

Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях: опыт выездной бригады ГНЦ

*Шулутко Е.М., Прасолов Н.В., Буланов А.Ю., Яцков К.В.,
Щербакова О.В., Антонова И.А., Андрейченко С.А.*

IV Всероссийский образовательный форум «Теория и практика
анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии»
Уфа, 6-7 октября 2013 года

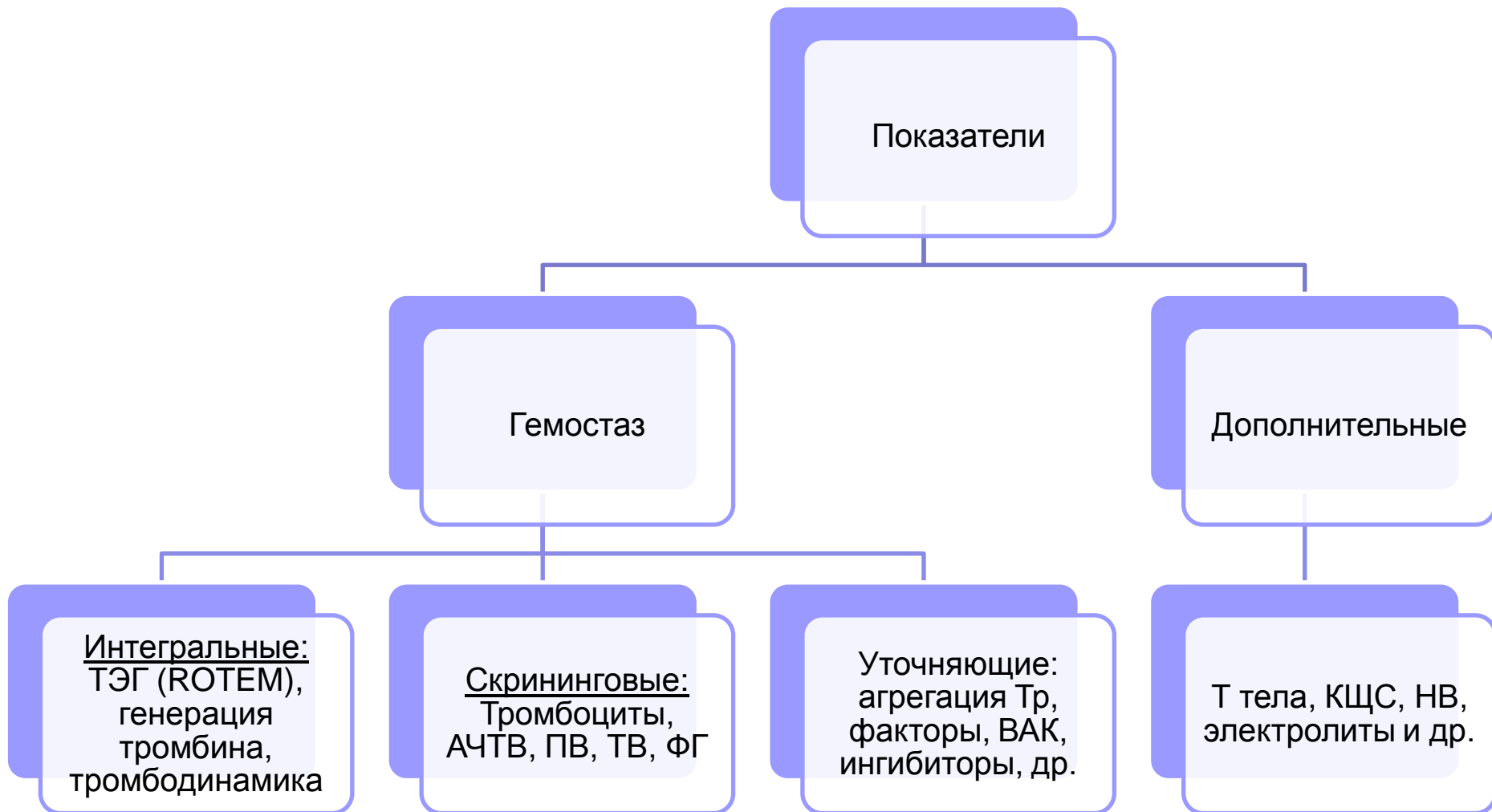
Задачи выездной специализированной бригады ГНЦ

- Диагностика нарушений гемостаза при жизнеугрожающих или устойчивых к стандартной терапии кровотечениях и тромбозах у пациентов в стационарах г. Москвы.
- Контролируемая коррекция нарушений гемостаза.
- Анализ проблем и ошибок интенсивной терапии больных с кровотечениями и тромбозами.
- Оптимизация технологии диагностики и лечения острых нарушений гемостаза в выездных условиях.
- Методическая и образовательная деятельность.

Концепция выездной бригады ГНЦ

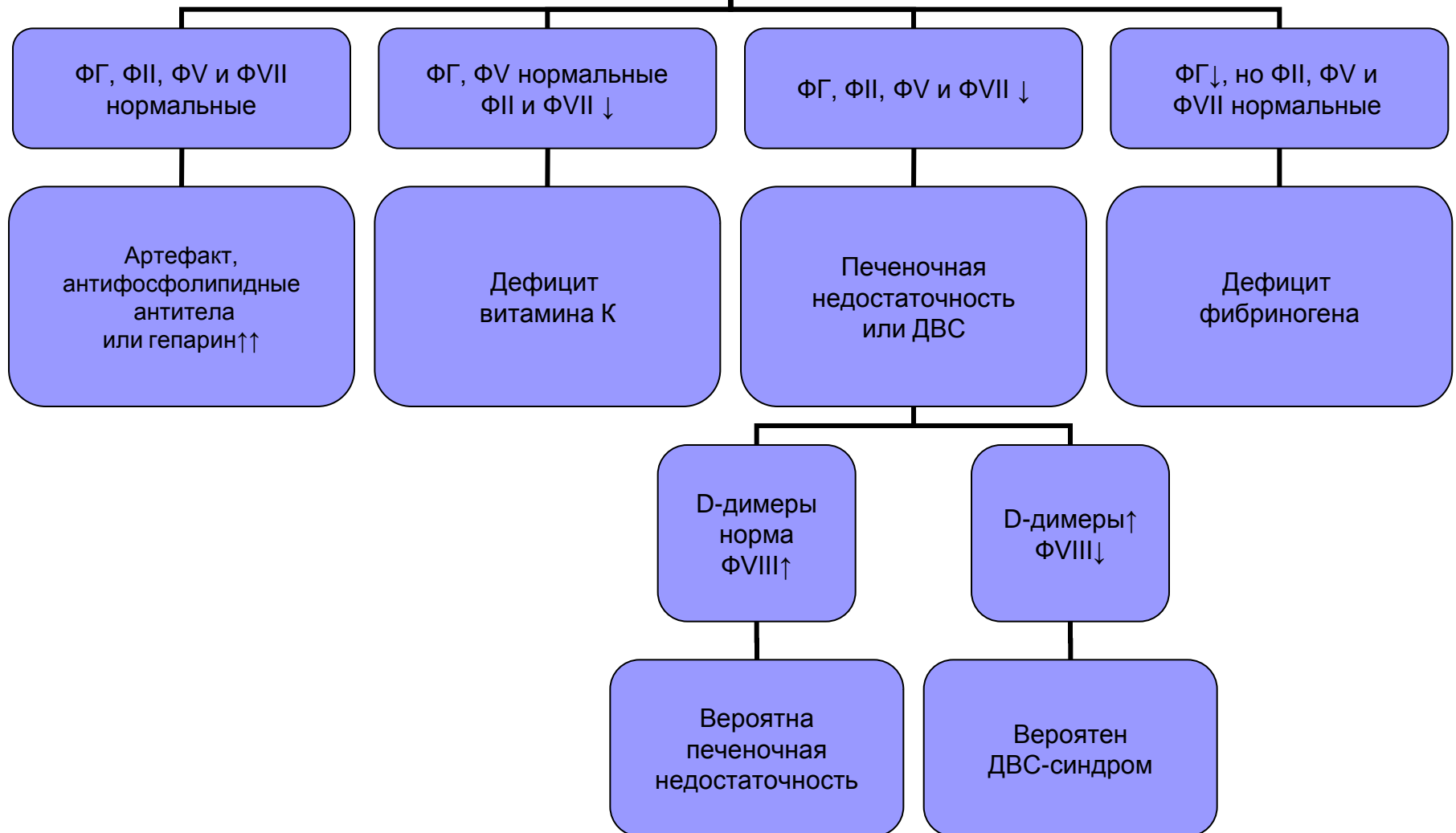
- Выездная консультативная бригада и отделение анестезиологии-реанимации ГНЦ - единая служба.
- Высокая квалификация анестезиологов-реаниматологов гематологического профиля + дополнительное образование по трансфузиологии и гемостазиологии, практические навыки лабораторной диагностики.
- Интегральные тесты у постели больного + анализы в экспресс-лаборатории ГНЦ в течение часа.
- Обеспечение трансфузионными средами, препаратами факторов крови и др.
- Оценка необходимости перевода в ГНЦ.

Алгоритм диагностики нарушений гемостаза при кровотечениях



Диагностика причин нарушений гемостаза

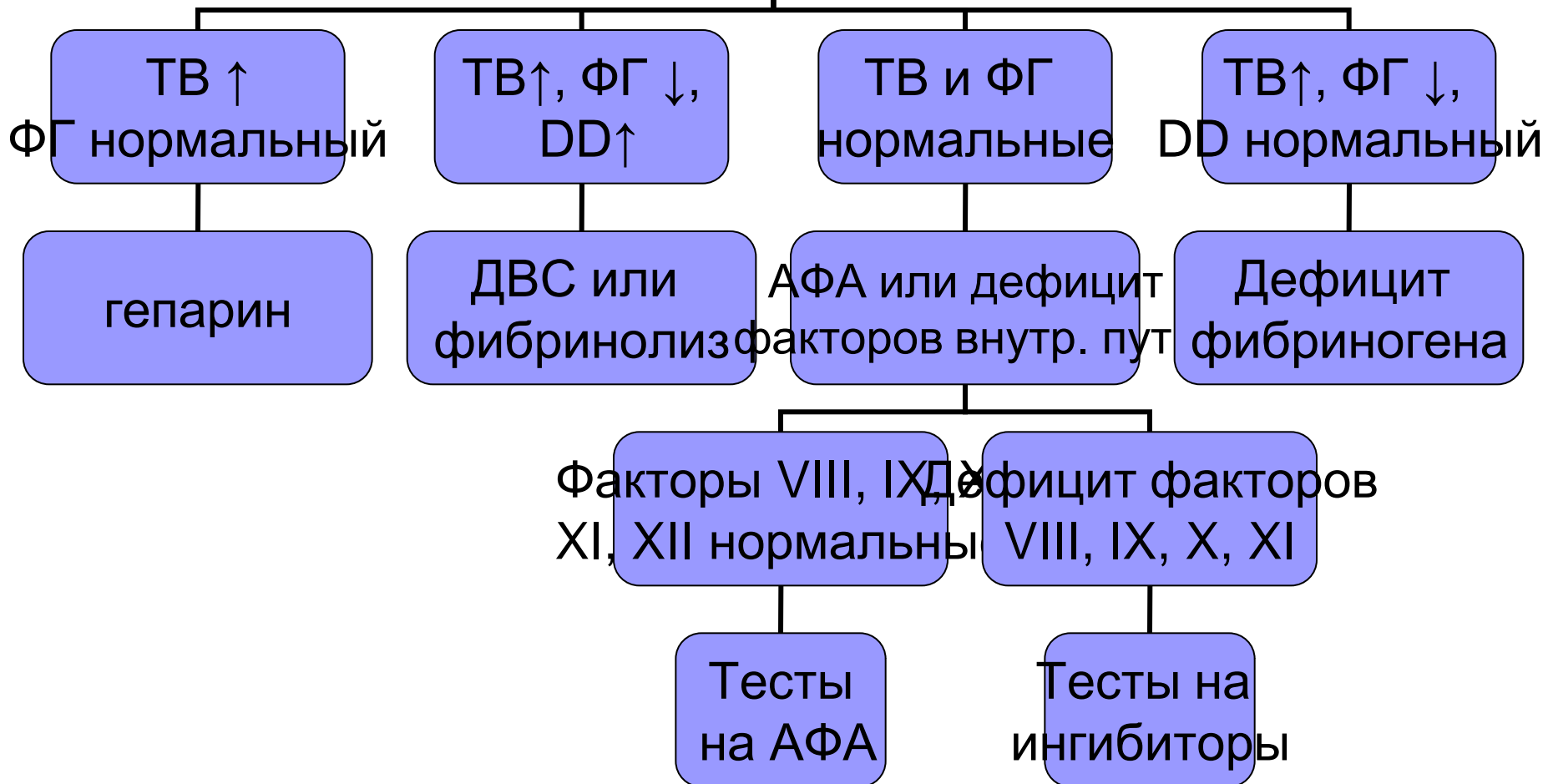
Bombeli T., Sprain D.R. *Br J Anaesth* 2004; 93: 257-87

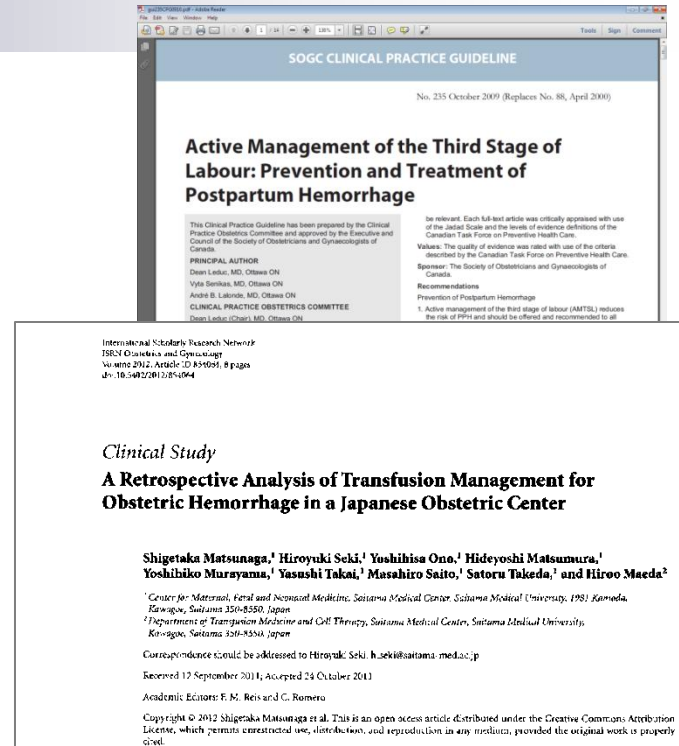
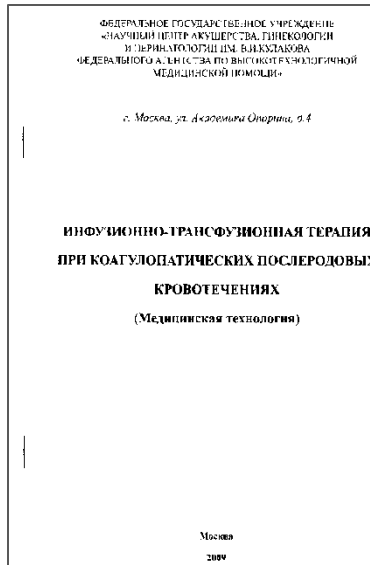
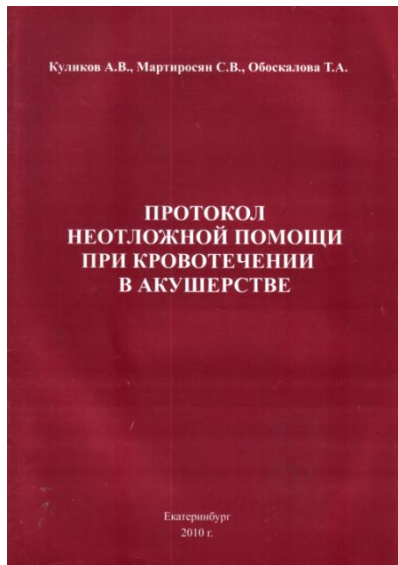
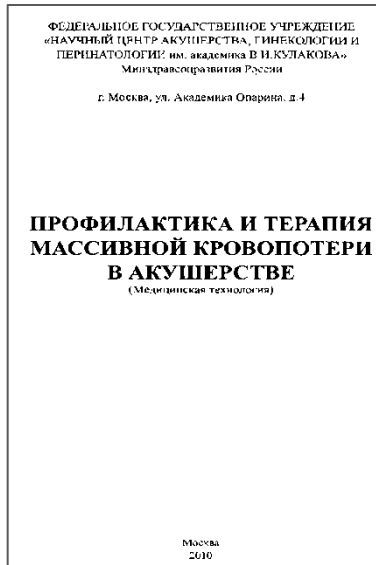


Диагностика причин нарушений гемостаза

Bombeli T., Spahn D.R. *Br J Anaesth* 2004; 93: 257-87

АЧТВ увеличено





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

Анализ опыта выездной специализированной бригады ГНЦ

- 82 консультации 69 пациенток, возраст от 17 до 53 лет (ср. 31 год).
- Гестоз: легкой степени – 8, средней – 10, тяжелый – 14, HELLP-синдром – 8.
- Кесарево сечение – 43, перевязка артерий или гемостатические швы – 10, гистерэктомия – 11.
- Кровопотеря > 1000 мл – 38, > 2000 мл - 24.
- Шок (геморрагич или септический) – 17, ИВЛ – 29.
- Лабораторные тесты: биохимический и клинический анализы крови, КЩС, коагулограмма, ТЭГ.

Варианты нарушений гемостаза (n = 69)

- Тромбоцитопении - 44
- ДВС:
 - массивная кровопотеря – 11
 - эмболия амниотической жидкостью, сепсис - 6
 - HELLP-синдром - 8
- Гемодилюция - 24
- Печеночная коагулопатия – 4
- Гепариноподобный синдром - 2
- Фибринолиз - 2
- Наследственные коагулопатии - 3
- Приобретенная гемофилия - 1
- Гемотрансфузионные осложнения - 1
- Передозировка гепарина – 3
- Цитратная гипокальциемия - 10

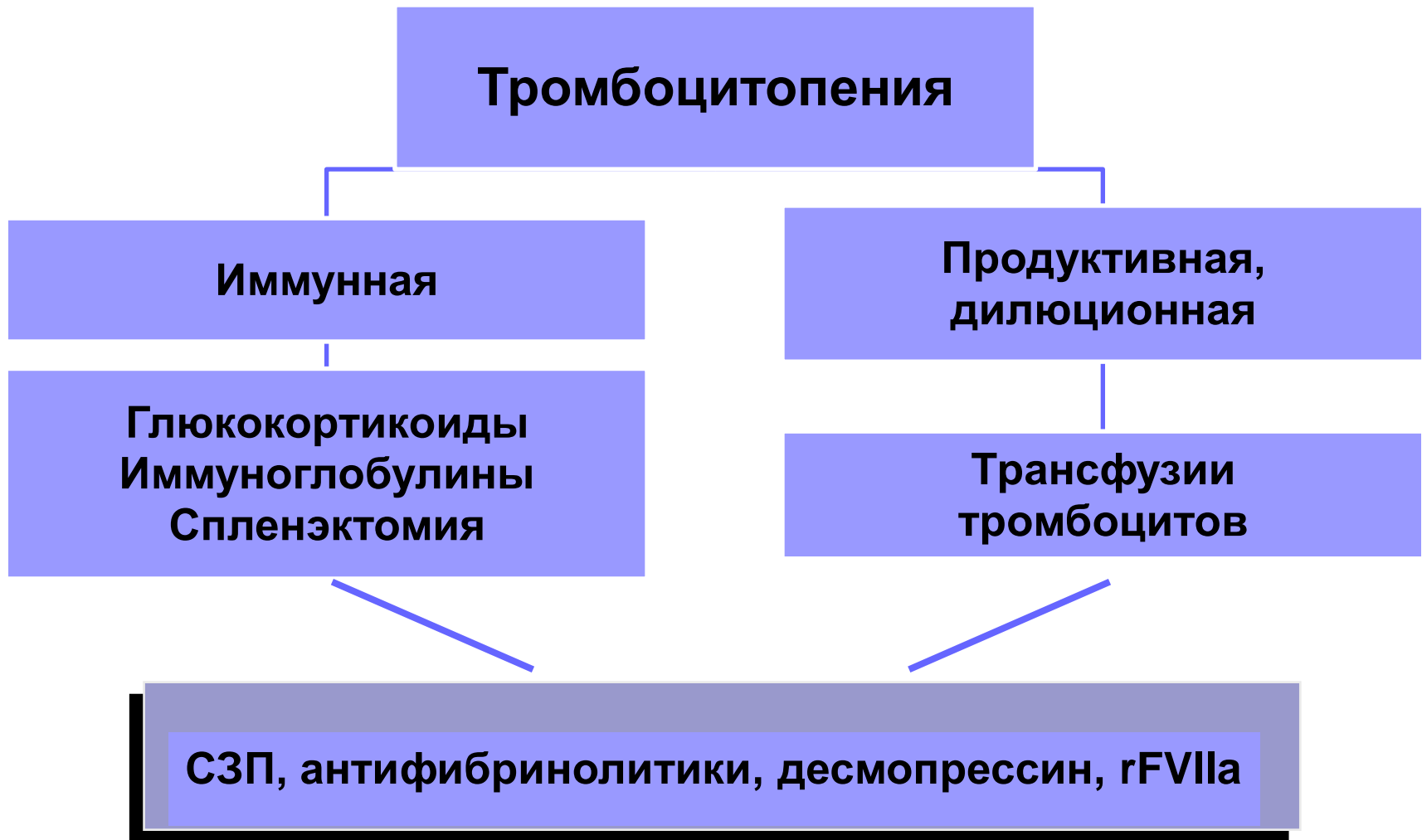
Тромбоцитопении у беременных

- Гестационная: III триместр, умеренная, нет геморрагий у матери, нет тромбоцитопении у новорожденного;
- Медикаментозная;
- Болезнь Виллебранда IIВ типа и др. наследственные тромбоцитопении;
- Преэклампсия;
- ДВС-синдром;
- HELLP-синдром;
- Вирусные инфекции: ВИЧ, Эпштейна-Барр, CMV;
- Тромботические микроангиопатии: ТТП/ГУС;
- Аутоиммунные заболевания: СКВ, АФС;
- ИТП.

Причины снижения числа и функции тромбоцитов при кровотечении

- **Разведение.** Трансфузионные среды, используемые для возмещения кровопотери, не содержат тромбоциты.
- **Потребление.** Особенно выражено при ДВС (один из маркёров ДВС-синдрома) .
- **Нарушение функции.** Снижение агрегации под влиянием синтетических коллоидных растворов, патологических продуктов (ПДФ и др.); неполноценность тромбоцитов, поступивших в кровоток из лизированных микротромбов.

Методы коррекции гемостаза при тромбоцитопении



ИТП у беременных

- 1-5 случаев на 10000 беременностей;
- 5% от всех беременностей с тромбоцитопенией;
- Антитела к гликопротеидам мембран тромбоцитов GP IIb/IIIa и GP Ib/IX;
- Лечение при $Tr < 20 \times 10^9/l$ или при геморрагических проявлениях;
- $Tr > 50 \times 10^9/l$ – естественные роды;
- $Tr > 80 \times 10^9/l$ – кесарево сечение, спинальная и эпидуральная анестезия.

Обеспечение гемостаза при иммунной тромбоцитопении

- Иммуноглобулин (для в/в введения) 400-500 мг/кг в сутки в течение 2-5 дней.
- Глюкокортикоиды (преднизолон 60 мг/сут, удвоение дозы накануне и в день операции).
- Трансфузия концентрата тромбоцитов только при кровотечении или оперативном родоразрешении, эффект кратковременный.
- Антифибринолитики (Транексам в/в 10-15 мг/кг с интервалом 8 часов или постоянная инфузия до 4 г в сутки).
- Препарат rFVIIa (НовоСэвен, Коагил) 90мкг/кг с интервалом 2-3 часа (при упорном диффузном кровотечении).

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: $300\text{-}500 \times 10^9$, 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).

Тромбоцитопения:

Тр < $100 \times 10^9/\text{л}$ – 44 больных (64%),

в том числе Тр < $50 \times 10^9/\text{л}$ – 19 больных (27,5%).

- Массивное хирургическое кровотечение - 11.
- HELLP-синдром – 8.
- Сепсис – 5.
- ИТП – 4 случая (ранее известные, или впервые выявленные).
- Тр-пения после краснухи (вирусная) – 1 случай.
- Апластическая анемия – 3 случая.
- Острый лимфобластный лейкоз – 1 случай.

Концентрат тромбоцитов от 5 до 16 доз перелит 23 больным (всего 216 доз) . Получен хороший клинический эффект и прирост числа тромбоцитов.

Коагулопатия (нарушение плазменного гемостаза) - 25 больных (36%).

Критические значения:

- Гипофибриногенемия ФГ < 1,5 г/л – 15 больных (22%).
- АЧТВ > 50 сек. – 12 больных (17%).
- Протромбин по Квику < 52 % - 11 больных (16%).

Факторы, усугубляющие коагулопатию:

- Гипотермия;
- Ацидоз: рН < 7,3 у 9 больных (13%);
- Анемия < 80 г/л – 34 больных (49%).

Варианты нарушений гемостаза (n = 69)

- Тромбоцитопении - 44
- ДВС:
 - массивная кровопотеря – 11
 - эмболия амниотической жидкостью, сепсис - 6
 - HELLP-синдром - 8
- Гемодилуция - 24
- Печеночная коагулопатия – 4
- Гепариноподобный синдром - 2
- Фибринолиз - 2
- Наследственные коагулопатии - 3
- Приобретенная гемофилия - 1
- Гемотрансфузионные осложнения - 1
- Передозировка гепарина – 3
- Цитратная гипокальциемия - 10

Эндогенный 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.

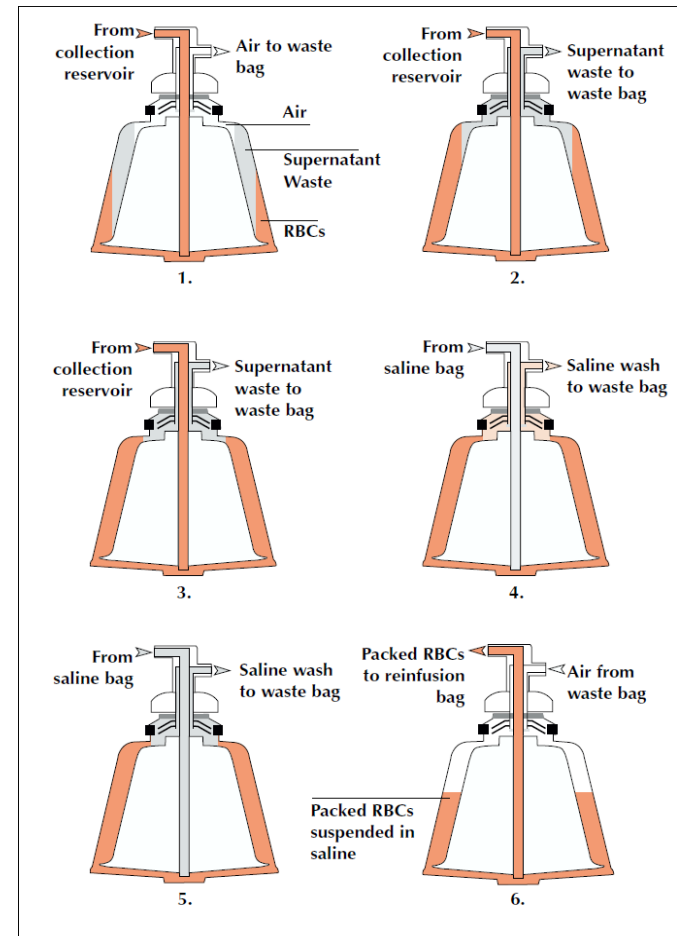
Ятрогенные нарушения гемостаза

- Передозировка гепарина:
 - Промывание периферического или центрального венозного катетера раствором гепарина (0,2 мл гепарина в 5 мл 0,9% раствора NaCl – 1000 ЕД!!!);
 - Трансфузия теплой донорской крови, заготовленной на гепарине (5000 ЕД);
 - Реинфузия крови с использованием гепарина в качестве антикоагулянта.
- Цитратная интоксикация при массивных трансфузиях компонентов крови.



Ошибки при реинфузии крови аппаратом “Cell Saver”

1. Ошибка дозирования гепарина в растворе антикоагулянта (гепарин 30000 ЕД/л).
2. Превышение объема антикоагулянта над объемом собранной крови (нормальное соотношение антикоагулянт:кровь=1:5).
3. Малый объем собранной крови (остаток антикоагулянта в колоколе).
4. Недостаточное отмывание: малый объем собранной крови и вероятность патологических примесей требуют большего объема физиологического раствора для отмывания эритроцитов.



Цитратная интоксикация

- Возникает при массивных трансфузиях компонентов крови, особенно СЗП (содержит 80% от общего объема цитратного консерванта в одной дозе донорской цельной крови).
- Факторы риска:
 - Исходная гипокальциемия;
 - Высокий темп трансфузии;
 - Гипотермия;
 - Гипопаратиреоз;
 - D-авитаминоз;
 - ХПН;
 - Панкреатит;
 - Сепсис.

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

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

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

International Scholarly Research Network
ISRN Obstetrics and Gynecology
Volume 2012, Article ID 854064, 8 pages

Анализ объемов трансфузий донорских эритроцитов и СЗП у 220 больных с акушерскими кровотечениями за 5-летний период. Результаты. Выявлена положительная корреляция ($P < 0,001$) между объемом перелитой эритроцитной массы и объемом СЗП, независимо от основной акушерской патологии. Медиана соотношения СЗП : эритроциты у каждой пациентки была 1.3–1.4, если переливалось 6 или более доз эритроцитов. Выводы. С точки зрения обеспечения факторами свертывания крови при массивных акушерских кровотечениях, соотношение переливаемых эритроцитов : СЗП = 1 : 1.3–1.4 может быть оптимальным.

STUDY PROTOCOL

Open Access

The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial

Anne Juul Wikkelsee^{1*}, Arash Afshari^{2,3}, Jakob Stensballe⁴, Jens Langhoff-Roos⁵, Charlotte Albrechtsen², Kim Ekelund², Gabriele Hanke², Heidi Fosgrau Sharif⁵, Anja U Mitchell¹, Jens Svare⁶, Ane Troelstrup⁷, Lars Møller Pedersen⁷, Jeannet Lauenborg⁸, Mette Gøttge Madsen⁹, Birgit Bødker¹⁰ and Ann M Møller¹

Abstract

Background: Postpartum haemorrhage (PPH) remains a leading cause of maternal mortality worldwide. In Denmark 2% of parturients receive blood transfusion. During the course of bleeding fibrinogen (coagulation factor I) may be depleted and fall to critically low levels, impairing haemostasis and thus worsening the ongoing bleeding. A plasma level of fibrinogen below 2 g/L in the early phase of postpartum haemorrhage is associated with subsequent development of severe haemorrhage. Use of fibrinogen concentrate allows high-dose substitution without the need for blood type crossmatch. So far no publications of randomised controlled trials involving acutely bleeding patients in the obstetrical setting have been published. This trial aims to investigate if early treatment with fibrinogen concentrate reduces the need for blood transfusion in women suffering severe PPH.

Methods/Design: In this randomised placebo-controlled double-blind multicentre trial, parturients with primary PPH are eligible following vaginal delivery in case of: manual removal of placenta (blood loss \geq 500 ml) or manual exploration of the uterus after the birth of placenta (blood loss \geq 1000 ml). Caesarean sections are also eligible in case of perioperative blood loss \geq 1000 ml. The exclusion criteria are known inherited haemostatic deficiencies, prepartum treatment with antithrombotics, pre-pregnancy weight $<$ 45 kg or refusal to receive blood transfusion. Following informed consent, patients are randomly allocated to either early treatment with 2 g fibrinogen concentrate or 100 ml isotonic saline (placebo). Haemostatic monitoring with standard laboratory coagulation tests and thromboelastography (TEG, functional fibrinogen and Rapid TEG) is performed during the initial 24 hours.

Primary outcome is the need for blood transfusion. To investigate a 33% reduction in the need for blood transfusion, a total of 245 patients will be included. Four university-affiliated public tertiary care hospitals will include patients during a two-year period. Adverse events including thrombosis are assessed in accordance with International Conference on Harmonisation (ICH) good clinical practice (GCP).

Криопреципитат

- Состав (1 доза, объем 20 – 25 мл):
 - Фибриноген (F1): не менее 150 мг;
 - FVIII: не менее 80 ЕД;
 - Фибронектин: 30 – 60 мг;
 - FXIII: 40 – 60 ЕД;
 - Фактор Виллебранда: не менее 80 ЕД.
- Показания:
 - Гемофилия А, болезнь Виллебранда (при отсутствии концентрата FVIII);
 - **Гипофибриногенемия**, гиперфибринолиз при тромболлизисе стрептокиназой, уремическое кровотечение, кровотечение при трансплантации печени (1 доза на 5 кг массы для взрослых);
 - **Дефицит FXIII** (1 доза на 10 – 20 кг массы);

Состав препаратов протромбинового комплекса (в 20 мл раствора)

Компонент	Протромплекс	FEIBA
Фактор II	600 МЕ	анти-ингибиторный коагулянтный комплекс 500-1000 МЕ
Фактор VII	500 МЕ	
Фактор IX	600 МЕ	
Фактор X	600 МЕ	
Протеин С	≥ 400 МЕ	-
Антитромбин III	15 – 30 МЕ	-
Цитрат натрия	80 мг	-
Гепарин	< 300 МЕ	-

Концентрат протромбинового комплекса (КПК)

- Показания: массивные кровотечения, требующие чрезвычайно больших трансфузий; кровотечения при печеночной дисфункции (HELLP-синдром, ОЖГБ, холестатический гепатит); дефицит К-зависимых факторов (алиментарный, при лечении кумаринами); геморрагическая болезнь новорожденных.
- Риск вирусной инфекции ниже, чем для СЗП.
- Нет риска цитратной интоксикации и объёмной перегрузки.
- Высокая скорость нормализации показателей гемостаза.
- Существует риск ТЭ и ДВС из-за дисбаланса коагуляционных факторов и протеинов С и S.

Особенности препарата рекомбинантного VIIa фактора

- Оказывает локальный гемостатический эффект в зоне повреждения сосудистой стенки.
- Используется в дозах, многократно превосходящих физиологические (90-120 мкг/кг и более).
- Характеризуется высоким темпом снижения активности, определяющим интервалы между повторными введениями (2-3 часа).

Oliver Grottke, Jorg Brokmann, Rolf Rossaint

Management of refractory bleeding

Controversies in Intensive Care Medicine, 2008.

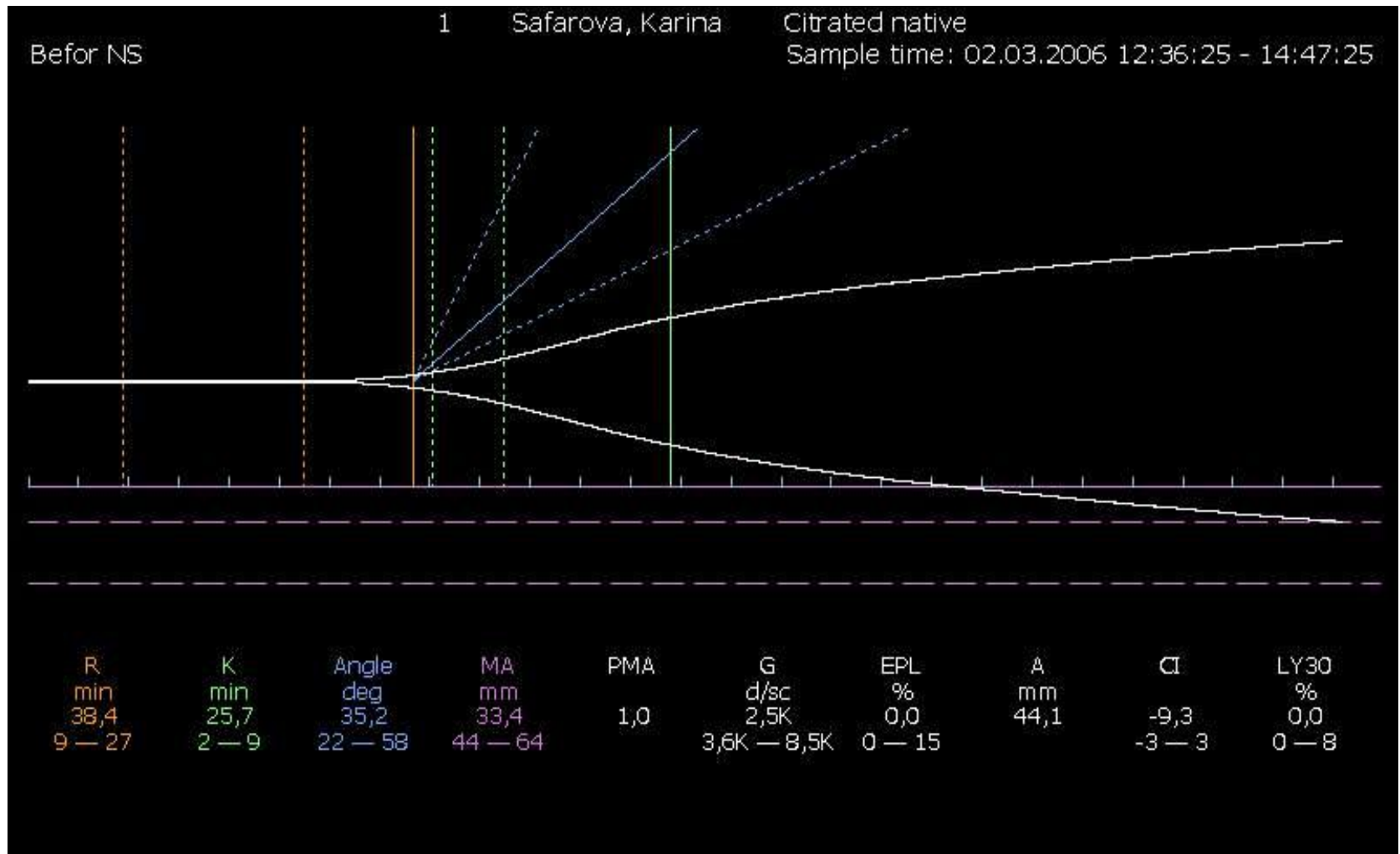
- *Решение о переливании СЗП должно приниматься индивидуально у каждого пациента в зависимости от клинических и лабораторных показателей. Дозы СЗП должны реально увеличить уровень факторов свертывания крови на расчетную величину.*
- *Применение rFVIIa показано у пациентов с продолжающимся кровотечением, устойчивым к обычной терапии компонентами крови.*
- *Дефицит одного фактора должен лечиться введением соответствующего фактора или определенными плазменными фракциями, например криопреципитатом.*
- *Концентрат протромбинового комплекса рекомендуется больным с дефицитом К-зависимых факторов и симптомах тяжелого кровотечения.*

Гемостатическая терапия

Vincent JL et al. Crit Care.2006;10(4):R120

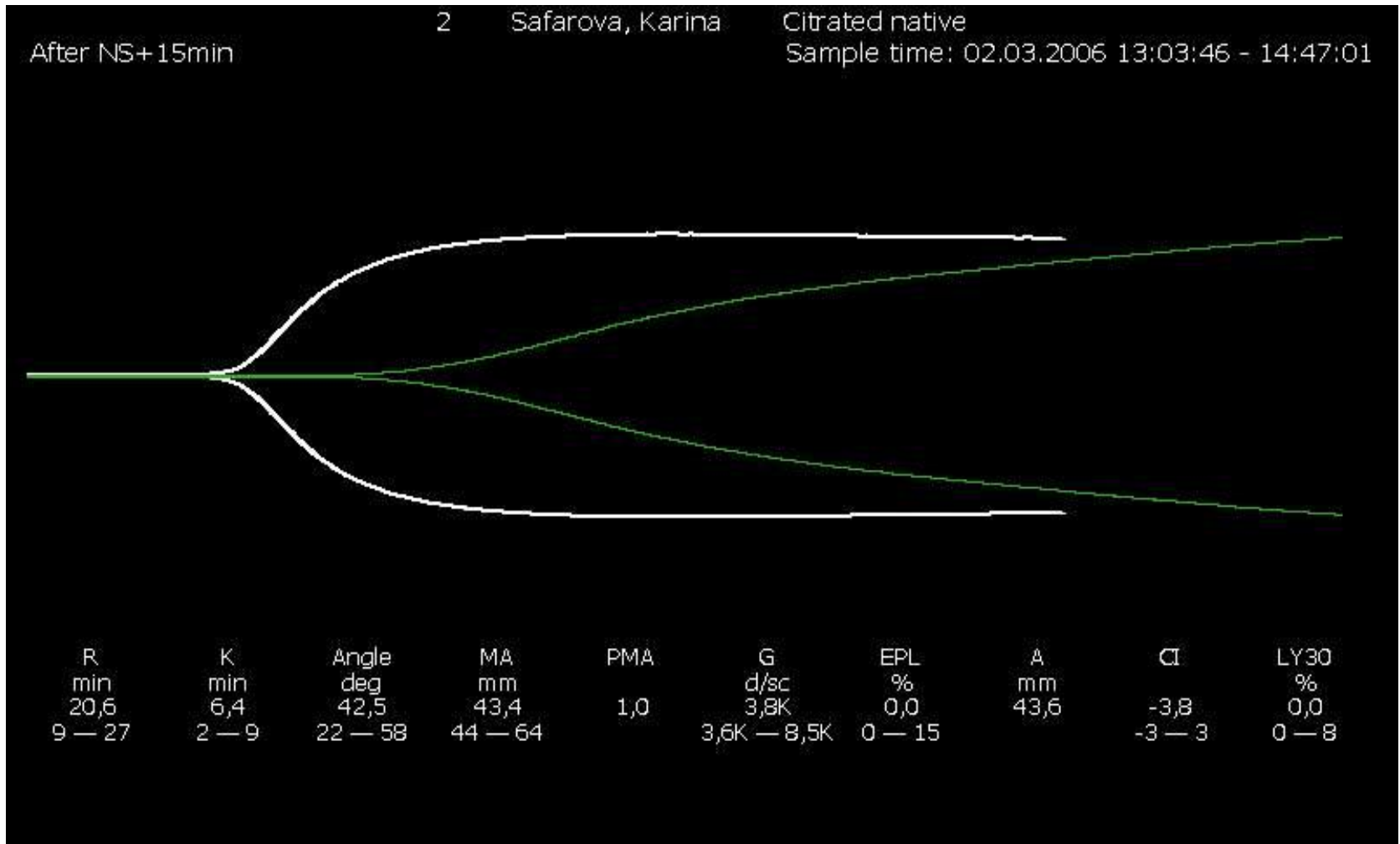
- Компоненты крови:
 - Ht < 24%;
 - Тромбоциты < $50 \times 10^9/\text{л}$;
- СЗП:
 - ПВ $\geq 1,5$ нормального;
 - АЧТВ $\geq 1,5$ нормального;
- Антифибринолитики:
 - Гиперфибринолиз;
- ФГ или криопреципитат:
 - Гипофибриногенемия (< 1г/л);
- Другие препараты по показаниям:
 - КПК, препараты факторов;
 - Десмопрессин.
- При продолжающемся рефрактерном кровотечении максимально возможная коррекция:
 - Ht > 24%;
 - Фибриноген > 1 г/л;
 - Тромбоциты > $50 \times 10^9/\text{л}$;
 - pH $\geq 7,2$.
- **Введение rFVIIa.**

Кровотечение у пациентки с сочетанной патологией гемостаза: тромбоцитопенией (Тр $50 \times 10^9/\text{л}$) и печеночной коагулопатией.
ТЭГ до введения rFVIIa.



Кровотечение у пациентки с сочетанной патологией гемостаза: тромбоцитопенией (Тр $50 \times 10^9/\text{л}$) и печеночной коагулопатией.

ТЭГ через 15' после введения rFVIIa (114 мкг/кг).



Транексамовая кислота для профилактики послеродового кровотечения

- Обзор двух рандомизированных, слепых, контролируемых исследований;
- 453 женщин: 273 – естественные роды, 180 – кесарево сечение;
- ТК в дозе 0,5 г – 1,0 г внутривенно после вагинальных родов или за 10 минут до кесарева сечения;
- **ТК снижает объем кровопотери после вагинальных родов и кесарева сечения.**

Высокие дозы транексамовой кислоты (ТК) при первичном послеродовом кровотечении

- Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование;
- 144 женщины (по 72 в группе ТК и плацебо);
- Естественные роды, кровопотеря > 800 мл;
- ТК в/в инфузия: 4 г в течение часа, затем 1 г/час в течение 6 часов;
- **Высокие дозы ТК уменьшают объем кровопотери и материнскую смертность у женщин с послеродовым кровотечением.**

Ducloy-Bouthors et al.: High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. Critical Care 2011 15:

Лечение коагулопатии

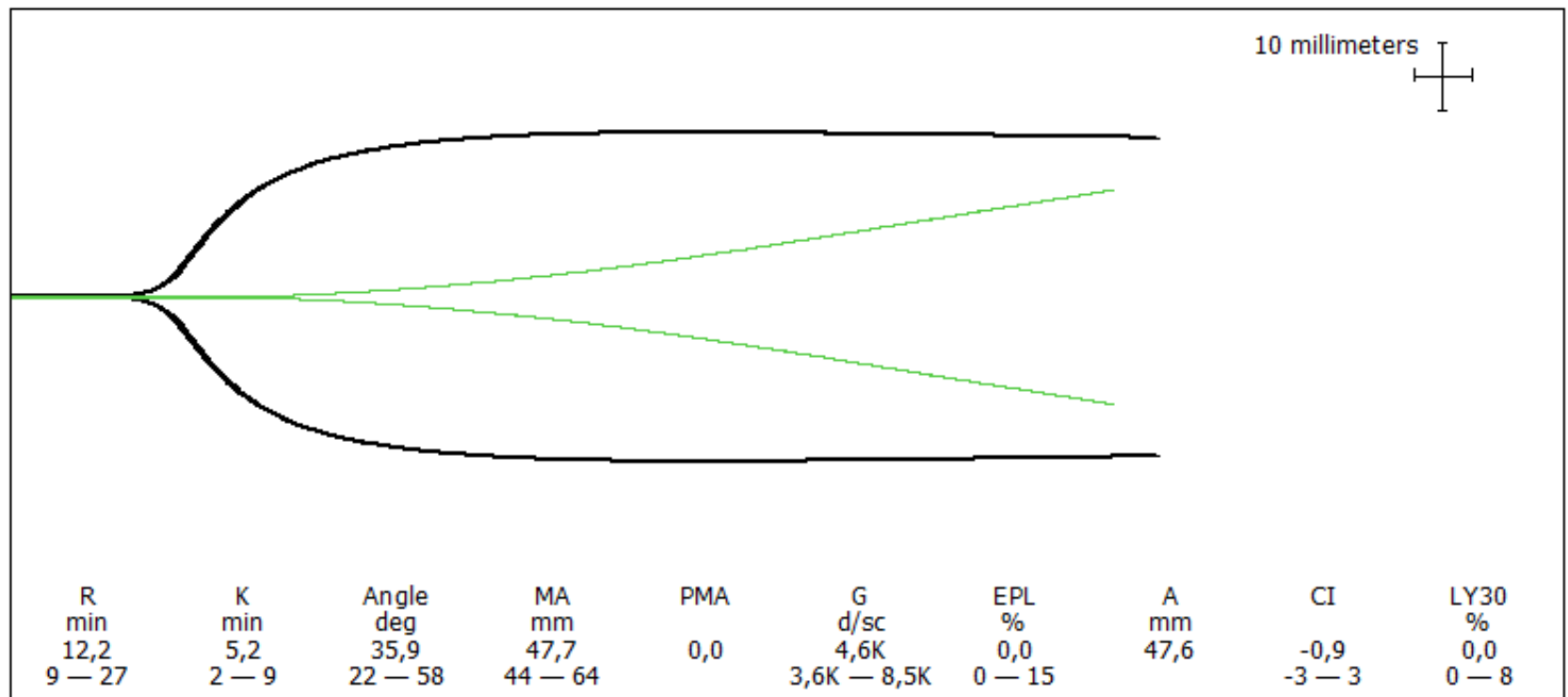
- Трансфузии СЗП - всем больным с ДВС-синдромом и массивной кровопотерей.
- Криопреципитат от 5 до 20 доз (всего 169 доз) - 12 больным (17%).
- КПК от 600 до 1800 МЕ (всего 8400 МЕ) - 7 больным (10%).
- rFVIIa от 2,4 мг до 9,6 мг (всего 40,4 мг) - 6 больным (9%).
- Транексам от 500 до 1500 мг (всего 8000 мг) - 9 больным.
- Протаминсульфат от 25 мг до 50 мг (всего 105 мг) - 3 больным.
- Хлорид или глюконат кальция до нормализации показателя Са в сыворотке крови – 10 больным.

after heparin 750

2 Kotelnikova, Julia -- 00257

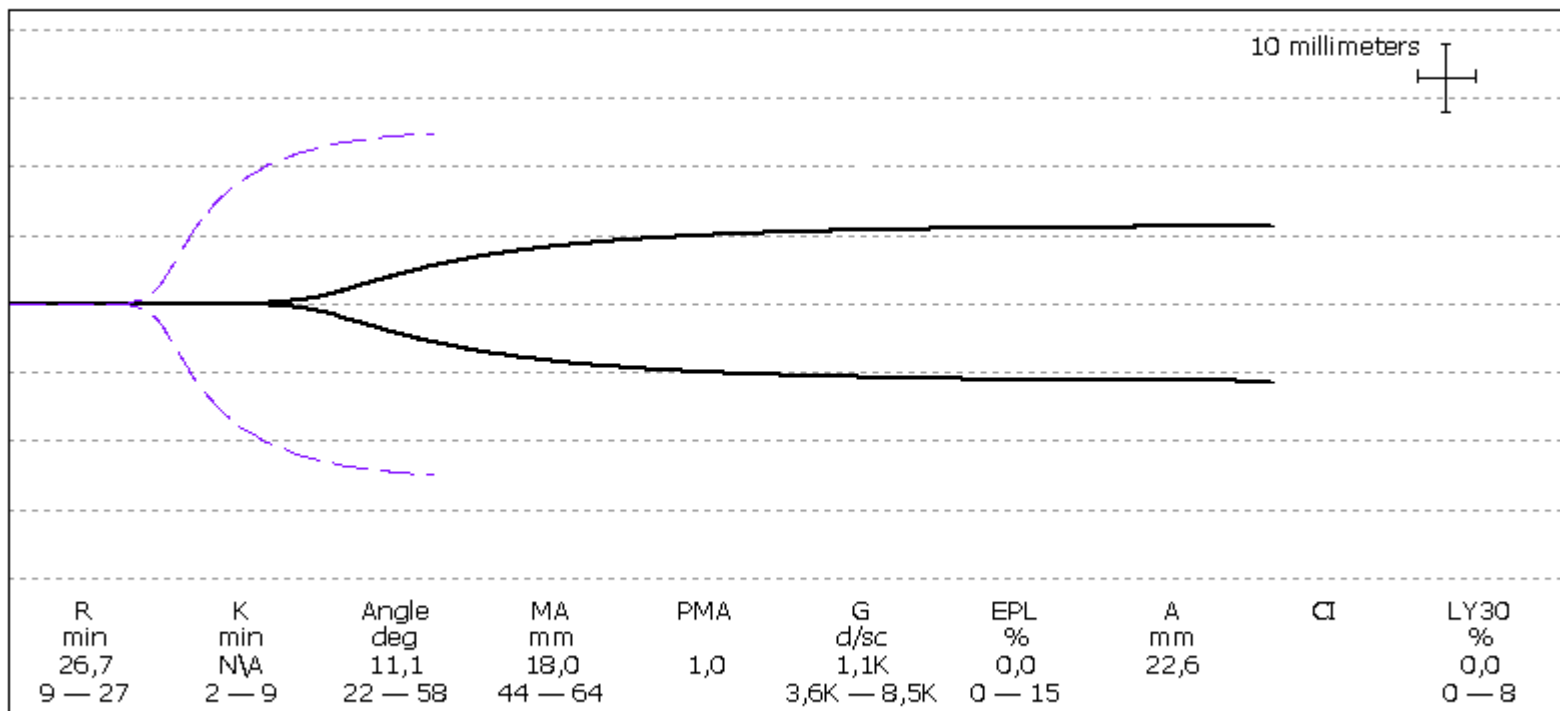
Citrated native with heparinase

Sample: 18.03.2011 10:37AM-12:16PM



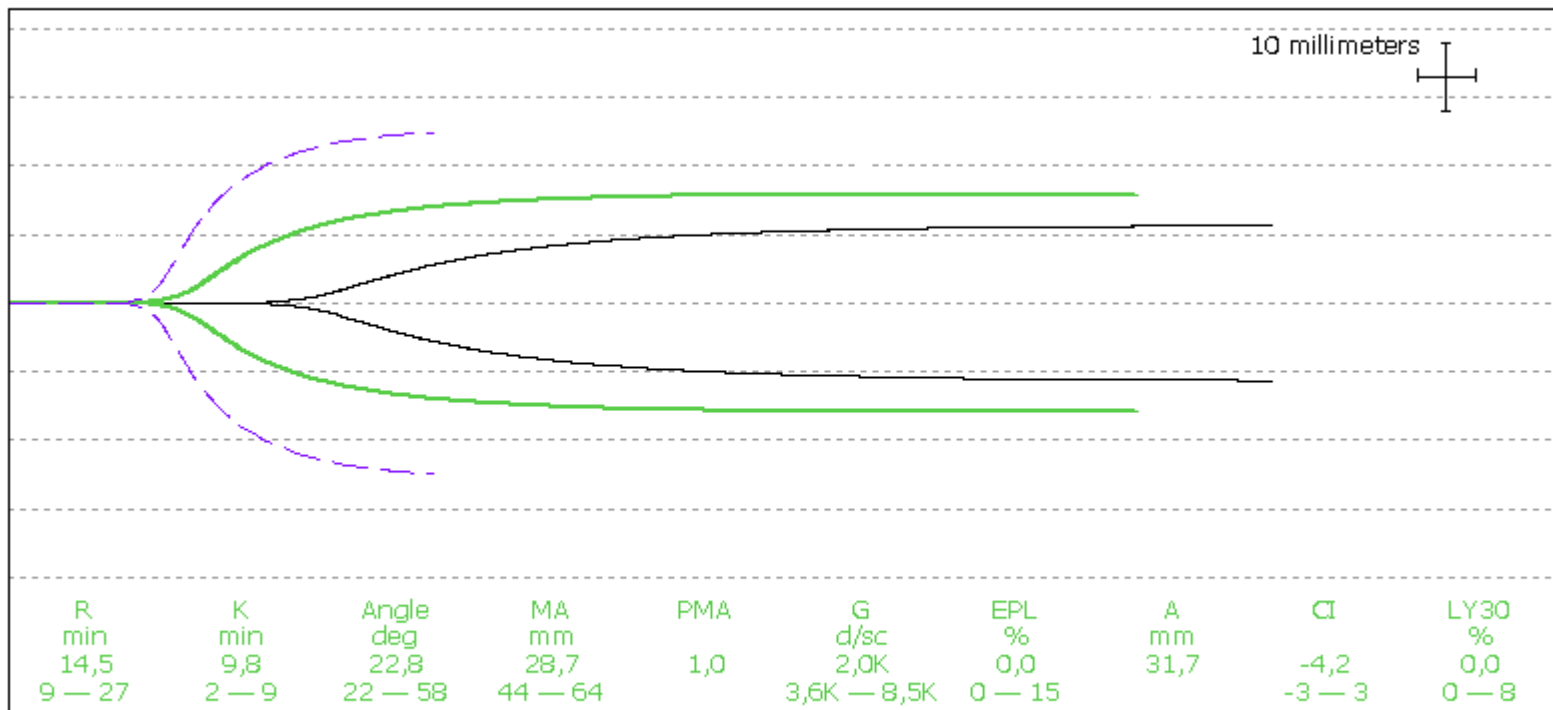
Тромбоцитопения $20 \times 10^9/\text{л}$, ФГ 0,6 г/л

1 Citrated native before krio Sample: 28.11.2012 05:03AM-06:52AM



После трансфузии 10 доз КРИО

after krio 2 Citrated native Sample: 28.11.2012 05:03AM-06:41AM



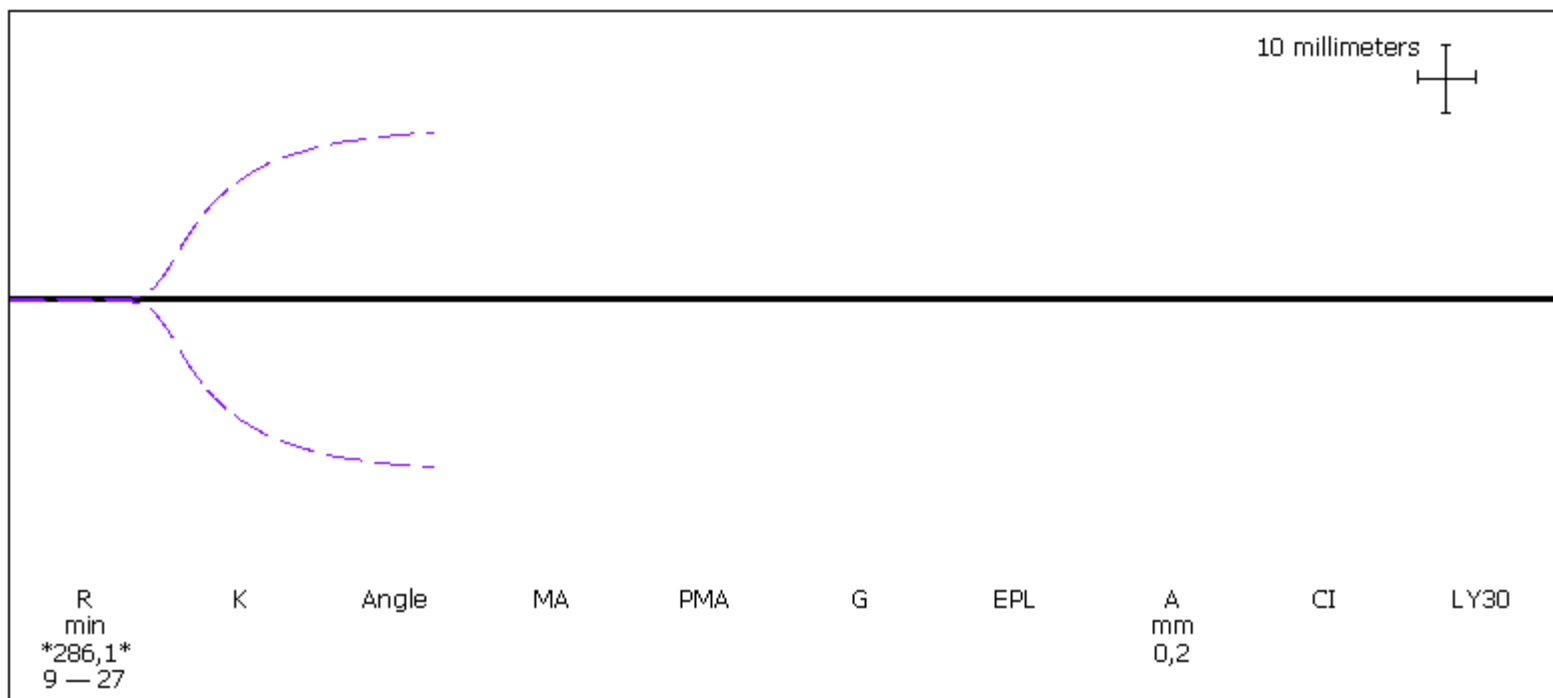
Сепсис, ДВС, коагулопатия потребления, тромбоцитопения, геморрагический синдром, ОПН, ОДН.

2

01039 [beremennost]

Citrated native

Sample: 24.10.2012 04:48-09:34



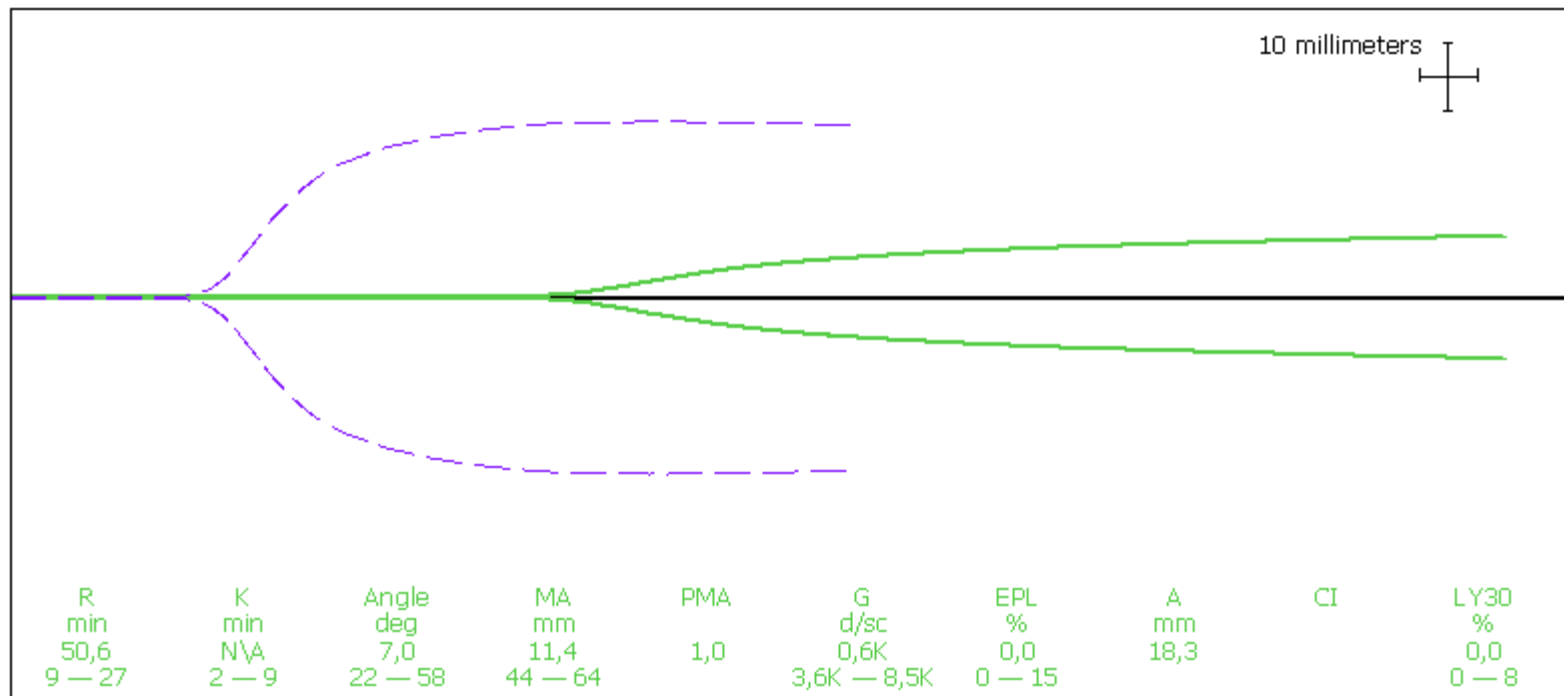
Тест с гепариназой: гепариноподобный синдром?

1

01039 [beremennost]

Citrated native with heparinase

Sample: 24.10.2012 04:48-06:57



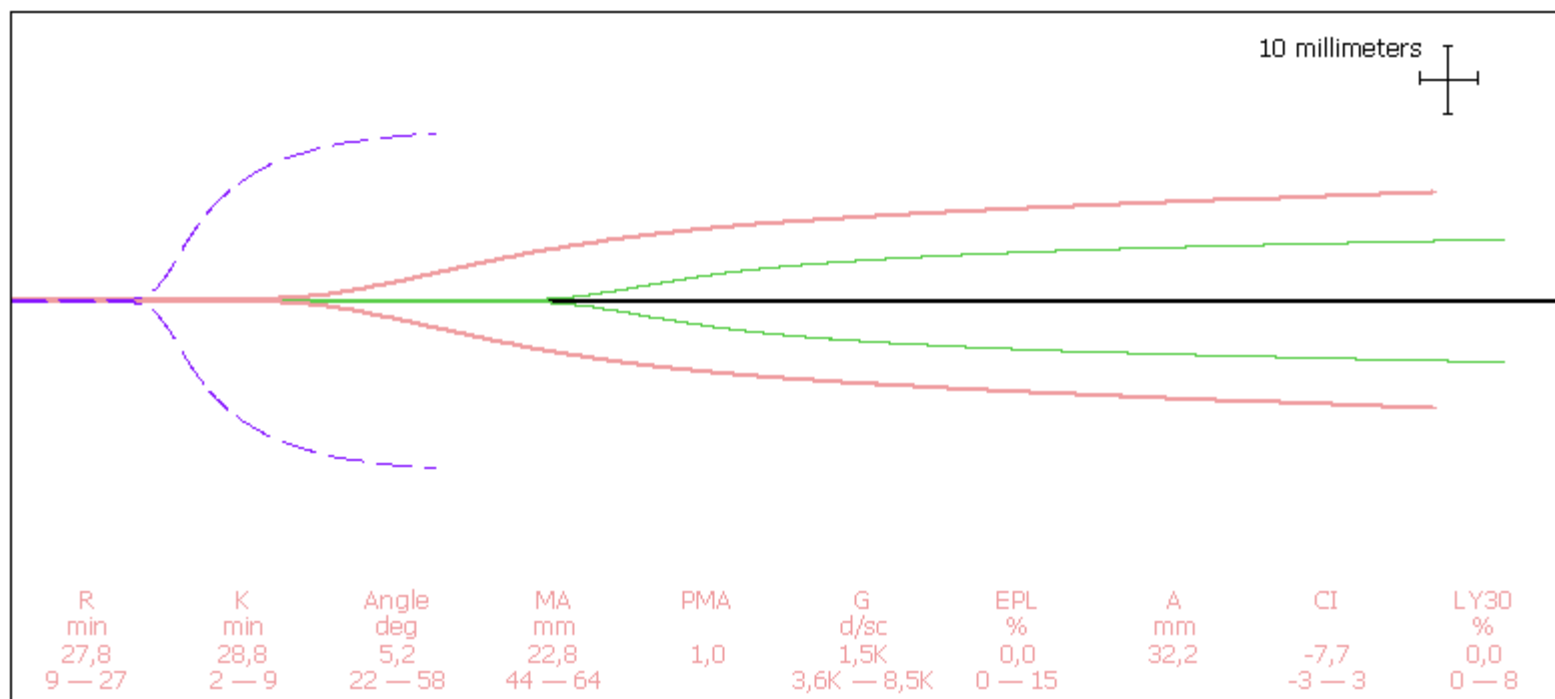
После 6 доз КНП и 600 ЕД КПК

1

01039 [beremennost]

Citrated native

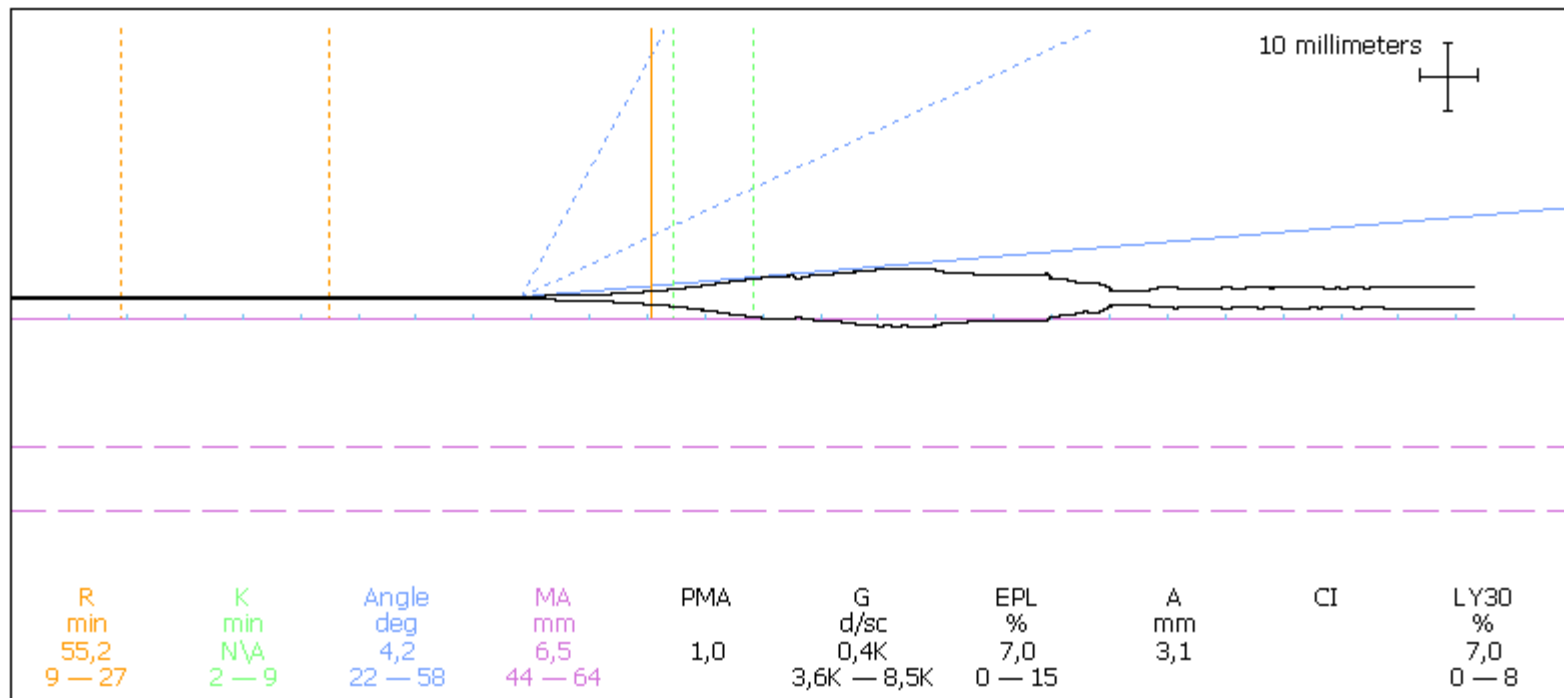
Sample: 24.10.2012 07:24-09:27



Массивная кровопотеря, ДВС, коагулопатия потребления, тромбоцитопения, первичный фибринолиз

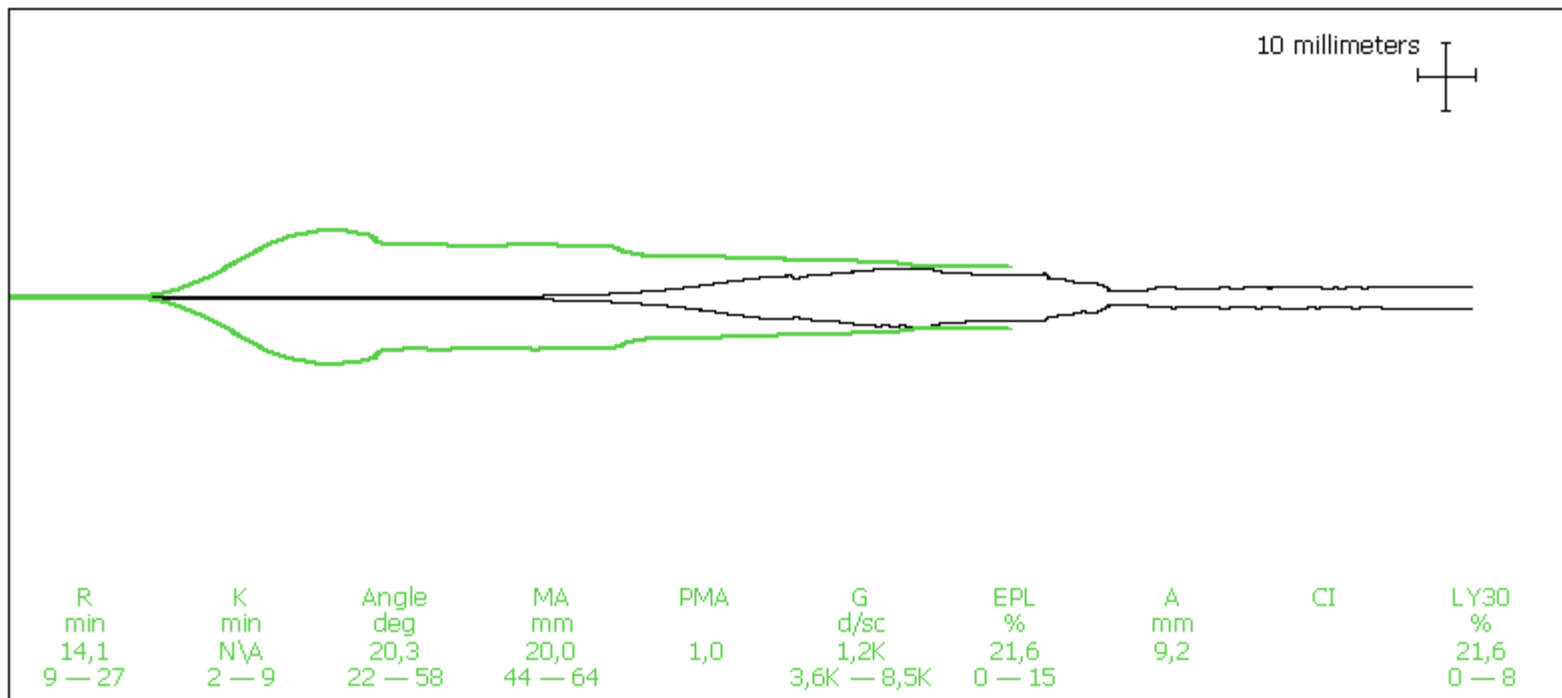
1 Citrated native

Sample: 05.01.2012 06:06-08:12



Эффект транексамовой кислоты при первичном фибринолизе

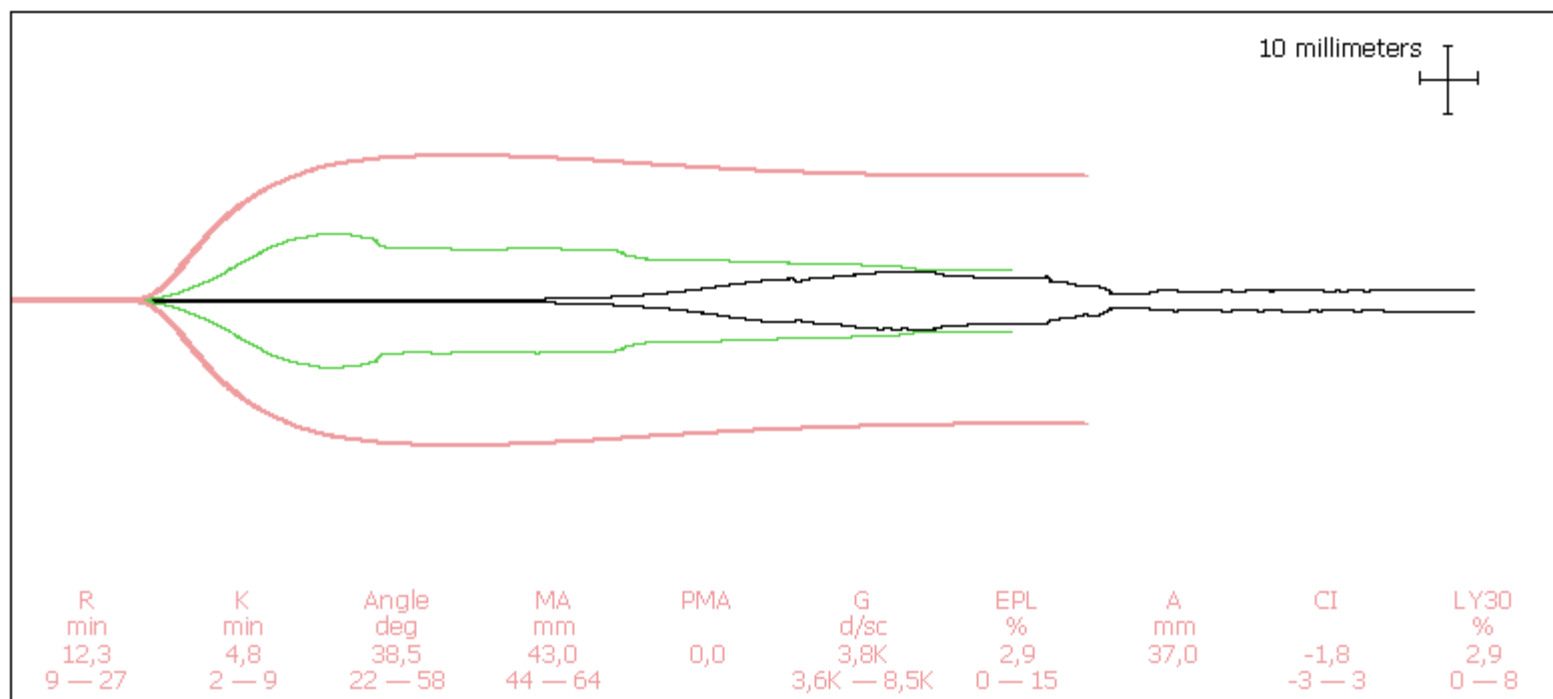
after tranexam 750 1 Citrated native Sample: 05.01.2012 10:23-11:49



Эффект трансфузии 8 доз тромбоцитов

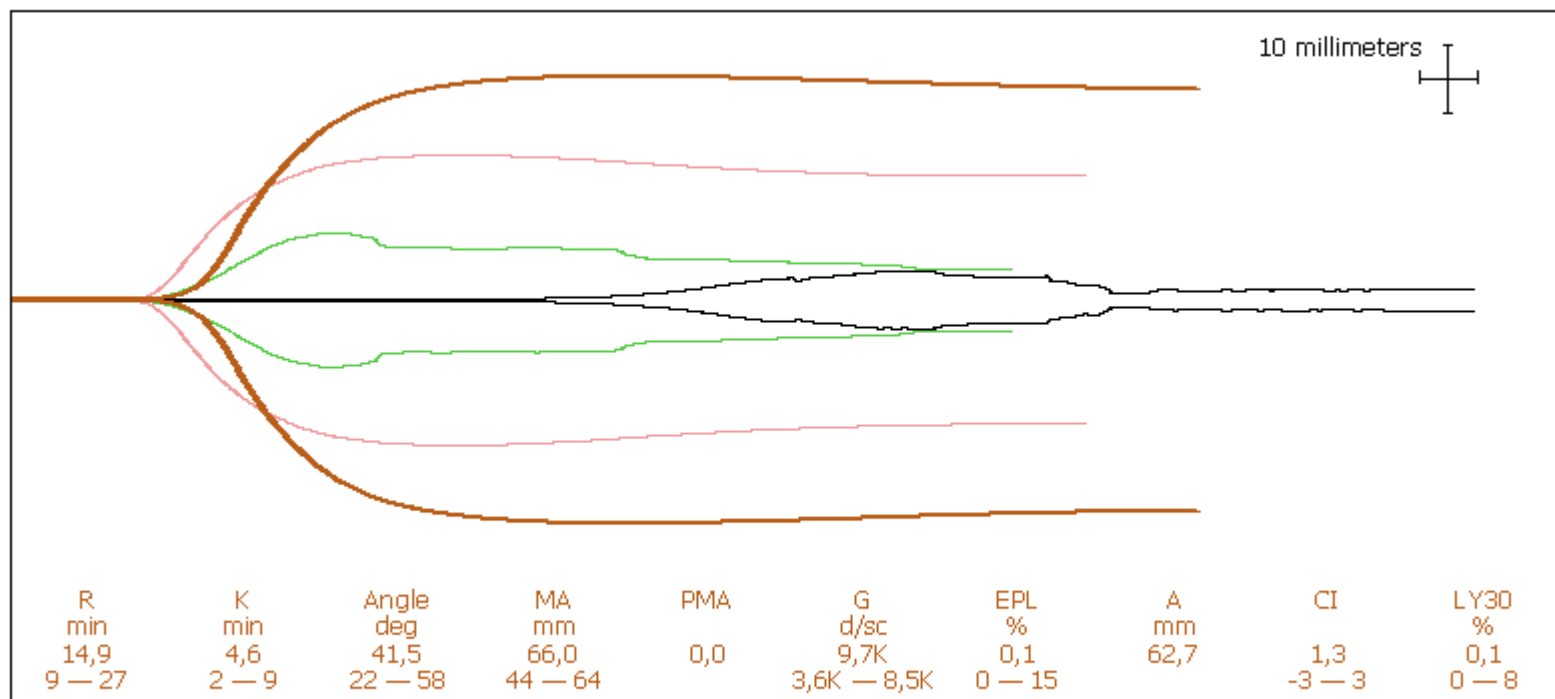
1 Citrated native

Sample: 05.01.2012 22:53-00:26



Эффект 1200 МЕ КПК

after PCC 1 Citrated native Sample: 09.01.2012 11:30-13:13



Заключение

- Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях не всегда прогнозируемы и требуют объективной лабораторной диагностики с использованием интегральных прикроватных тестов.
- Раннее целенаправленное использование компонентов крови, концентратов факторов и медикаментозных гемостатических средств повышает эффективность лечения.
- Важно исключить негативные факторы: избыточную гемодилюцию, гипотермию, цитратную интоксикацию, ацидоз.