

Тромбоэластография в практике анестезии и интенсивной терапии в акушерстве

Клинические рекомендации.

Протоколы лечения

*Буланов А.Ю., Прасолов Н.В., Яцков К.В.
Российский университет дружбы народов
Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы*

Необходимость контроля гемостаза в акушерстве

К моменту родов система гемостаза беременных претерпевает значительные изменения как физиологического (повышение активности факторов свертывания, снижением активности физиологических антикоагулянтов, снижением активности системы фибринолиза) так и патологического характера (например, гестационная тромбоцитопения, коагулопатия, связанная с пре/эклампсией и пр.).

Роды и ранний послеродовой период характеризуются высоким риском кровотечений или тромбозов с развитием вторичных нарушений в системе гемостаза.

Наблюдается стойкая тенденция к увеличению частоты использования антикоагулянтов в период беременности.

Распространённым методом анестезии в акушерской практике является эпидуральная блокада, безопасность которой во многом зависит от состояния гемостаза.

Выбор методов контроля гемостаза в акушерской практике

Изменения гемостаза в период родов и раннем послеродовом периоде характеризуются многообразием, динамичностью проявлений и часто ассоциированы с развитием критических состояний. Использование средств коррекции системы гемостаза, как гемостатической, так и антитромботической направленности при этом требует четкого лабораторного мониторинга.

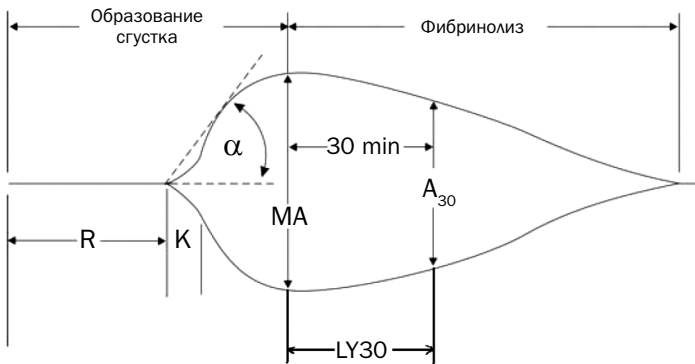
Оптимальным методом контроля состояния системы гемостаза в этих условиях является тромбоэластография.

Юридические предпосылки

Использование тромбоэластографии в акушерской практике, в первую очередь при проведении интенсивной терапии, регламентировано Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №919н и Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н.

Основы методики тромбоэластографии

В основе ТЭГ лежит оценка системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств тромба. Рабочий элемент ТЭГ – чашка с образцом крови, соединена с источником круговых возвратно-поступательных движений на небольшой угол. Крышка рабочего элемента фиксирована в датчике движений. Таким образом, источник и датчик движений разделены образцом крови. Пока кровь жидкая – источник и датчик механически изолированы друг от друга. Выпадение нитей фибрина связывает их и по мере роста сгустка и увеличения его плотности увеличивается и степень передачи движений с источника на датчик. Лизис тромба демонстрирует обратную картину. В результате, после компьютерной обработки описание жизненного цикла тромба принимает вид характерной кривой. Кривую описывают порядка 20 показателей, основные из которых интервалы r (от старта теста до появления признаков тромбообразования – достижения амплитуды кривой 2 мм) и k (время начального тромбообразования), угол α (между касательной к кривой, проведенной из ее начала и горизонтальной плоскостью), MA (максимальная амплитуда кривой) и $LY30$ (процент убывания площади под кривой за 30 мин). Показатели r , k и α отражают динамику свертывания крови, MA характеризует свойства образовавшегося тромба, а $LY30$ – скорость его лизиса.



$$CI = -0.6516R - 0.3772K + 0.1224MA + 0.0759\alpha - 7.7922$$

Схема тромбоэластограммы

Основным ключом к трактовке тромбоэластографической кривой является клеточная модель свертывания крови: фаза инициации четко совпадает с интервалом r , усиления – с интервалом k , а фаза распространения характеризуется углом α . Иными словами данная группа показателей отражает функцию коагуляционного каскада с учетом вклада тромбоцитов. Собственные свойства тромба определяются фибрином (зависимым от количества и функциональных свойств предшественника – фибриногена) и тромбоцитами, из которых он построен. Соответственно показатель МА характеризует состояние фибриногена и тромбоцитов. При этом вклад указанных слагаемых не равномерен, и в большей степени (около 80%) принадлежит последним.

Нормальные значения показателей тромбоэластограммы в период беременности

Хорошо известно о физиологической тенденции к гиперкоагуляции в течение беременности. Изменения на ТЭГ также соответствуют данной тенденции. В первую очередь они касаются плотности формирующегося тромба за счет фибриногена. По данным ряда исследований показатели динамики тромбообразования (интервалы r и k тромбоэластограммы) к III триместру беременности, хотя и имеют склонность к укорочению, как правило, не выходят за предел нормальных значений вне беременности. Они занимают более короткую половину нормального интервала референсных значений. Показатель же МА в предродовом периоде может превышать стандартную норму на 15–20%.

Терминология, используемая при работе с тромбоэластографией

Нативная кровь (нативная проба крови, native blood) – проба крови, взятая без использования консервантов.

Цитрат – стабилизированная кровь (цитрат-стабилизированная проба крови, citrated blood) – проба крови, стабилизированная цитратом натрия (0,106 моль/л) в соотношении 1:9.

Нативная тромбоэластограмма (нативный тест, нативная кривая, native-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная без использования стимуляторов.

Модифицированная тромбоэластограмма – тромбоэластограмма, предварительно или в процессе выполнения обработанная реагентом (каолином, тканевым фактором, гепариназой и др.).

Тромбоэластограмма с гепариназой – тромбоэластограмма, выполненная в специальной кювете (обозначена синим цветом), стенки которой обработаны ферментом, инактивирующим гепарин (гепариназой I).

Тромбоэластограмма с каолином (kaolin-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой пробы каолином.

Тромбоэластограмма с тканевым фактором (rapid-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой крови реагентом rapid-TEG (комплекс каолина и тканевого фактора).

Пробы крови для выполнения тромбоэластографии

Для исследования может использоваться нативная или стабилизированная цитратом кровь. При равной достоверности результатов, последний вариант более удобен с практической точки зрения. Использование цитратной крови допускает весьма существенную экспозицию пробы (в пределах 1 часа) до постановки теста. Это позволяет при необходимости транспортировать кровь, повторять исследование в случае ошибок или технических сбоев, ставить дополнительные пробы по мере получения первичных результатов. Требования к забору крови для ТЭГ не отличаются от таковых, предусмотренных для других гемостазиологических исследований.

Использование нативной крови имеет преимущество только в неонатологии с целью уменьшения объема взятой для исследования крови.

Оценка эффекта гепаринов

Основными антитромботическими средствами, применяемыми в период беременности и родов, являются гепарины, разделяемые в настоящее время на нефракционированный гепарин, низкомолекулярные и пентасахариды. ТЭГ можно определить, как универсальный метод, позволяющий оценить эффект любого представителя гепаринов. Для этой цели используется тест с гепариназой. Суть его заключается в параллельной постановке двух проб: в обычной кювете и в кювете, стенки которой обработаны гепариназой – ферментом, разрушающим гепарин. Последующее наложение и сравнение кривых демонстрирует вклад гепарина в состояние гемостаза пациента, что важно для оценки эффективности антикоагулянтной терапии и значимости гепарина в генезе кровоточивости, если таковая возникла.

Точки приложения гепаринов применительно к клеточной модели свертывания крови это фазы инициации и усиления. Соответственно, для оценки эффекта гепарина по тромбоэластографической кривой основную информацию дадут интервалы r и k .

При проведении антикоагулянтной терапии и профилактики целью является не достижение определенных значений активности антикоагулянта, а перевод гемостатического потенциала крови пациента на определенный уровень, диктуемый клинической ситуацией. Оптимальный источник информации для выполнения данной задачи именно ТЭГ.

Однозначных числовых рекомендаций для целевого эффекта антикоагулянтов по данным ТЭГ в литературе не приводится, однако, экстраполируя рекомендации на основе классических коагулологических тестов, можно принять в качестве целевого диапазона для профилактического действия гепаринов вне присутствия факторов риска интервалы r и k в пределах средняя норма – максимальные значения нормы, для профилактического действия при наличии факторов риска диапазон значений от максимальной границы нормы до 150% его значения, лечебного эффекта – 150–200%. Целевые значения в каждом конкретном случае следует определять исходя из особенностей пациентки, клинической ситуации и пр.

Диагностика гепариноподобного синдрома

Повреждение эндотелия при эклампсии и HELLP-синдроме, приводящее к выходу в кровоток компонентов эндотелиального гликокаликса, в частности гепарана сульфата, в ряде случаев приводит к тяжелому кровотечению. Гепариноид гепаран сульфат обладает активностью против X фактора и, поэтому, не определяется стандартными коагулологическими тестами. Выявить его, соответственно диагностируя гепариноподобный синдром позволяет тест с гепаринойзой.

Диагноз гепариноподобного синдрома может быть установлен в случае диффузного кровотечения на основании выявления активности гепарина по данным ТЭГ при условии отсутствия факта введения препаратов гепарина и удлинения АЧТВ.

Диагностика постгеморрагической коагулопатии

При всем многообразии известных к настоящему времени участников процесса тромбообразования, единственными струк-

турами, непосредственно формирующим тромб являются фибрин и тромбоциты. При кровотечении они, в первую очередь фибрин и его предшественник фибриноген, расходуются в большей степени, чем «вышестоящие» участники коагуляционного каскада. Так, показано, что критический дефицит факторов свертывания при восполнении только объема кровопотери развивается при потере более 200% ОЦК, в то время как для критического снижения фибриногена достаточно 50%. Следствием «симметричного» восполнения кровопотери (на основе СЗП) в следствие подобных «не симметричных» нарушений является развитие тромбоцитопении и гипофибриногемии. Клинически это проявляется диффузной кровоточивостью после перенесенной и восполненной массивной кровопотери и носит название «постгеморрагической коагулопатии». Тромбоэластографическим маркером этого явления является снижение показателя МА.

В ряде случаев при подозрении на развитие «постгеморрагической коагулопатии» или при изолированном нарушении функции компонентов тромба может потребоваться выделение из показателя МА вклада каждой из составляющих (фибриноген и тромбоциты). Это возможно с помощью **теста на активный фибриноген** (functional fibrinogen). Аналогично тесту с гепариназой в данном тесте параллельно выполняются две пробы: обычная и обработанная ингибитором тромбоцитов – цитохолозином Д. Формирование МА во второй пробе будет осуществляться только за счет фибриногена. Вычитание этого показателя из общей МА дает показатель MApI, характеризующий функцию тромбоцитов. Вклад фибрина в формирование тромба значимо коррелирует с содержанием фибриногена в плазме, оцененное по методу Клауса. Знание этого показателя позволяет на основе общей МА приблизительно оценить и вклад тромбоцитов.

Мониторинг эффекта средств, повышающих гемостатических потенциал крови

Как известно, показания и оценка эффекта системных гемостатических средств осуществляется исходя из клинических проявлений кровоточивости и лабораторных показателей.

«Фокусными» точками действия гемостатиков на тромбоэластографической кривой являются следующие показатели:

Средство	Точка приложения	Ожидаемая направленность изменений
СЗП	Интервалы r, k угол, MA	Уменьшение значения Увеличение значения
Концентр тромбоцитов	MA, интервал k	Увеличение значения Нормализация увеличенного
Криопреципитат	MA, угол	Увеличение значения Нормализация сниженного
Концентрат протромбинового комплекса	Интервалы r, k	Уменьшение значения
Активированный VII фактор свертывания	Интервал r	Уменьшение значения
Транексамовая кислота	LY30	Уменьшение значение

Оптимальное время забора проб крови для оценки эффекта препаратов, действующих на систему гемостаза

Препарат	Интервал от момента введения
СЗП, криопреципитат	10–30 мин*
Концентрат тромбоцитов	10–30 мин*
Активированный VII фактор свертывания	15 мин
Концентрат VIII, IX факторов	40–60 мин
Концентрат протромбинового комплекса	60 мин
Нефракционированный гепарин**	10 мин
Нефракционированный гепарин***	5 часов
Низкомолекулярный гепарин, арикса****	3 ч

Примечания. * – зависит от темпа инфузии; ** – при болюсном в/в введении; *** – от начала старта внутривенной инфузии; **** – при подкожном введении.

Список литературы

1. Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. М.: Ньюдиамед, 2015
2. Прасолов Н.В., Буланов А.Ю., Шулутко Е.М. Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях. Тольяттинский медицинский консилиум. 2015; № 3-4: 39-41.
3. Armstrong S, Fernando R, Ashpole K. et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM thromboelastometry. *Int J Obstet Anesth.* 2011; 20(4): 293-298.
4. Chen A., Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications. *Clin. Lab. Med.* 2009; 29: 391-407.
5. Chitlur M. Challenges in laboratory analyses of bleeding disorders. *Thromb. Res.* 2012; 130(1): 1-6.
6. Fluger I., Maderova K., Simek M. et al. Comparison of functional fibrinogen assessment using thromboelastography with the standard von Clauss method. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Olomouc Czech Repub.* 2012; 156: 260-261.
7. Harnett M. J. P., Hepner D L., Datta S., Kodali B. S. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography. *Anesthesia.* 2005; 60: 1068-1072.
8. Huissoud C., Carrabin N., Audibert F. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry *International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2009; 1098-1102.
9. Karrisson O., Sporrang T., Hillarp A. et al. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy. *Anesth. Analg.* 2012; 115(4): 890-898.
10. Kozek-Langenecker S.A. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010; 24: 27-40.
11. Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P. et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30(6): 270-382.
12. Macafee B., Campbell J.P., Ashpole K. et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia. *Anesthesia.* 2012; 67: 741-747.
13. Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesthesia and analgesia.* 1997; 85(1): 94-98.
14. Solomon C., Sorensen B., Hochleitner G. et al. Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thromboelastography and thrombaelastometry. *Anesth. Analg.* 2012; 114: 721-730.