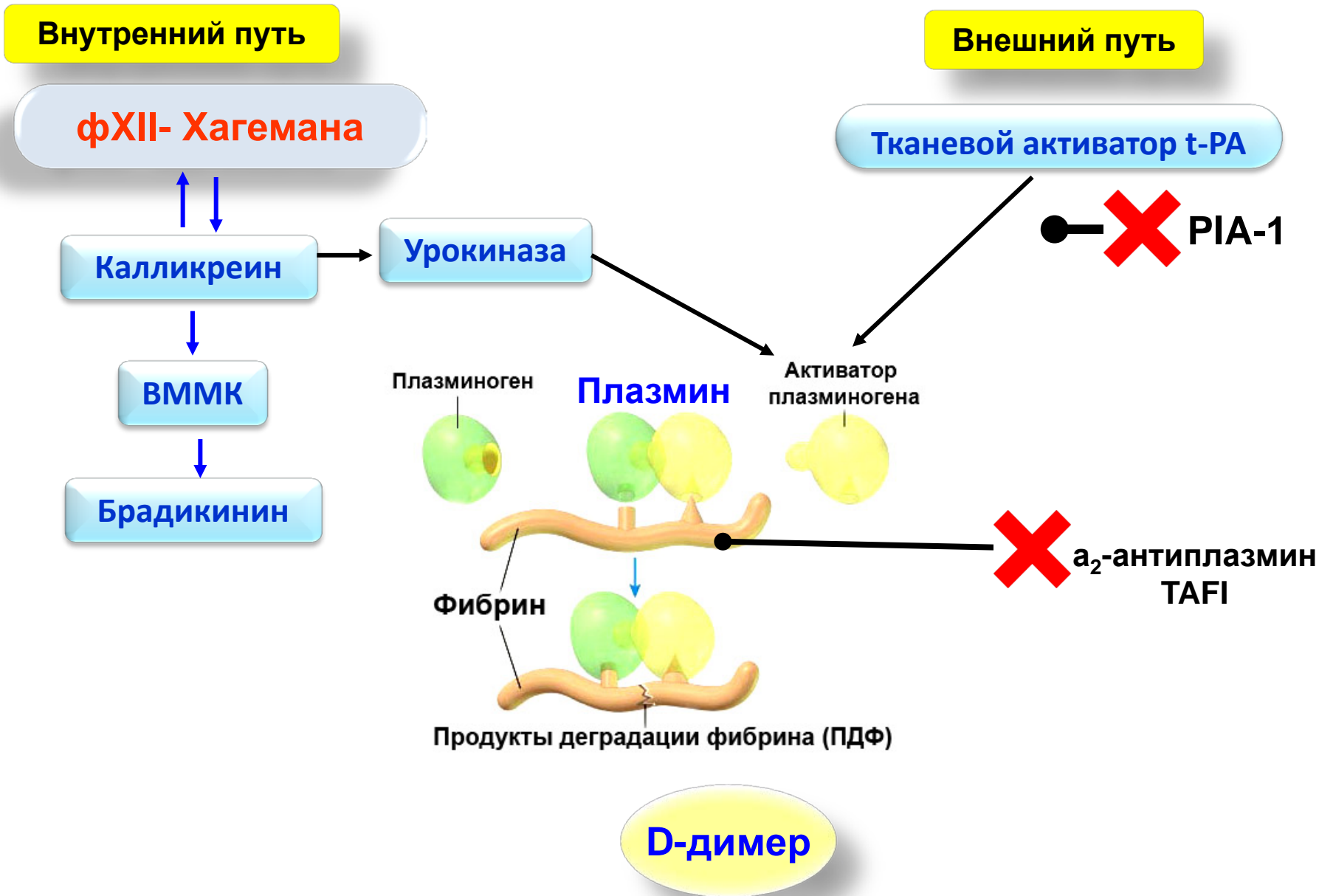
Активатор плазминогена

Фибрин

α_2 -антиплазмин
TAFI

Продукты деградации фибрина (ПДФ)

D-димер



Продукты деградации фибрина-фибриногена (ПДФФ)

- Этаноловый тест
- Протаминсульфатный тест
- Ортофентролиновый тест
- ПДФФ
- D-димер

Увеличение:

- Острый тромбоз
- ДВС-синдром
- Терапия тромболитиками



**D-димер не является критерием назначения
антикоагулянтов!**

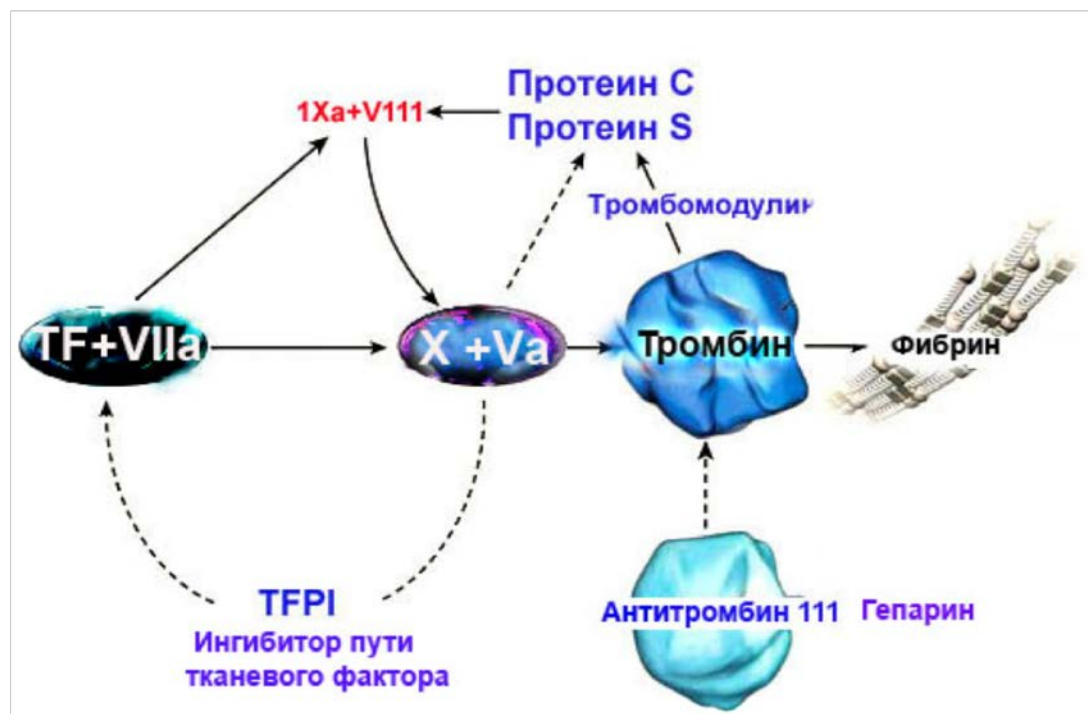
Основные физиологические антикоагулянты

Антитромбин III -это пептид, постоянно циркулирующий в плазме крови. В присутствии гепарина Антитромбин III инактивирует факторы IX, X, II (протромбин)

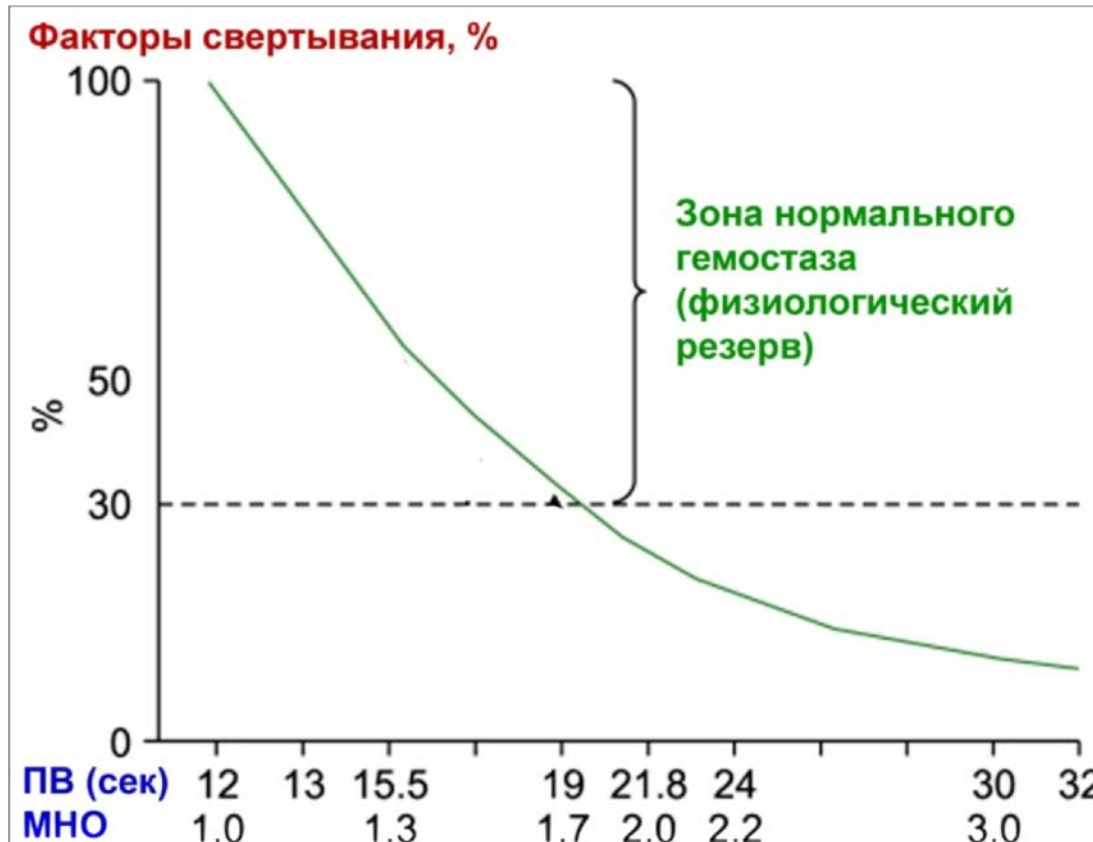
Гепарин -это полисахарид(гликозамингликан) в норме присутствует в плазме лишь в небольших количествах. Содержится в тучных клетках и базофилах

Ингибитор пути тканевого фактора - это липопротеид, выделяется при повреждении тканей вместе с тканевым фактором

Протеины C и S - это белки ,инактивирующие факторы Va и VIIIa



Огромный резерв системы гемостаза



Фактор	Плазменная концентрация, Необходимая для гемостаза (%)
I (фибриноген)	100-150 мг/дл
II	40
V	10 – 25
VII	5 – 20
VIII	10 – 40
IX	10 – 40
X	10 – 20
XI	15 – 30
XIII	10 – 50
Ф. Виллебранда	25 – 50

Table 1. Coagulation Factor Level Required for Normal PT, aPTT, and *In Vivo* Hemostasis

Factor	PT	aPTT	<i>In vivo</i> ^a
Fibrinogen (mg/dL)	100	60	50-100
Prothrombin (%)	50	15	20-30
Factor V (%)	50	40	20
Factor VII (%)	50	NA	10
Factor X (%)	60	25%	20
Factor VIII (%)	NA	35%	40
Factor IX (%)	NA	20%	30
Factor XI (%)	NA	30%	50
Factor XII (%)	NA	20%	0
Factor XIII (%)	NA	NA	5
vWF (%)	NA	NA ^b	30

NA = not affected; vWF = von Willebrand factor; PT = prothrombin time; aPTT = activated partial thromboplastin time.

^a Hemostatic data based on a single factor deficiency; these data cannot be simply inferred to surgical patients with multifactorial deficiency, e.g., hemodilution.

^b Severe vWF deficiency may affect aPTT because the half-life of factor VIII is decreased.



На уровне бреда



Ф.И.О.: Веретенкина О.Ю. Дата рождения: 1980г.

Диагноз основной: Беременность 35-36 недель. ОАА. Наследственная тромбофилия (РАI-1).

Сопутствующая патология:

Лекарственная терапия: Фрагмин в дозе 2500 МЕ/сутки (08 ч.).

ГЕМОСТАЗИОГРАММА

Показатель	Результат	Референс-значения	
Протромбиновый показатель по Owren, %	100	70 – 100	
Терапевтический диапазон, %		15-30	
МНО	1,00	1,00-1,08	
Терапевтический диапазон		1,47-2,1	
Тромбозластография (ТЭГ):			
Неактивированное время свертывания крови	г, с	896	780-1280
	к, с	242	280-480
Активированное время свертывания крови	г, с	231	100-200
Прокоагулянтная активность тромбоцитов	%	78	50-70
Фибринолиз	%	68	80-100

Заключение:

12 ч. 00м. Нормокоагуляция крови. Незначительная активация прокоагулянтной функции тромбоцитов. Незначительное угнетение фибринолиза.

Рекомендации:

Нет ни риска тромбоза, ни риска кровотечения.

Дозу фрагмина оставить прежней.

В случае появления признаков родовой деятельности (или за 12 часов до оперативного родоразрешения) отменить фрагмин. Через 12 часов после родов назначить фрагмин в дозе МЕ x 2 раза/сутки (не менее чем на 10 дней).

Дата 26.08.2015

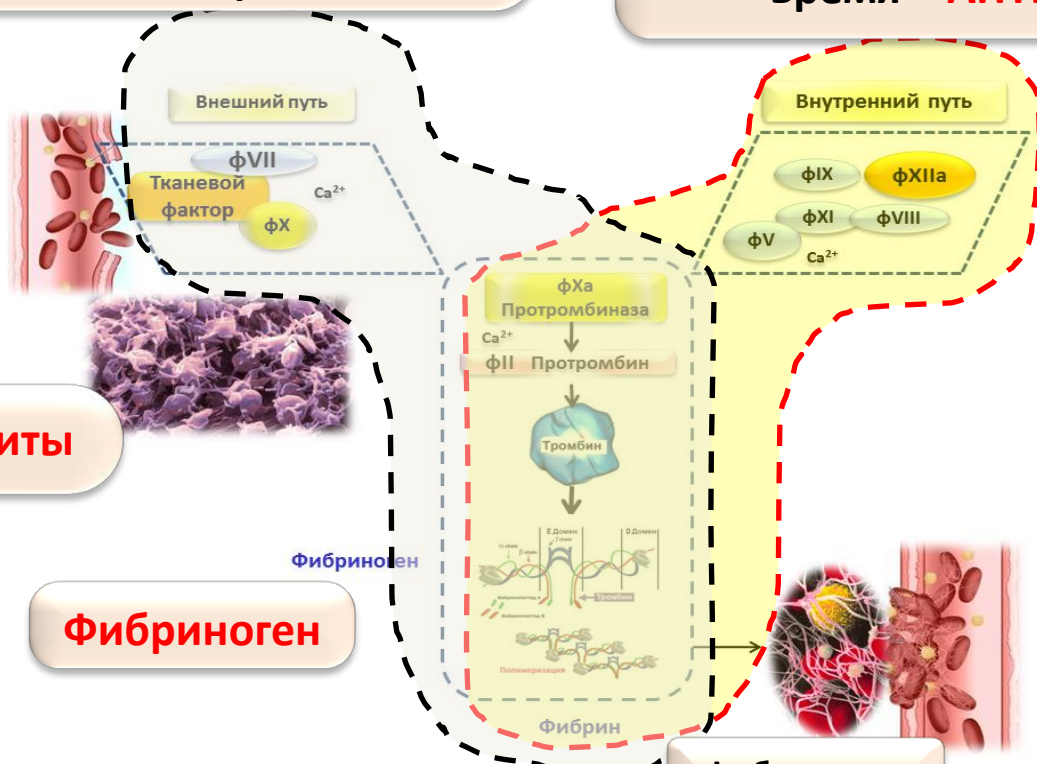
Подпись

A silhouette of a person in a thinking pose, with their hand on their chin, set against a light green background. The person is looking down and to the right.

Методы исследования

Протромбиновое время - **МНО**

Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время – **АПТВ (АЧТВ)**



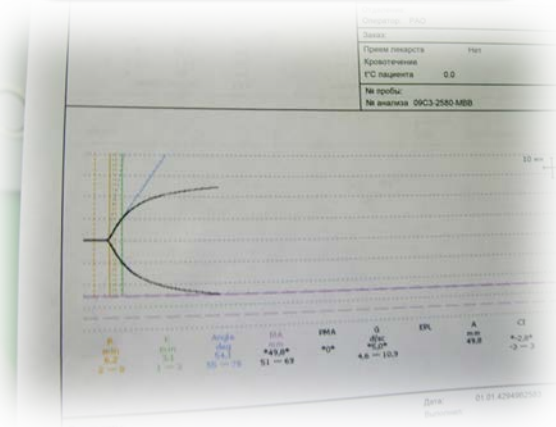
Тромбоциты

Фибриноген

Фибринолиз

**пДФФ
D – димер**

Тромбоэластография



1910 - W.W. Duke –метод определения кровотечения из прокола пальца
1913 R. I. Lee и P.D. White – определение времени свертывания в пробирке

Основные тесты коагулограммы

1. Количество тромбоцитов	150- 350 тыс в мкл	Критическое снижение – менее 50 тыс. в мкл
2. Концентрация фибриногена	2-4 г/л	Критическое снижение – менее 1 г/л
3. Протромбиновое время МНО – международное нормализованное отношение	= 1,0	Критическое увеличение – более 1,5
4. Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время –АПТВ, АЧТВ	28-32 с	Критическое увеличение – более чем в 1,5-2 раза выше нормы
5. D-димер или другие показатели ПДФФ		Увеличение

Безопасный уровень фибриногена

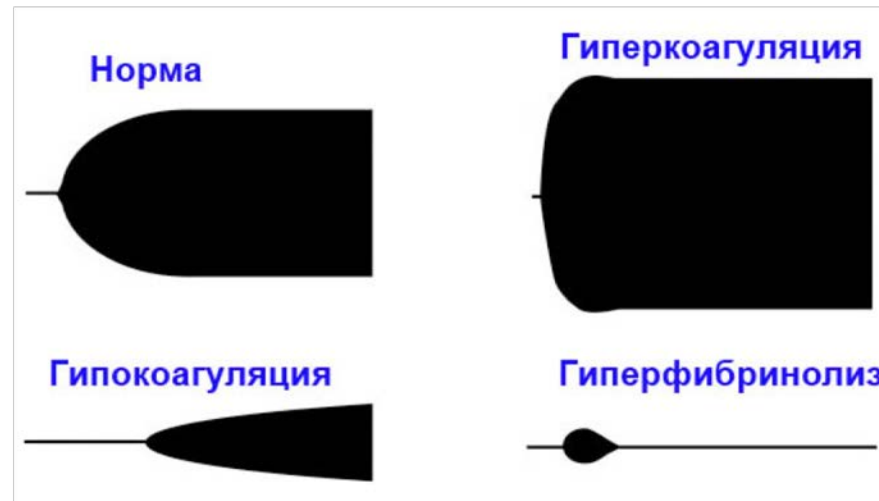
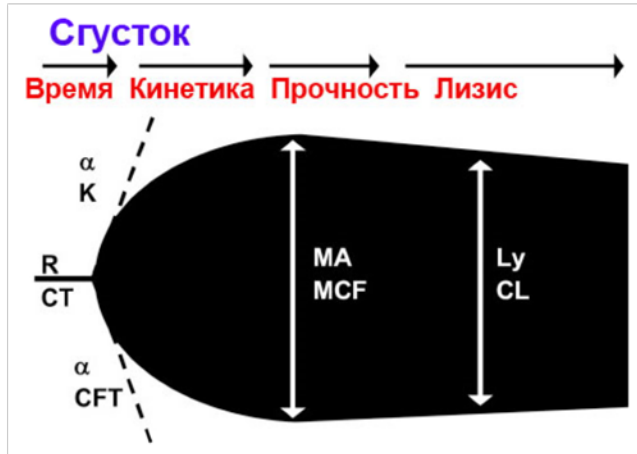
Minimal Fibrinogen Levels in Different International Guidelines

Study	Year	Fibrinogen Level (g/l)	Source
ASA ¹	2006	> 0.8–1	American Guideline
O'Shaughnessy <i>et al.</i> ⁶³	2004	1	British Guideline
American Red Cross	2007	1	American Guideline
Spahn <i>et al.</i> ⁶⁴	2007	1	European Guideline
Bundesärztekammer ⁶⁶	2009	1.5	German Guideline
ÖGARI	2010	1.5–2	Austrian recommendations
Rossaint <i>et al.</i> ⁶⁷	2010	1.5–2	European Guideline

The Red Cross guideline (Practice Guidelines for Blood Transfusion; *via* <http://www.redcross.org/www-files/Documents/WorkingWiththeRedCross/practiceguidelinesforbloodtrans.pdf>; accessed July 14, 2010) and ÖGARI guideline (Coagulation Management 2010; *via* <http://www.oegari.at/arbeitsgruppe.asp?id=116>; accessed July 14, 2010) are on-line publications.

ASA = American Society of Anesthesiologists; ÖGARI = Austrian Society of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care Medicine.

Тромбоэластограмма

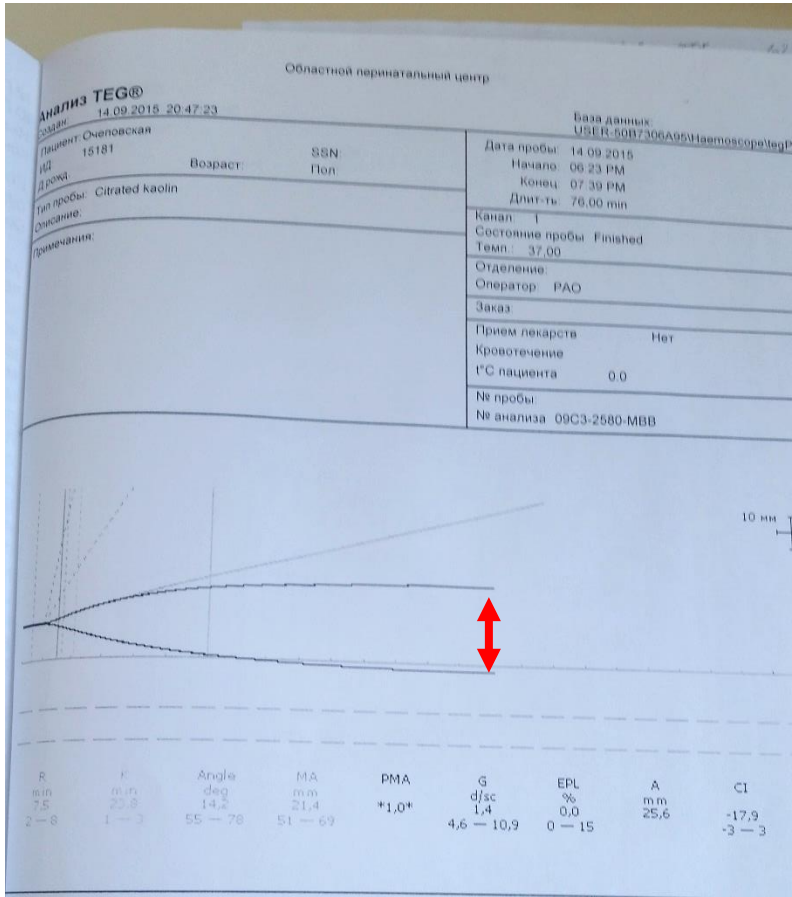


Тромбоэластограмма в экстренной ситуации может заменить всю лабораторию!



Тромбоэластограф TEG® 5000 в операционно-родовом блоке ОПЦ г. Екатеринбурга.

Приказы № 919 и 572



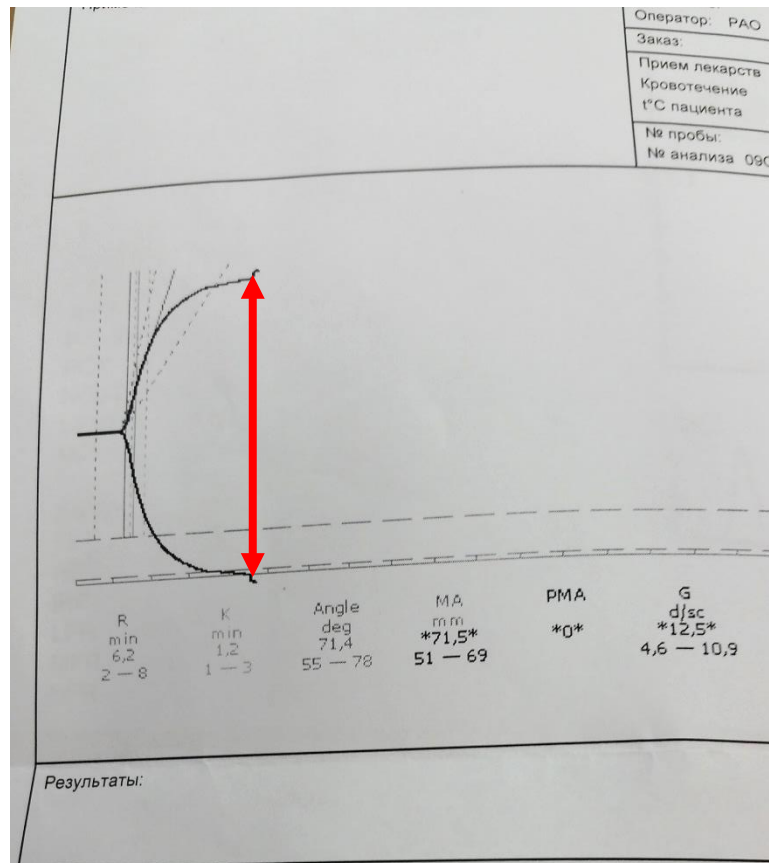
Результаты:

Дата: 01.01.4294962583
Выполнил: *Кузнецова*

Данные пробы:	Ед.:	Нормы:
R 7,5	min	2 — 8
K 23,8	min	<Выше 1 — 3
Angle 14,2	deg	55 — 78
MA 21,4	mm	51 — 69
PMA *1,0*		
G 1,4	d/sc	4,6 — 10,9
EPL 0,0	%	0 — 15
A 25,6	mm	
CI -17,9		-3 — 3
LY30 0,0	%	0 — 8

Промежуточные значения помечены звездочкой - Конечный результат

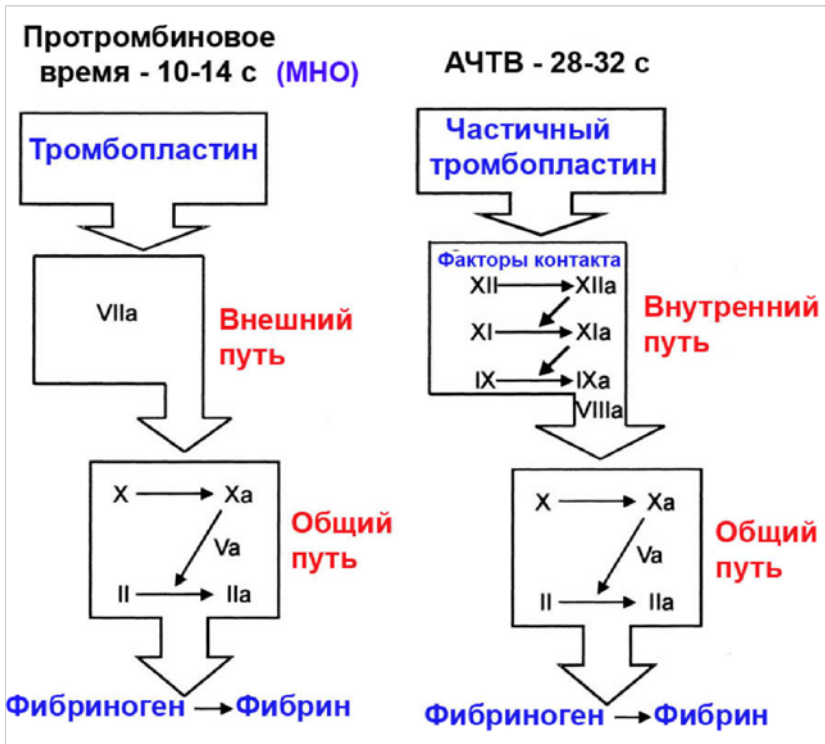
Page 1 of 1



Результаты:

Данные пробы:	Ед.:	Нормы:
R 6,2	min	2 — 8
K 1,2	min	1 — 3
Angle 71,4	deg	55 — 78
MA *71,5*	mm	<Выше 51 — 69
PMA *0*		
G *12,5*	d/sc	<Выше 4,6 — 10,9
EPL *0*	%	0 — 15
A 75,1	mm	
CI *1,8*		-3 — 3
LY30 *0,2*	%	0 — 8

Основные тесты коагулограммы



Международное нормализованное отношение
- МНО
(INR - International Normalized Ratio)

Протромбиновое время больного
Стандартизованное протромбиновое время

Норма = 1,0

На фоне терапии непрямыми антикоагулянтами МНО
должно быть = 2,0-3,0

Куликов А.В.

Клиническое значение имеет только удлинение
хронометрических показателей коагулограммы!

ПОЛОЖЕНИЕ 1.

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности в виде гиперкоагуляции необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и являются нормой беременности. При отсутствии абсолютных показаний (в связи с соматическими заболеваниями) эти **изменения в виде гиперкоагуляции не являются основанием для применения антикоагулянтов и дезагрегантов.**

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Фибриноген	2,0-4,5 г/л	4,0-6,5 г/л
Фактор II	75-125%	100-125%
Фактор V	75-125%	100-150%
Фактор VII	75-125%	150-250%
Фактор VIII	75-150%	200-500%
Фактор IX	75-125%	100-150%
Фактор X	75-125%	150-250%
Фактор XII	75-125%	100-200%
Фактор XIII	75-125%	35-75%
D-димер	Менее 0,5 мг/л	0,13-1,7 мг/л
Тканевой активатор плазминогена (ТРА)	1,6-13 мкг/л	3,3-9,2 мкг/л

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI-1, РАI- 2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин С	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80-130%	Не изменяется
Тромбоциты	150-350 * 10 ⁹	Не изменяются
Международное нормализованное отношение (МНО)	0,9-1,1	0,9-1,1
Активированное (парциальное) время (АЧТВ, АПТВ) частичное тромбопластиновое	22-35 с	22-35 с
Тромбиновое время	11-13 с	11-13 с

Благодарю за внимание!

kulikov1905@yandex.ru

kulikov1905.narod.ru

8 9122471023