

ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ

**Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях,
опыт работы выездной бригады ГНЦ**

II съезд акушерских анестезиологов - реаниматологов
Санкт-Петербург. 2016г.

Прасолов Николай Васильевич

Цель сообщения: на материале работы выездной консультативной бригады продемонстрировать варианты нарушений в системе гемостаза при массивной акушерской кровопотери (МАК), выявленных с помощью интегрального метода – тромбоэластограммы (ТЭГ) с последующей целенаправленной гемостатической терапией.

Изменение гемостаза при нормальной беременности

Гиперкоагуляция - за счет повышения концентрации большинства факторов свертывания, снижения антикоагулянтов и фибринолитической активности.

Параметры	Изменения.
Количество тромбоцитов	↓
Фибриноген, ФВ	↑
Фактор VII, VIII, IX, X, XII	↑
Фактор XI	=/↓
Фактор V, XIII	↓/↑
Антитромбин III , протеин С	=
Протеин S	↓
Тканевой активатор плазминогена	↓
РАI – 1, РАI - 2	↑
D - димер, фрагменты 1+2 протромбина, Фибринопептид А	↑

РАI – 1 – эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена

РАI – 2 - плацентарный ингибитор активатора плазминогена



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И
ПЕРИНАТОЛОГИИ» им. академика В. И. КУЛАКОВА»
Минздравсоцразвития России

г. Москва, ул. Академника Опарина, д. 4

**ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ
МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ
В АКУШЕРСТВЕ**
(Медицинская технология)

Москва
2010

International Scholarly Research Network
IOSR Obstetrics and Gynecology
Volume 2012, Article ID 836096, 8 pages
doi:10.59012/0120854094

Clinical Study

**A Retrospective Analysis of Transfusion Management for
Obstetric Hemorrhage in a Japanese Obstetric Center**

Shigetaka Matsunaga,¹ Hiroyuki Seki,¹ Yoshihisa Ono,¹ Hideyoshi Matsumura,¹
Yoshihiko Murayama,¹ Yasushi Takai,¹ Masahiro Saito,¹ Satoru Takeda,¹ and Hiroo Maeda²

¹Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, 1981 Kamoda,
Kawagoe, Saitama 350-8550, Japan

²Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center, Saitama Medical University,
Kawagoe, Saitama 350-8550, Japan

Correspondence should be addressed to Hiroyuki Seki, h.seki@saitama-med.ac.jp

Received 17 September 2011; Accepted 24 October 2011

Academic Editors: F. M. Reis and C. Romero

Copyright © 2012 Shigetaka Matsunaga et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

- Среди причин первичного послеродового кровотечения нарушения гемостаза составляют всего 1%.
- Кровотечение часто приводит к коагуляционным расстройствам и развернутому геморрагическому синдрому.

Геморрагический шок - наиболее распространенная форма шока в акушерской практике.

Racheco L. 2011г.

Массивная кровопотеря.

- ❑ Темп кровотоечения более 150 мл/ минуту.

Kerstin S Schick et al. 2009г.

Dietmar Fries, Petra Innerhofer. 2009г

- ❑ Полное замещение ОЦК в течение 24 часов, или 50% в течение 3 часов.

Martinowitz U. et al. 2005г.

- ❑ Критическая кровопотеря – более 1500 – 2000мл.

Клинические рекомендации, протоколы лечения, 2016г.



Transfus Med Hemother. Oct 2008; 35(5): 391–392.

PMCID: PMC3076331

Published online Sep 16, 2008. doi: [10.1159/000155563](https://doi.org/10.1159/000155563)

Thrombelastography Should Be Included in the Algorithm for the Management of Postpartum Hemorrhage

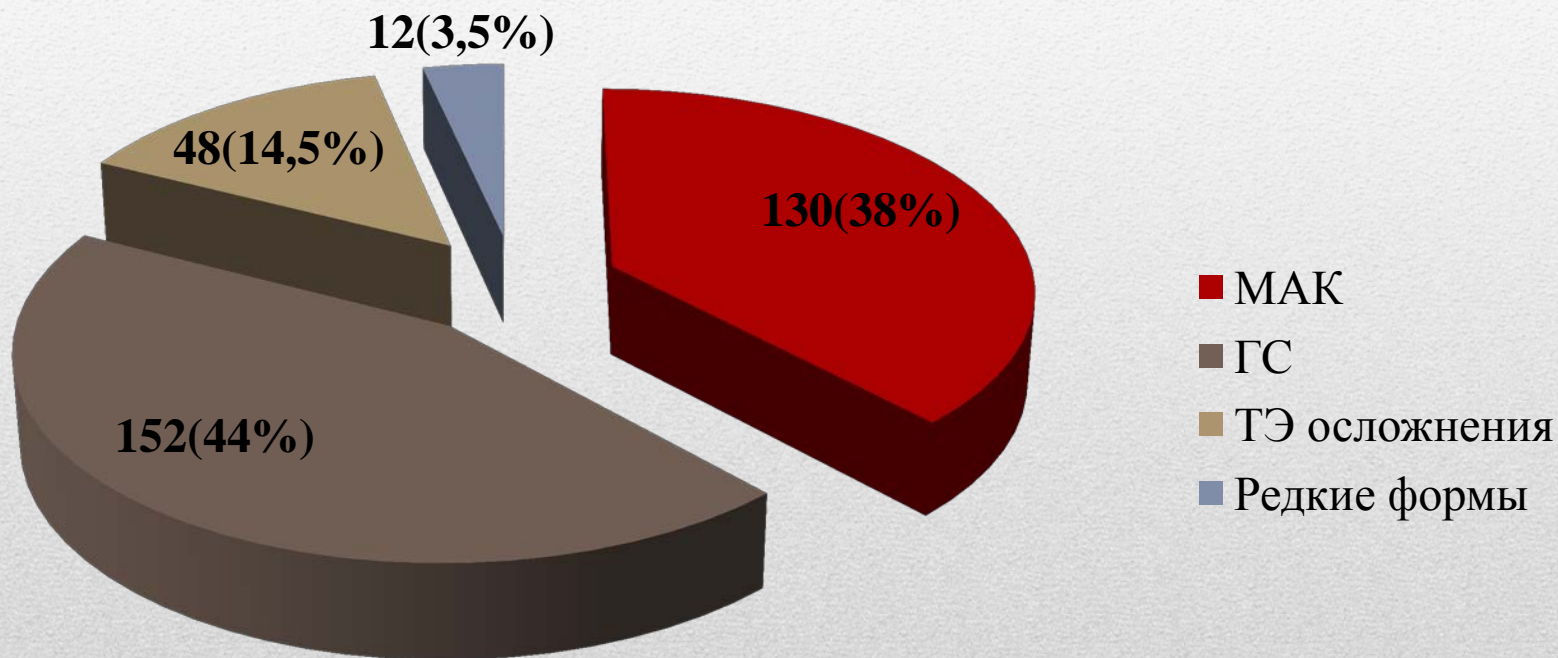
[Csilla Jámbor](#),^a [Sybille A. Kozek-Langenecker](#),^b [Thomas Frietsch](#),^{c,*} and [Ralf Knels](#)^d



Point-of care monitoring -
индивидуальная диагностика
состояния гемостаза и
оценка эффективности терапии в
течение 15-20 минут.
Luddington R. Thrombelastography/
thromboelastometry. 2005г.

Консультации в акушерском стационаре. (2011-2015гг.)

n=342



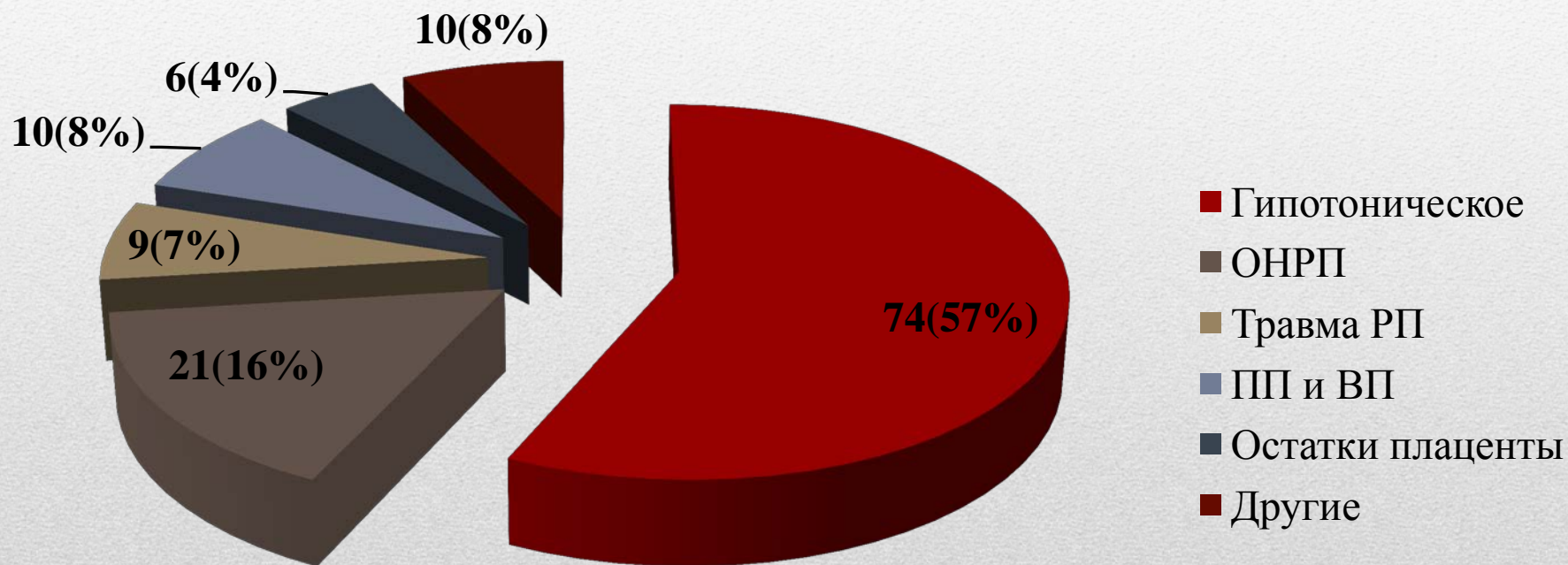
Характеристика группы

n=130

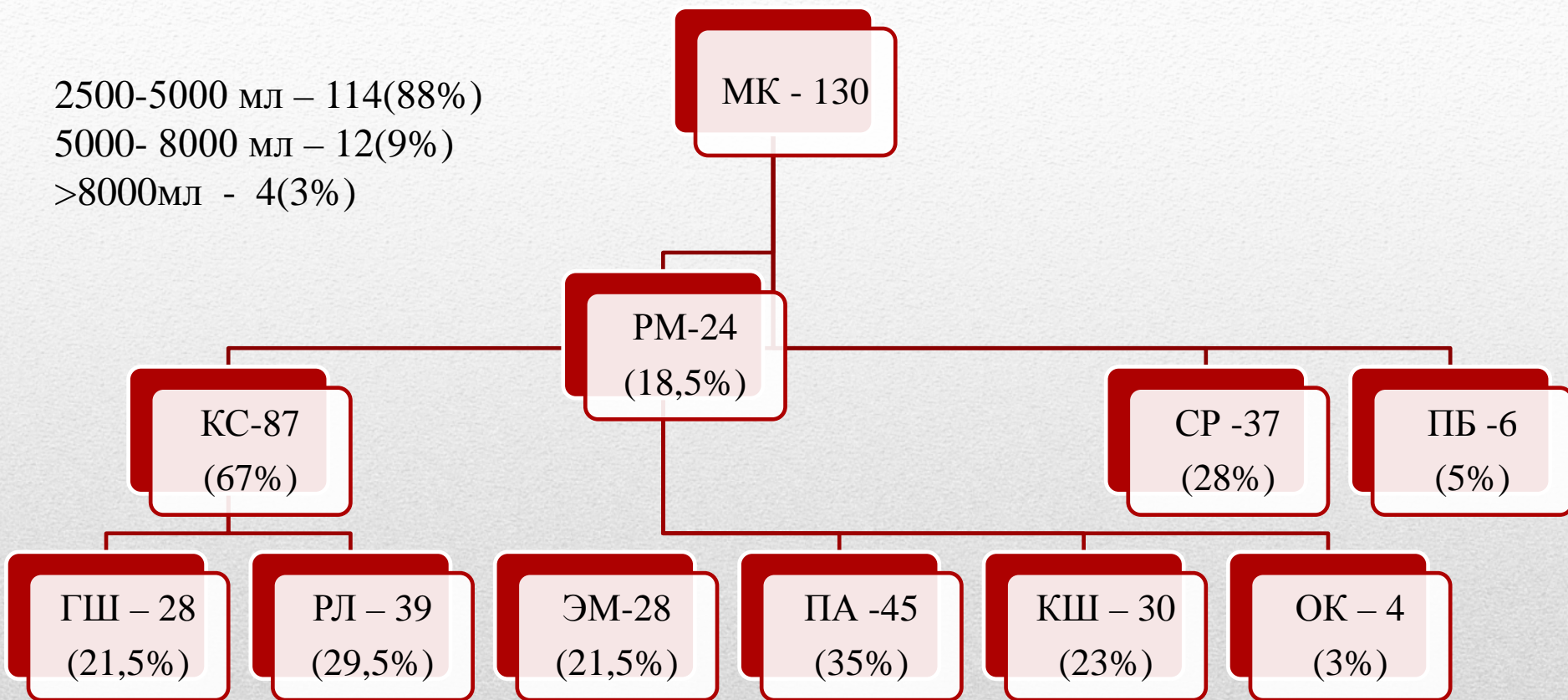
Возраст	32,05±5,37(17- 44)
Республики СНГ	12 – 9%
Московская область	19 - 14,5%
Не обследованы	20 - 15%
Количество родов	I – 47(36%)
	II – 57(44%)
	III – 21(16%)
	≥ IV – 5(4%)
Беременность после ЭКО	9 – 7%
Многоплодная беременность	8 – 6%

Родоразрешение на сроке беременности **36-40 недель – 96(74%)**, 24- 36недель – 22(17%), менее 24 недель – 12(9%).

Причины кровотечения



2500-5000 мл – 114(88%)
5000- 8000 мл – 12(9%)
>8000мл - 4(3%)



Самопроизвольные роды - СР ; Кесарево сечение – КС; Геморрагический шок – ГШ ;
Компрессионные швы на матку – КШ ; Экстирпация матки – ЭМ; Рубцы на матке –РМ;
Перевязка артерий – ПА; Релапаротомия – РЛ; ПБ - прерывание беременности; ОК –
остановка кровообращения.

Терапия МАК

Средняя кровопотеря - 3379 ± 1651 мл (2000 -16500мл).

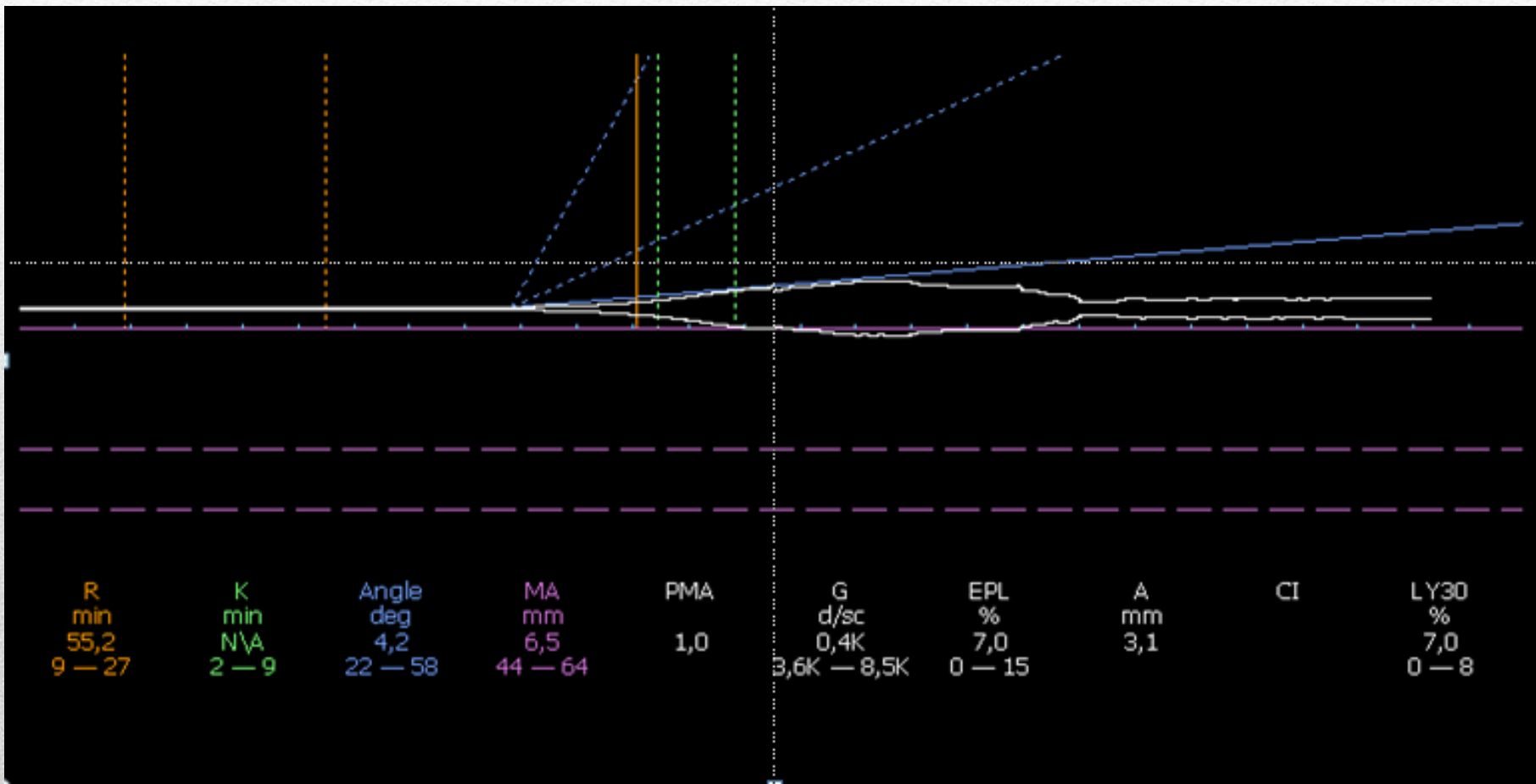
- ✓ Кристаллоиды - 2287 ± 1293 мл
- ✓ Коллоиды - $1214 \pm 645,6$ мл
- ✓ СЗП - 2789 ± 1356 мл
- ✓ ЭРМ - 1351 ± 922 мл. Реинфузия у 50 пациенток.

- ❑ КПК – 44 пациентам(34%)(49800 МЕ), средняя доза 1132 МЕ.
- ❑ ТК - 52 пациентам(40%), 496 доз. Одно введение – 8 доз.
- ❑ КРИО – 48 пациентам(37%), 505 доз. Одно введение – 10 доз.
- ❑ RFVIIa(коагил, ново-сэвен) – 20 пациентам (15%)(135 мг)- средняя доза 6,75 мг.
- ❑ Протамин сульфат – 23 пациентам(18%), в среднем одно введение 50 мг.
- ❑ Кальция хлорид – 32 пациентам (22%) от 10 до 20 мл.
- ❑ Концентрат антитромбина III - 2 введения по 1000 МЕ.
- ❑ Транексамовая кислота в дозе от 500 до 1500 мг – 12 больным.

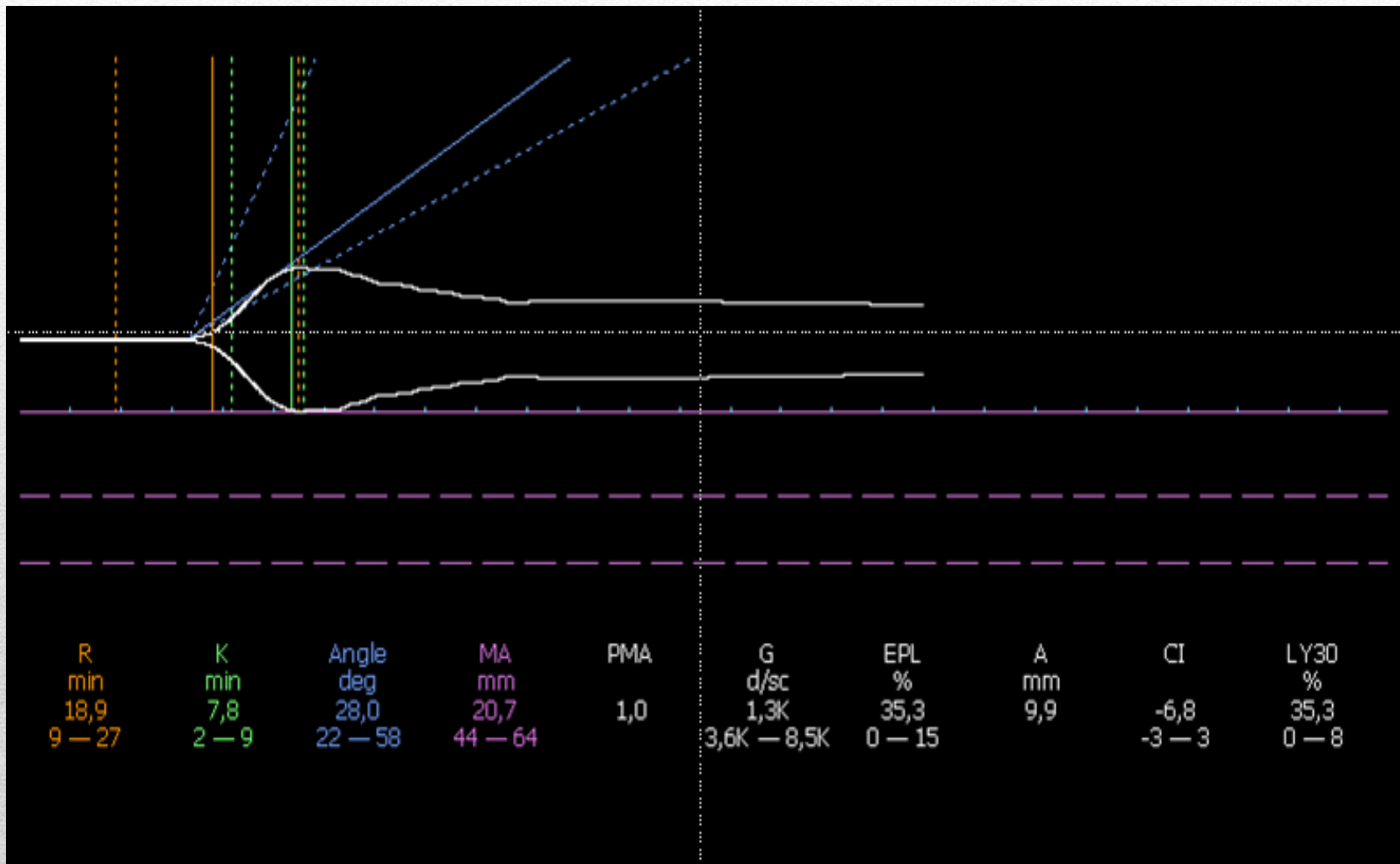
Осложнения в группе МАК

ДВС с-м – 38(29%); ОПН – 13(10%); Сепсис – 13(10%); СПОН – 7(5%); С-м ТАСО-4(3%)

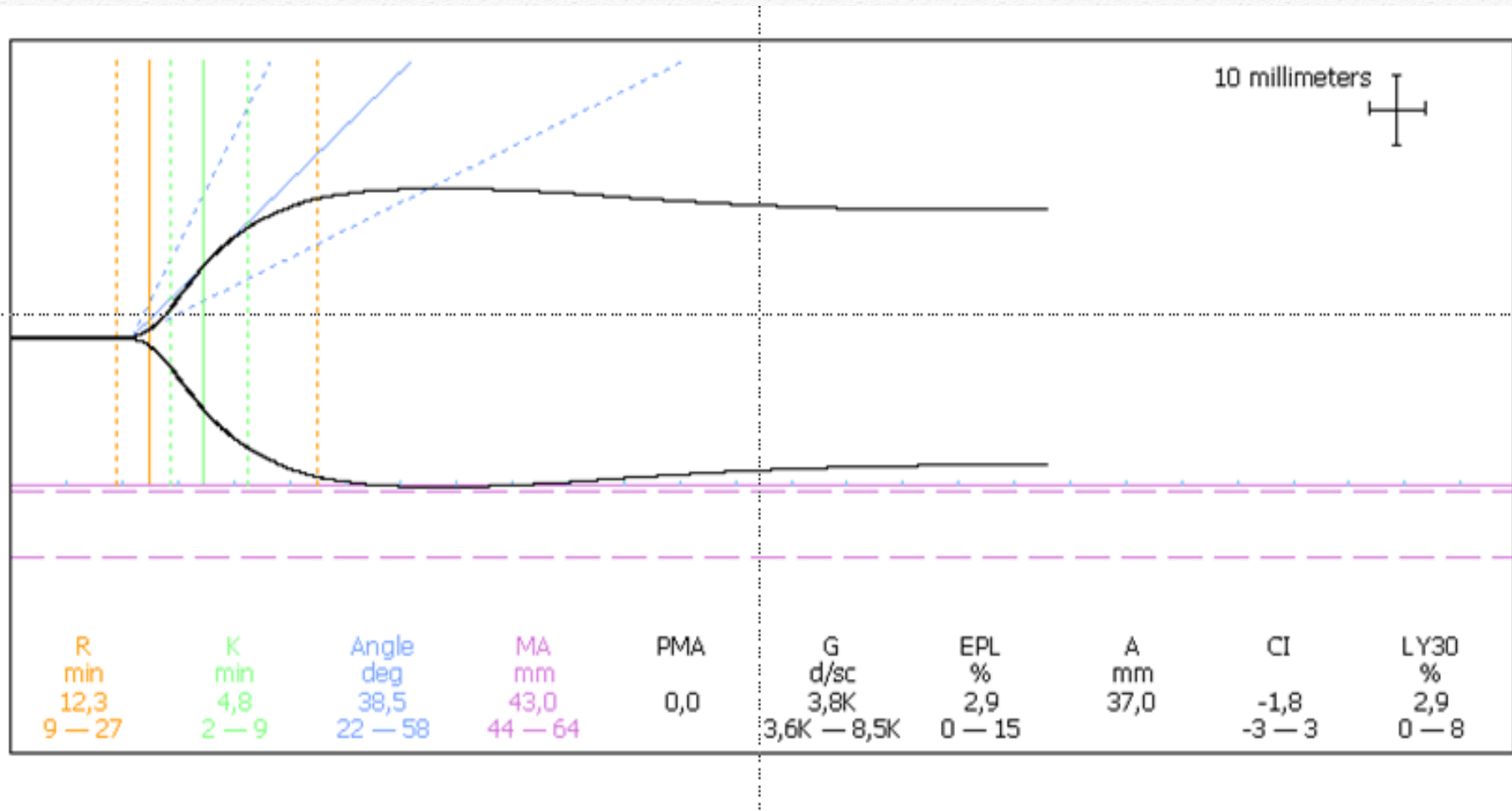
Массивная кровопотеря, геморрагический шок, ДВС-синдром, коагулопатия потребления, тромбоцитопения, первичный фибринолиз. Коагулограмма: АЧТВ 47 сек, ПИ – 43%, Ф – 1,0 г/л, МНО–1,7. Тромбоцитопения – 60 тыс.



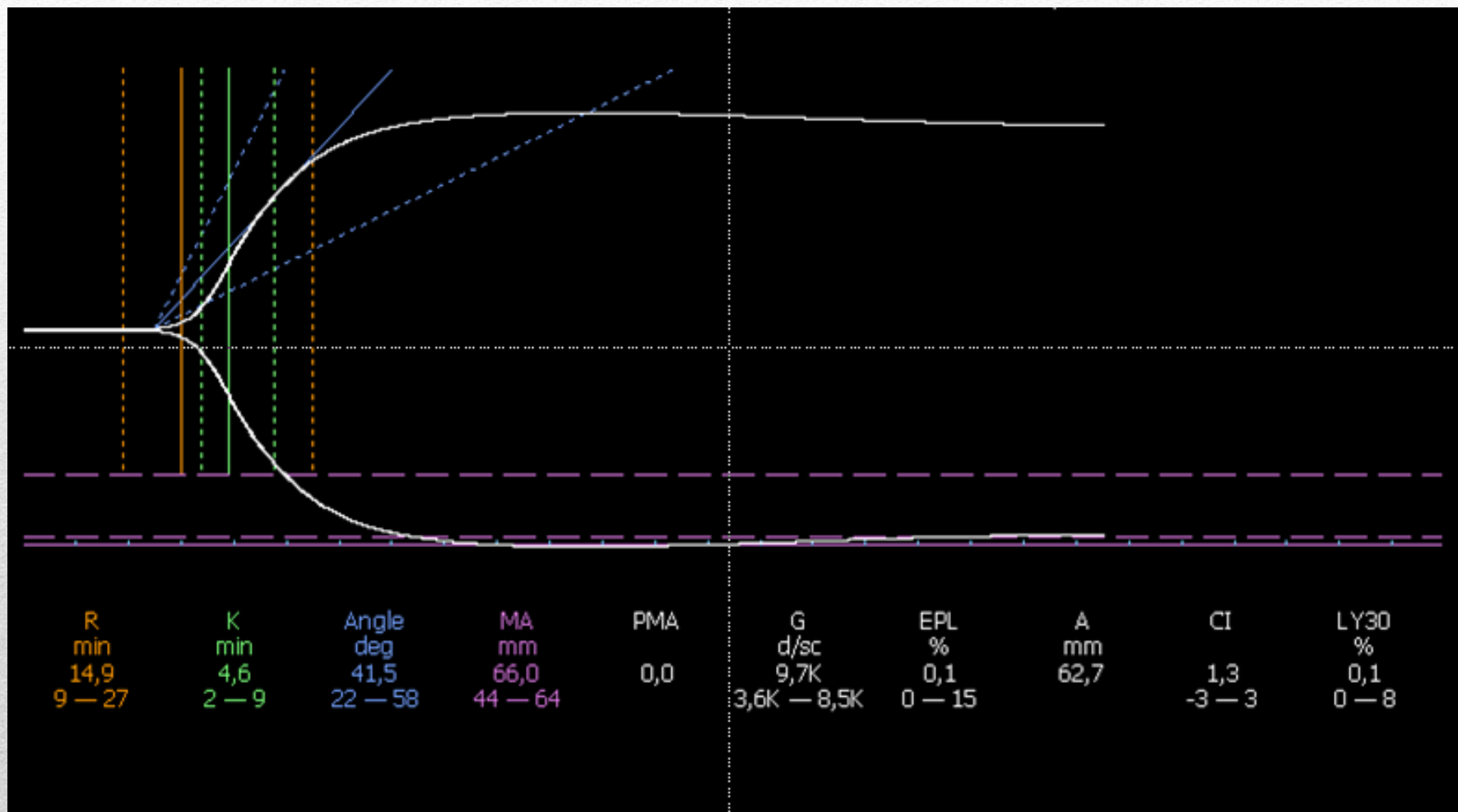
Эффект транексама при первичном фибринолизе.



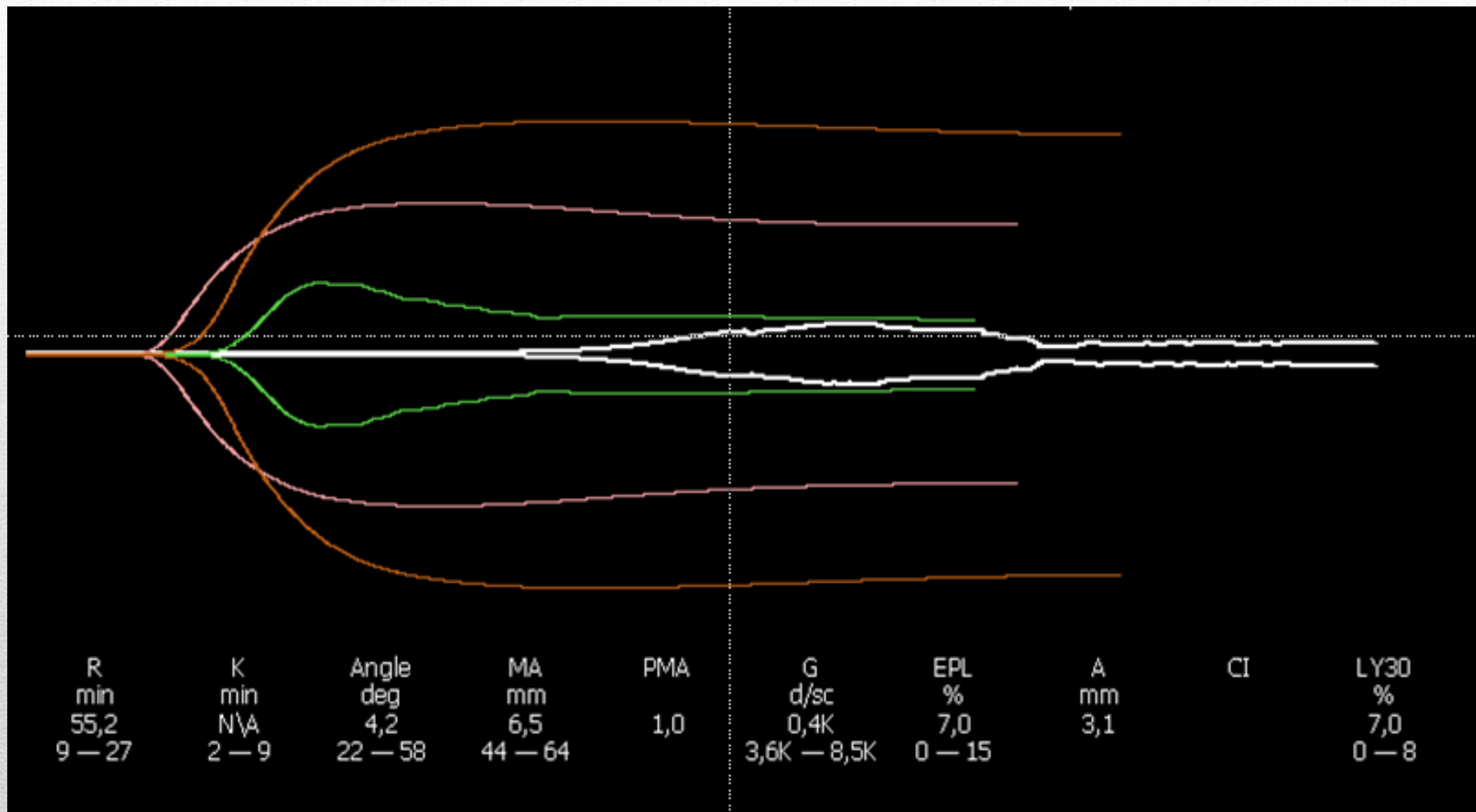
Эффект трансфузии тромбоконтрата



Введено 1200 МЕ Протромплекса. Кровотечение остановлено.



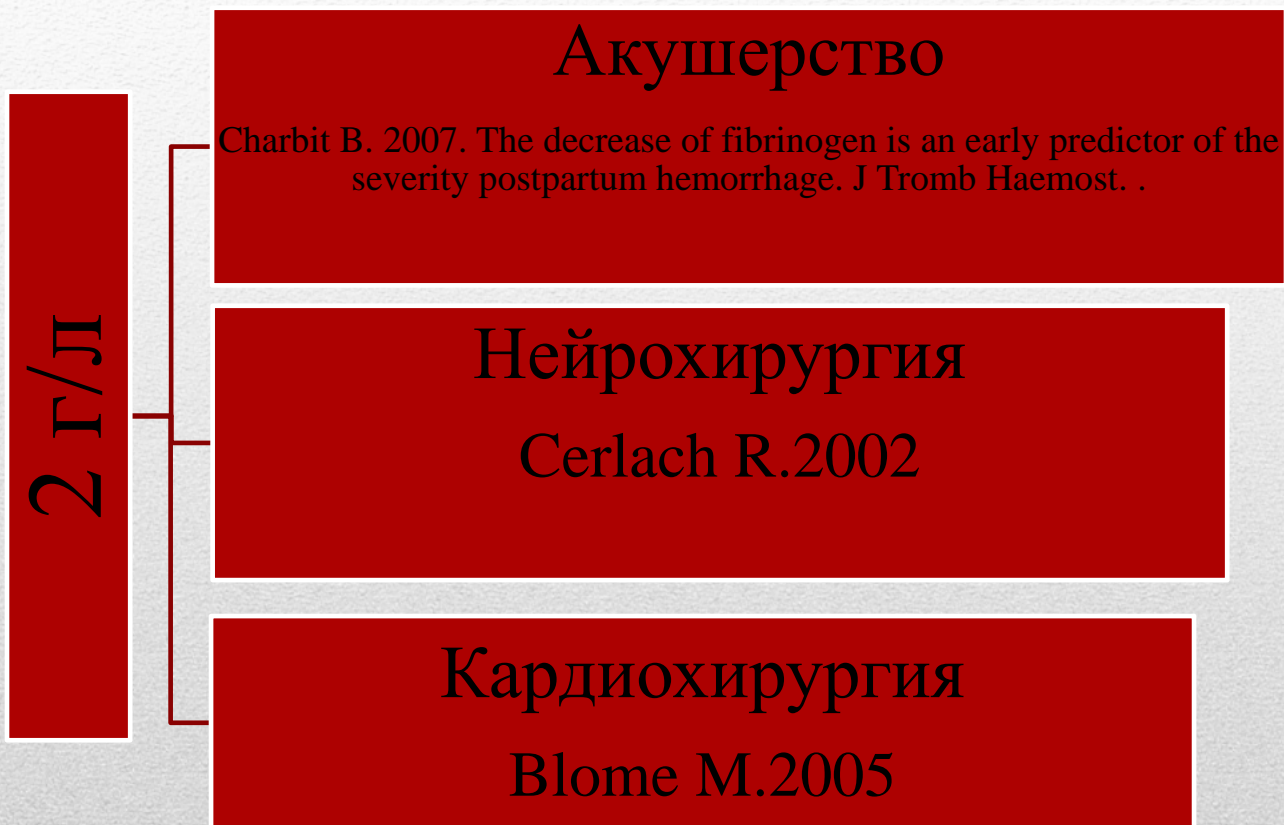
Шаги целенаправленной терапии



Показания к трансфузии тромбоцитов и дозы при неиммунной тромбоцитопении

- $\text{Tr} < 50 \times 10^9/\text{л}$ – при естественных родах.
 - $\text{Tr} < 80 \times 10^9/\text{л}$ – при кесаревом сечении.
 - При снижении индуцированной агрегации тромбоцитов до 50% от нормы.
 - Терапевтическая доза: $300-500 \times 10^9$, т.е. 1 монодонорский тромбоцитный концентрат, полученный 4-кратным аферезом (300×10^9) или 6 – 8 доз концентрата, полученного из 1 дозы крови (55×10^9).
-

Минимальный уровень фибриногена.



Концентрат протромбинового комплекса – альтернатива СЗП.

- ❖ Хранение при комнатной температуре.
- ❖ Может быть введен немедленно.
- ❖ Низкий объем введения.
- ❖ Высокая эффективность.
- ❖ Стандартизированное содержание факторов.
- ❖ Нет требований к групповой совместимости.
- ❖ Подвержен вирусной инаktivации.
- ❖ Свободен от лейкоцитов и иммунных комплексов – исключен отек легких (с – м TRALI), обусловленный трансфузионной реакцией.

Henley J.P. (2004г.), Hirsh J. et al.(2003г.), Ansel J. et al.(2008г.). Camous J.(2012 г.)

Концентрация факторов свертывания в СЗП и КПК.

	СЗП(МЕ/мл)	Протромплекс 600 (МЕ/мл)
F - II	1	30
F - VII	1	25
F - IX	1	30
F - X	1	30
Протеин С	1	>20
Протеин S	1	–
АТ III	1	0,75 – 1,5
Гепарин	-	1,5 - 5

Гепарин предупреждает активацию факторов свертывания.

Кровотечения и трансфузионная терапия.

- 1. Повышенная заболеваемость и смертность.
Knowles S. et al.2011.
- 2. Трансфузионная терапия не показана.
Stainsby D. et al.2006.

Данные SHOT(The Serious Hazards of Transfusion).

Важна ранняя остановка периоперационного кровотечения и уменьшение трансфузионной нагрузки.

Показатели гемостаза

Параметры	Референсные значения	Исходно	После терапии
АЧТВ(сек)	27 - 35	51,65±21,55	34,62±8,6*
ПИ по Квику(%)	80 - 105	57,83±19,53	89,71±25,68*
Фибриноген (г/л)	2,0 – 4,5	1,53±0,53	2,46±0,83*
Тромбоциты x10 ⁹ /л	170 - 250	76,3±43,3	97,6±36,9*

* - p<0,001

Параметры ТЭГ

Параметры	Референсные значения	Исходно	После терапии
R (мин)	9 - 27	27,3±16,7	14,1±7,57†
K(мин)	2 - 9	14,96±10,85	5,95±5,6†
Угол α	22 - 58	29,7±15,0	43,0±14,7†
мА (мм)	44 - 64	39,93±14.19	50,57±11,61†

† - $p < 0,001$

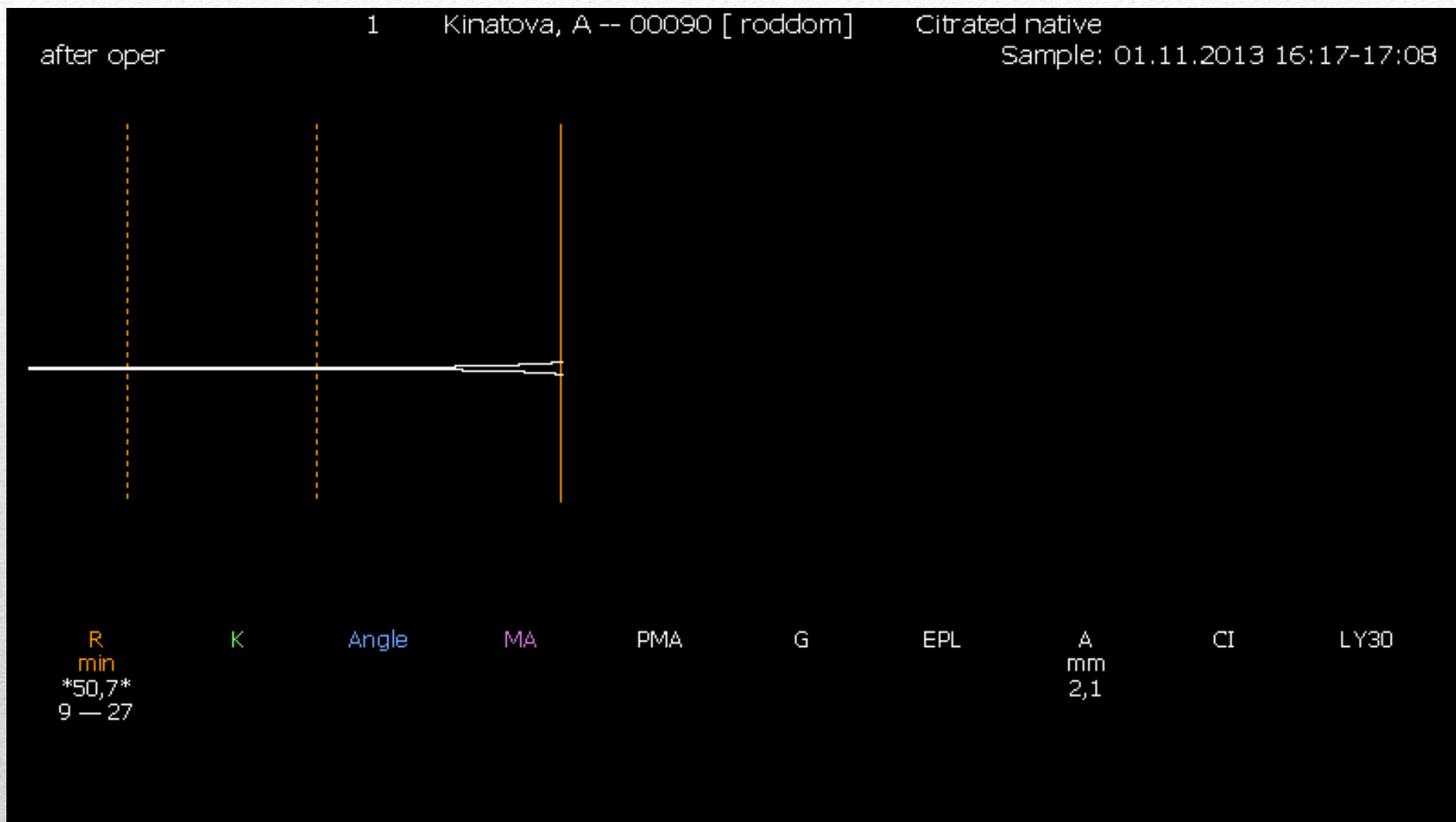
Передозировка гепарина – причина кровотечений.

- ❖ Ошибочное введение.
- ❖ СЗП + Гепарин.
- ❖ Cell Salvage – не соблюдение технологии отмывания аутоэритроцитов.
- ❖ Промывание ЦВК.
- ❖ Стабилизация свежей донорской крови гепарином.
- ❖ Избыточное введение гепарина в контур при ГД, ГДФ.

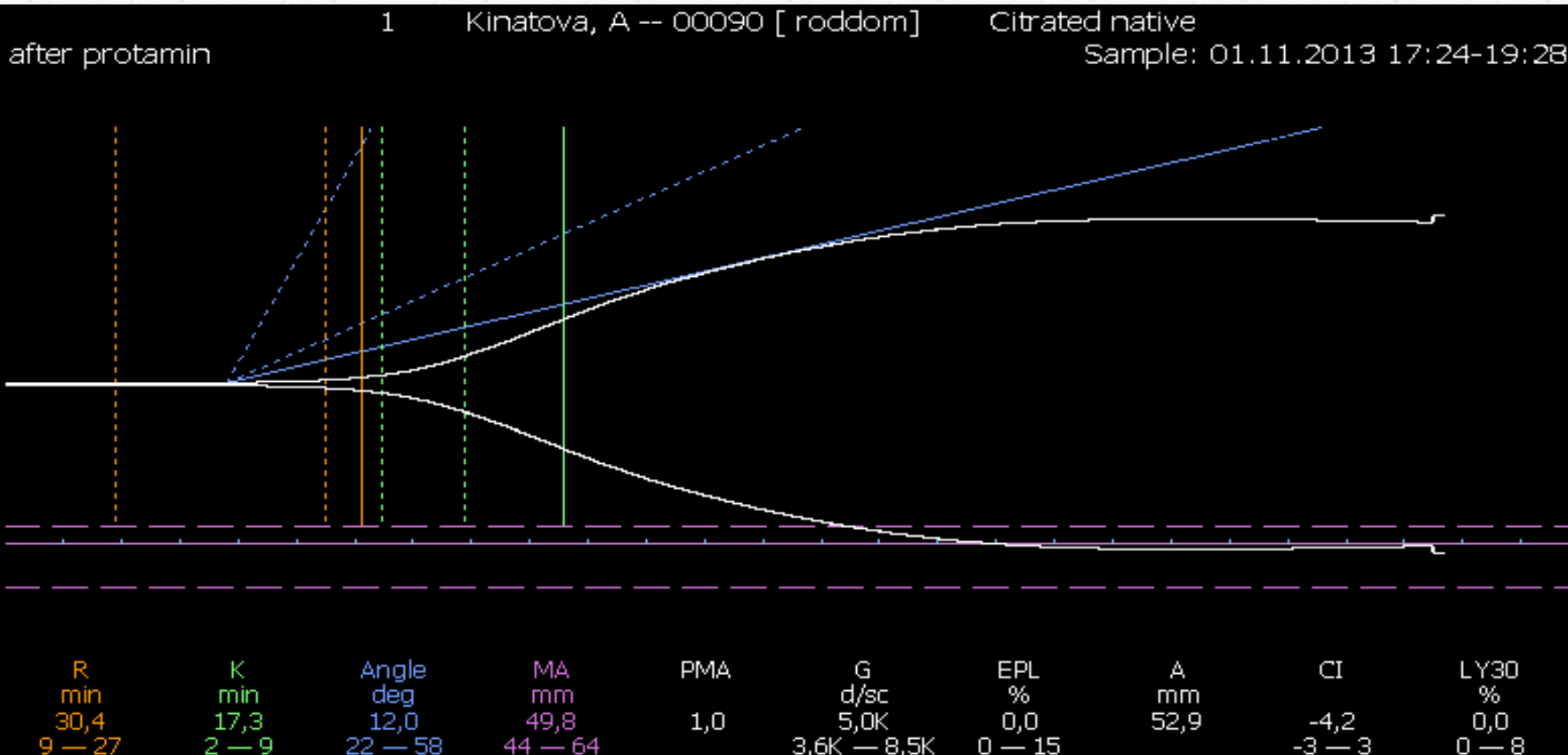
Антидот – протамина сульфат в расчетной дозе 1 мг на 100 ед гепарина.

Диагностика – ТЭГ нативная проба и проба с гепариназой.

Пациентка 35 лет, предлежание плаценты, плановое КС, рубец на матке,
кровопотеря 9000 мл, аутоотрансфузия 1200 мл.



Эффект введения протамина сульфата.



Эндогенный гепариноподобный эффект (ГПЭ) - лабораторное выявление антикоагулянтной активности гепарина без его экзогенного введения. При наличии клинических проявлений данного эффекта в виде кровоточивости ситуация обсуждается как гепариноподобный синдром (ГПС).

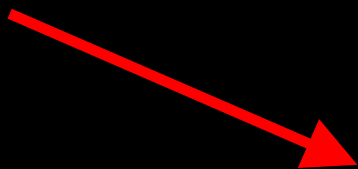
$$\frac{(\text{R+K time of the native sample}) - (\text{R+K time of the heparinase sample}) \times 100}{\text{"R+K time of the native sample"}}$$

≥ 50% - достоверный критерий ГПЭ

≥ 80% - тяжелый ГПЭ

Тест с гепариназой при передозировке гепарина

1 Citrated native with heparinase
Sample



R min	K min	Angle deg	MA mm	PMA	G d/sc	EPL %
14.6	4.7	37.7	45.6	0.0	4.2K	0.0
9 — 27	2 — 9	22 — 58	44 — 64		3.6K — 8.5K	0 — 15

Гепариноподобный синдром

- Эндогенные гепарины (гликозаминогликаны): гепаран сульфат, дерматан сульфат, хондроитин сульфат.
- Источник: эндотелий сосудов, гепатоциты, плацента.
- Вероятная физиологическая функция: компенсация протромботических изменений при эндотелиозе, противовоспалительная активность.
- Влияние опосредовано взаимодействием с Ха фактором.
- Оценивается в тесте ТЭГ с гепариназой.
- Протамина сульфат не корригирует эффект ЭГ.

Dhainaut J.F., Marin N., Mignon A., Vinsonneau C. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. Crit. Care Med. 2001; (suppl. 7): 42-47.

Senzolo M., Copell J., Cholangitas E., Burroughs A.

The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a throboclastographic study. Blood Coagul. Fibrinolysis 2007; 18: 227-236.

Гепариноподобный синдром в акушерстве

- Роль ЭГ у беременных: поддержание нормального плацентарного кровотока в условиях гиперкоагуляции.
- Уровни хондроитин и дерматан сульфата снижаются при преэклампсии.
- Дерматан сульфат содержится в плацентарных ворсинках при повреждении которых попадает в кровь матери.
- Травматичные манипуляции на беременной матке могут быть причиной ГПС с геморрагическими проявлениями.
- Лечение: СЗП, шунтирующие препараты?

Giri T.K., Tollefsen D.M. Placental dermatan sulfate: isolation, anticoagulant activity, and association with heparin cofactor II. *Blood*. 2006; 107: 2753-2758.

Warda M., Zhang F., Radwan M. et al. Is human placenta proteoglycan remodeling involved in preeclampsia? *Glycoconj. J.* 2008; 25(5): 441–450.

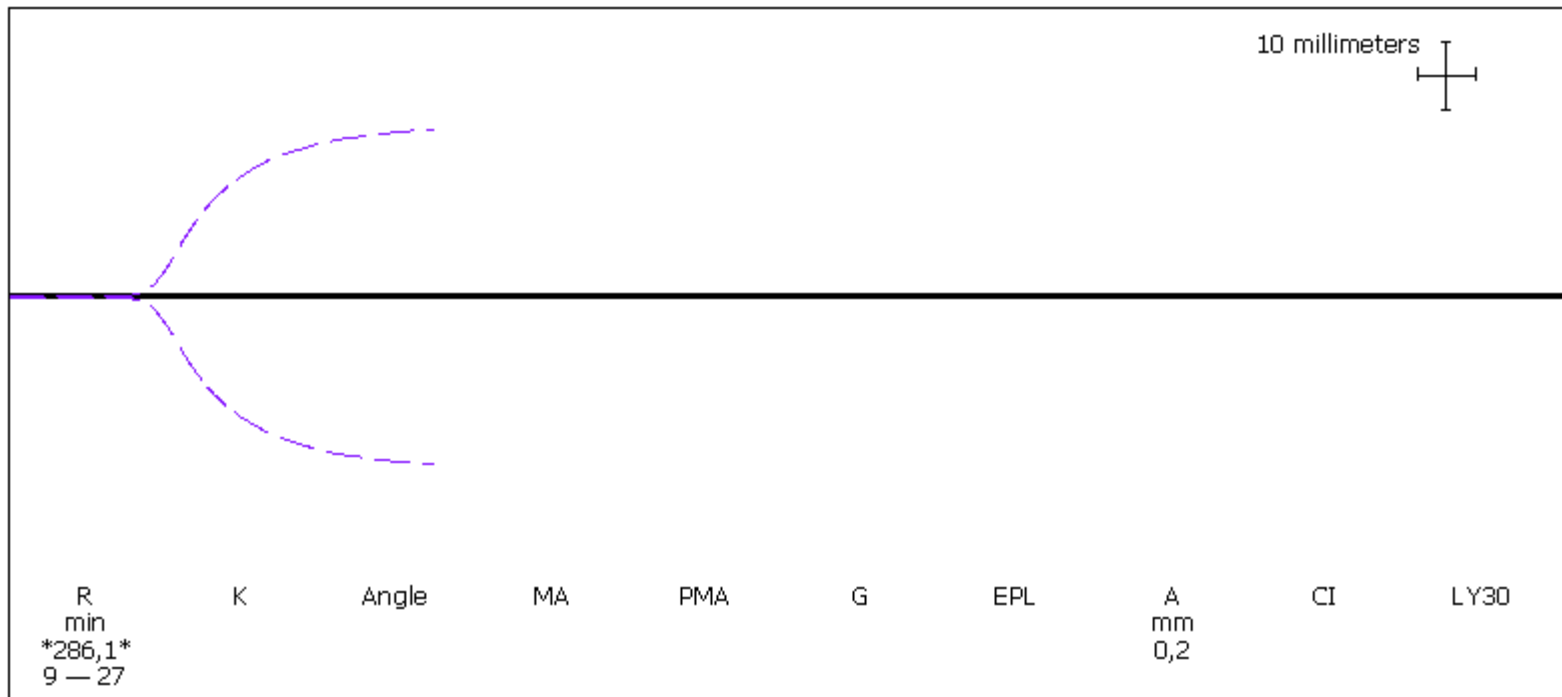
Сепсис, ДВС, коагулопатия потребления, тромбоцитопения, геморрагический синдром, ОПН, ОДН.

2

01039 [beremennost]

Citrated native

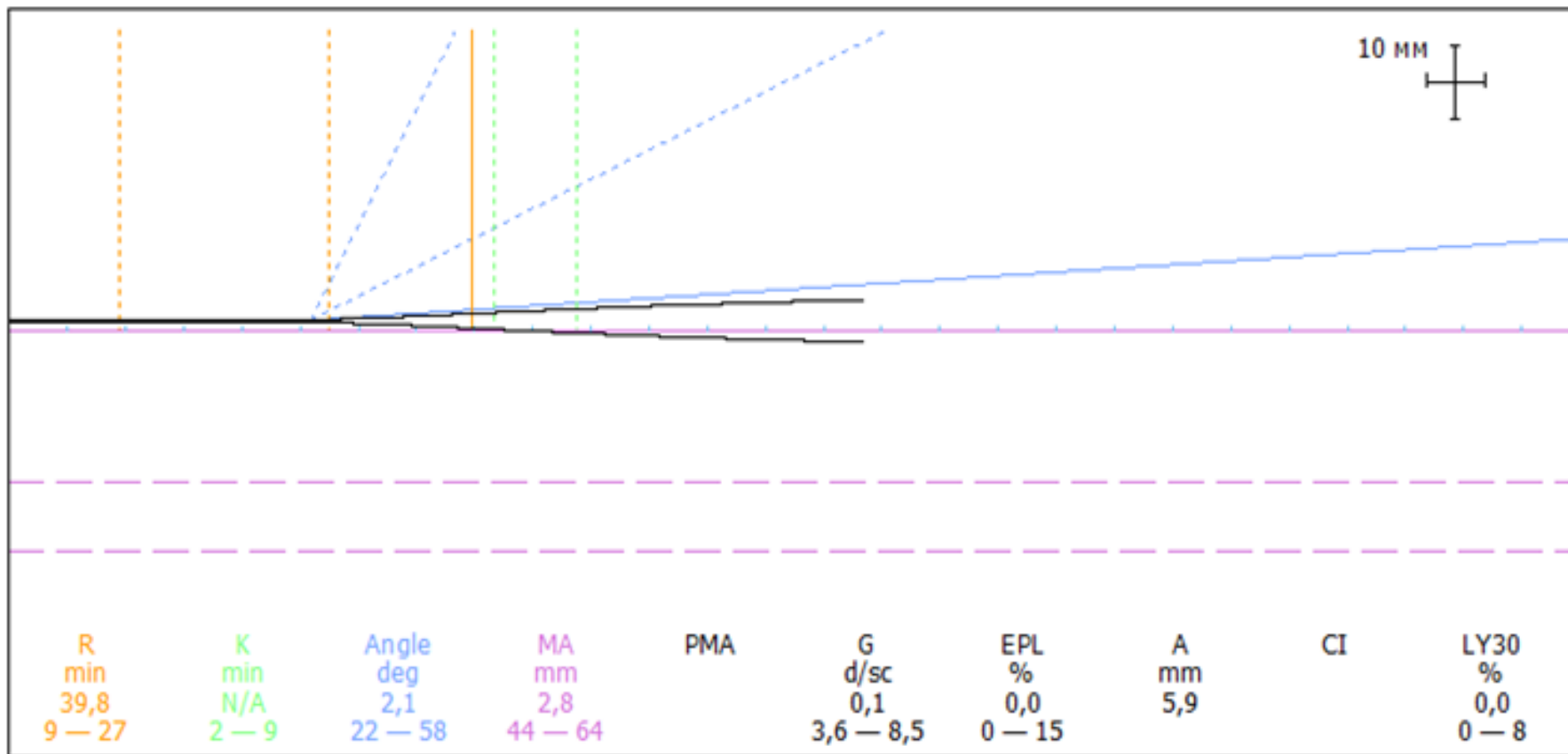
Sample: 24.10.2012 04:48-09:34



Эффект протамина при гепариноподобном синдроме

после протамина

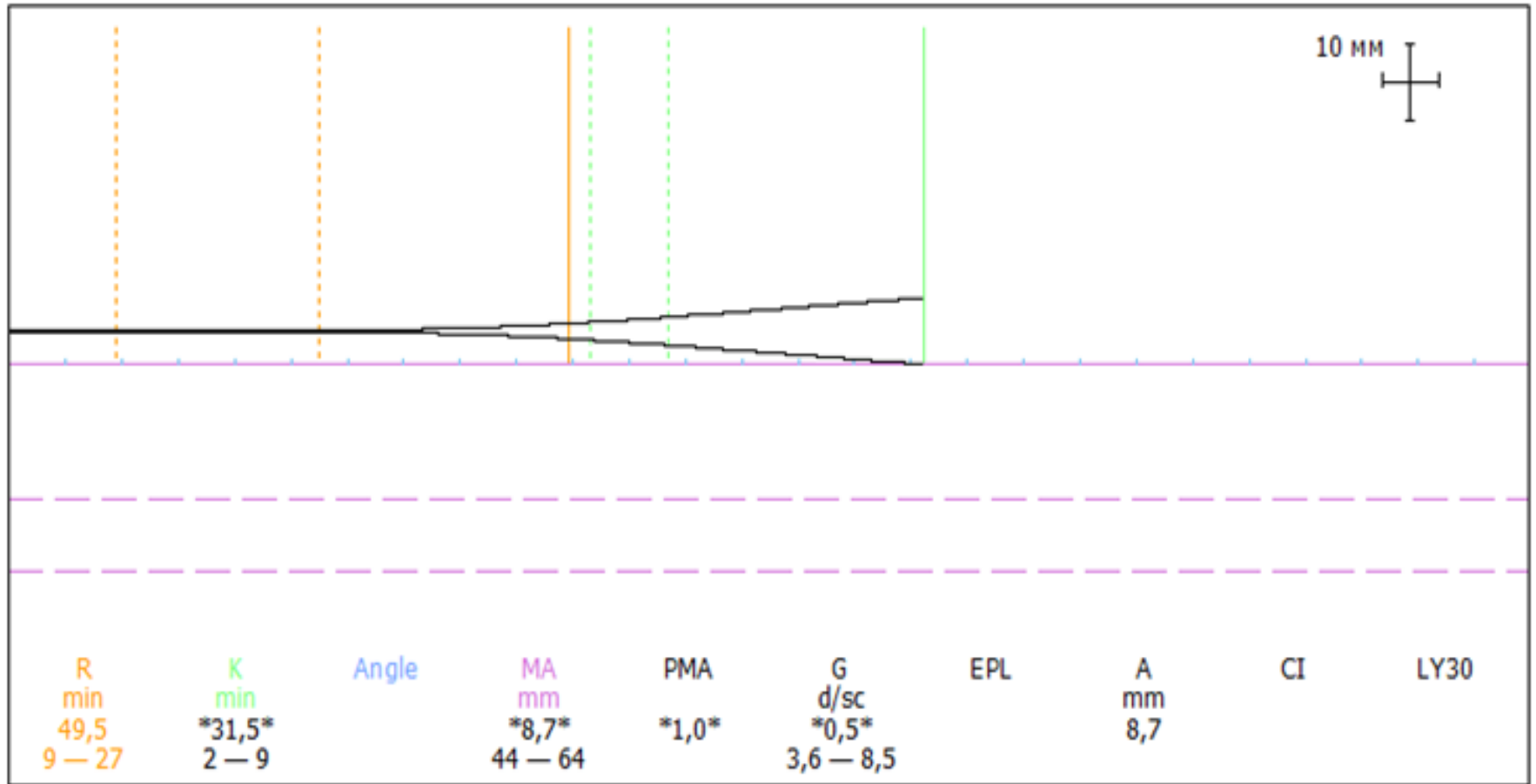
Проба: 03.06.2015 15:51-17:05



Эффект коагила (rFVIIa) при гепариноподобном синдроме

после коагила 4,8

Проба: 03.06.2015 09:45-11:06



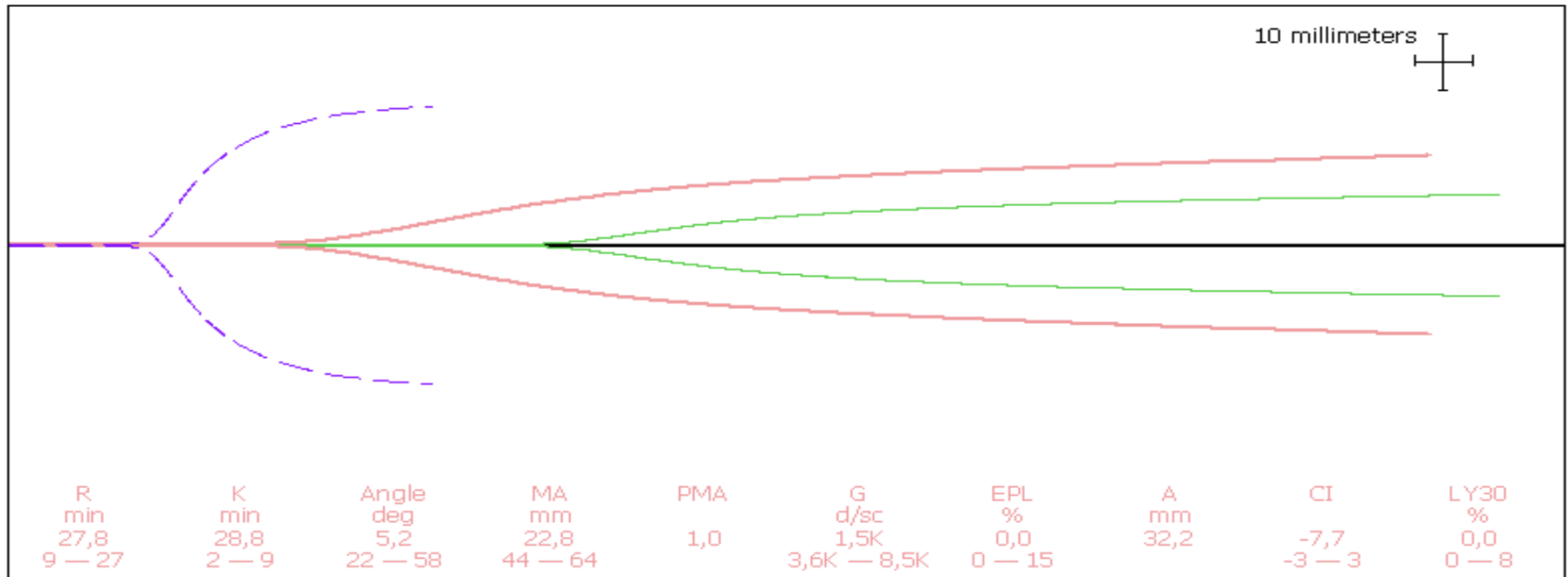
После СЗП и 600 ЕД КПК

1 Cr

1039 [beremennost]

Citrated native

Sample: 24.10.2012 07:24-09:27



Алгоритм диагностики нарушений гемостаза с помощью ТЭГ



Терапевтический подход при МАК

Поддержание $T > 34$ градусов, $pH \geq 7,2$
 $Ca \geq 1,0$ ммоль/л, $Hct \geq 25\%$

Ингибиторы фибринолиза

Возмещение факторов свертывания:
СЗП 30 мл/кг, КПК, крио

Коррекция тромбоцитопении

Отсутствие эффекта, рецидив
кровотечения - rFVIIa

Заключение.

- Массивные кровотечения требуют быстрой и адекватной гемостазиологической диагностики.
 - Тромбоэластография - позволяет у постели больного выявлять причины продолжающегося кровотечения и проводить целенаправленную гемостатическую терапию, контролировать ее эффективность, что особенно важно при введении концентратов факторов свертывания.
 - Оптимальная терапия нарушений гемостаза требует знания современных препаратов крови, медикаментозных средств и опыта применения различных лечебных программ.
-



Спасибо за
внимание