

РЕФЕРАТ

По Акушерству и гинекологии год обучения _____
(Наименование дисциплины)

На тему Интенси́вная терапия острых
(Полное название темы)

нарушений гемостаза в акушерстве.

Ординатора Мовсесян Меленис Таршиковна
(Фамилия Имя Отчество)

Профиль подготовки Акушерство и гинекология
(Наименование профиля подготовки)

Дата предоставления работы « _____ » _____ 20 ____ г.

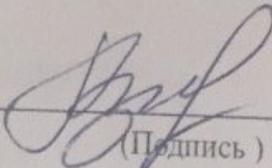
РЕЦЕНЗИЯ

Преподаватель Коновалов В. И.
(ФИО преподавателя)

Тема реферата соответствует содержанию
тематико-раскрыва (коагулопатии,
ДВС-синдром)

Оценка хорошо

Дата проверки « _____ » _____ 20 ____ г.

Преподаватель  (Подпись)
Коновалов (Расшифровка подписи)

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и являются «нормой беременности» (табл. 1).

Таблица 1.

Изменения в системе гемостаза во время беременности

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Фибриноген	2,0-4,5 г/л	4,0-6,5 г/л
Тромбоциты	150-350 * 10 ⁹	Не изменяются
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
Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI-1, РАI- 2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин C	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80-130%	Не изменяется

В целом система гемостаза и вне беременности имеет большой резерв – коагулопатическое кровотечение начинается только при снижении уровня

факторов менее 20-30% от нормы (табл. 2). При физиологической беременности этот резерв увеличивается еще в большей степени.

Таблица 2

Уровень факторов свертывания крови, необходимый для обеспечения эффективного гемостаза

Фактор	Плазменная концентрация, необходимая для гемостаза (ЕД/мл)	Период полураспада перелитых факторов	Восстановление в крови (как % от количества перелитого)
I (фибриноген)	100-150 мг/дл	3-6 дней	50%
II	0,4	2-5 дней	40-80%
V	0,1 – 0,25	15-36 ч	80%
VII	0,05 – 0,2	2-7 ч	70-80%
VIII	0,1 – 0,40	8-12 ч	60-80%
IX	0,1 – 0,4	18-24 ч	40-50%
X	0,1 – 0,2	1.5-2 дня	50%
XI	0,15 – 0,3	3-4 дня	90-100%
XIII	0,1 – 0,5	6-10 дней	5-100%
Ф. Виллебранда	0,25 – 0,5	3-5 ч	-

Изменения системы гемостаза в сторону «гипокоагуляции» во время беременности связаны либо с наследственным дефектом (чаще болезнь Виллебранда, реже – врожденный дефицит отдельных факторов свертывания крови), либо носят вторичный характер при развитии осложнений беременности и родов (кровопотеря, тромбоцитопения, тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени). На развитие «гипокоагуляции» во время беременности большое влияние оказывает применение антикоагулянтов и дезагрегантов.

При оказании неотложной помощи при критических состояниях в акушерстве, которые сопровождаются нарушениями в системе

гемостаза, лаборатория должна выполнять пять простых, доступных пробирочных тестов и инструментальное исследование – тромбозластографию (ТЭГ) (уровень доказательности рекомендаций D, ASA – уровень А3, European guideline - уровень С1, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – сильная рекомендация) (табл. 3). Тромбозластограф входит в перечень оборудования отделения анестезиологии и реанимации (приказы МЗ РФ № 919 и № 572). Этих тестов достаточно для принятия решения при диагностике и лечении коагулопатии и ДВС-синдрома в неотложной ситуации.

Таблица 3

Основные тесты оценки состояния системы гемостаза при оказании неотложной помощи

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
6. Тромбозластография: графическая регистрация гипо- нормо- или гиперкоагуляции		

Даже при отсутствии лаборатории и тромбозластографа в неотложной ситуации врач анестезиолог-реаниматолог и/или акушер-гинеколог должны выявить гипокоагуляцию и принять решение о немедленной коррекции компонентами крови. Необходимо провести пробирочный тест времени свертывания цельной крови по R. I. Lee и P.D. White (более 10 мин) или клиническая оценка диффузной кровоточивости (почти тест по W.W. Duke)

мест вколов, шва, мест установки дренажей, катетеров, появление (нарастание) петехиальной сыпи на коже и слизистых.

Для организации адекватной и своевременной диагностики и лечения нарушений в системе гемостаза во время беременности и в послеродовом периоде необходимо использовать унифицированные определения патологических состояний:

Коагулопатия (от лат. *coagulum* - «свертывание» и др.-греч. πάθος - «страдание») - патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свертывания крови в сторону *гипокоагуляции*. Именно этот термин используется в настоящее время в медицине критических состояний.

Причинами развития коагулопатии могут быть:

- Врожденный дефицит тромбоцитов и факторов свертывания крови.
- Снижение продукции тромбоцитов и факторов свертывания крови в костном мозге и печени.
- Ингибиторные формы – инактивация тромбоцитов и факторов свертывания крови образующимися антителами (ингибиторная форма гемофилии, иммунная тромбоцитопения)
 - Эффект антикоагулянтов и дезагрегантов.
 - Тромбоцитопения (гестационная, лекарственная).
 - Гиперфибринолиз (генерализованный и локальный).
 - Потеря тромбоцитов и факторов свертывания крови при массивной кровопотере.
- Гемодилюционная коагулопатия – разведение оставшихся тромбоцитов и факторов свертывания после массивной кровопотери при проведении инфузионной терапии только плазмозаменителями.
- Потребление тромбоцитов и факторов свертывания крови (ДВС-синдром, тромботическая микроангиопатия).

Далеко не все формы гипокоагуляции (в отличие от ДВС-синдрома)

сопровождаются критическим состоянием и полиорганной недостаточностью, что принципиально важно для определения лечебной тактики. Микротромбоз и полиорганная недостаточность изначально отсутствуют и для их развития требуются дополнительные факторы: длительный шок, централизация кровообращения, гипоксия, ацидоз, гипотермия, гемолиз и т.д. При условии своевременного эффективного хирургического гемостаза простое замещение компонентов свертывающей системы (тромбоциты, плазменные факторы) как правило, обеспечивает коррекцию коагулопатии без развития полиорганной недостаточности.

Определение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) включает в себя следующие пункты:

- ДВС-синдром - приобретённая, вторичная острая патология гемостаза.
- Сопутствует только **критическому состоянию!!!**
- Относится к коагулопатиям потребления (coagulopathy consumptive) при которых потребляются компоненты свертывающей и, что самое важное с точки зрения исхода заболевания - компоненты противосвертывающей системы крови (физиологические антикоагулянты, тканевые активаторы плазминогена)
- Клинически ДВС-синдром может сопровождаться как **кровотечением**, так и **тромбозами в зоне микроциркуляции** с формированием полиорганной недостаточности.

Исходя из современного понимания этиологии и патогенеза, ДВС-синдром не может быть «хроническим» и этот термин не должен использоваться (отсутствует в МКБ). На основании только лабораторных критериев активации свертывающей системы крови диагноз ДВС-синдром не выставляется, а можно только констатировать «гиперкоагуляционное состояние».

Как этиологический фактор для ДВС-синдрома рассматриваются только критические состояния (табл.4). При этих критических состояниях комплекс повреждающих факторов (шок, гипоксия, ацидоз и т.д.) приводит к потреблению тромбоцитов и факторов свертывания крови, истощением системы физиологических антикоагулянтов и фибринолитической системы с проявлением в виде микротромбоза (неявный ДВС-синдром) и формированием полиорганной недостаточности. ДВС- синдром лежит в основе развития необратимости при большинстве критических состояний (например, септический шок). В случае, когда этот процесс сопровождается критическим снижением компонентов свертывающей системы, развивается коагулопатическое кровотечение (явный ДВС-синдром).

Если состояние пациентки расценивается как удовлетворительное – должен рассматриваться другой диагноз.

Таблица 4

Критические состояния – этиологические факторы ДВС-синдрома

<p>Повреждение ткани:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Травма – Синдром сдавления – Ожоги – Повреждения ЦНС – Гемолитические трансфузионные реакции – Острые реакции на трансплантат 	<p>Прочие:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Шок – Остановка сердца – Гипоксия – Утопление (особенно в пресной воде) – Жировая эмболия – Аневризма аорты – Гигантские гемангиомы – Укусы некоторых змей
<p>Злокачественные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Рак – Химиотерапия рака – Лейкемия 	<p>Инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Грам+ бактерии – Грам - бактерии – Вирусы – Грибы

	<ul style="list-style-type: none"> – Простейшие – Риккетсии – Спирохеты
<p>Акушерские осложнения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Массивная кровопотеря – Отслойка плаценты – Преэклампсия / эклампсия / HELLP-синдром – Мертвый плод – Септический аборт и хориоамнионит – Эмболия амниотической жидкостью – Острая жировая дистрофия печени 	

Диагностика острых нарушений в системе гемостаза (коагулопатия, ДВС-синдром) в обязательном порядке складывается из картины основного заболевания, клинических проявлений и лабораторных тестов. Использование только лабораторных критериев, как для диагностики, так и для лечения в отрыве от клинической картины недопустимо. Шкалы для диагностики ДВС-синдрома приведены в Приложении 1 (ISTH -International society for thrombosis and haemostasis, 2001, JMHLW - Japan Ministry of Health, Labour, and Welfare, JAAM - Japanese Association for Acute Medicine, CDSS- Chinese DIC Scoring System, 2012)

Указанные шкалы диагностики ДВС-синдрома по ISTH, JMHLW, JAAM, CDSS не всегда могут учитывать особенности физиологии гемостаза при беременности (увеличение ПДФФ, фибриногена) и особенности критических состояний в акушерстве. Для диагностики ДВС- синдрома в акушерстве целесообразно использовать шкалу Japanese Society of Obstetrics and Gynecology, 2014 (табл. 5), которая учитывает особенности основного заболевания, клинических симптомов, органной недостаточности и лабораторных исследований. Эта шкала объединяет клинические ситуации с преобладанием кровотечения и ситуации с преобладанием микротромбоза и органной недостаточности. Несмотря на некоторую ограниченность,

характерную для всех шкал, именно подобный комплексный подход должен использоваться врачом акушером-гинекологом и врачом анестезиологом-реаниматологом для диагностики ДВС-синдрома и выбора лечебной тактики: применения заместительной терапии компонентами крови или физиологическими антикоагулянтами.

Таблица 5

Шкала ДВС-синдрома в акушерстве

Критерии	Оценка
1. Основные заболевания	
а. Отслойка плаценты	
Напряжение матки, гибель плода	5
Напряжение матки, живой плод	4
Подтверждение диагноза отслойки плаценты по данным УЗИ и КТГ	4
б. Эмболия амниотической жидкостью	
Острое легочное сердце	4
Искусственная вентиляция легких	3
Вспомогательная вентиляция	2
Только ингаляция кислорода	1
в. Связанное с ДВС-синдромом послеродовое кровотечение	
Кровь из матки вытекает с низкой свертываемостью	4
Кровотечение более 2 000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	3
Кровотечение 1000-2000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	1
г. Эклампсия	
Приступ эклампсии	4
д. Тяжелая инфекция	
Лихорадка, сопровождающаяся шоком, бактериемией и наличием в крови эндотоксинов	4
Продолжительная лихорадка или перемежающаяся лихорадка	1
е. Другие основные заболевания	
2. Клинические симптомы	
а. Острая почечная недостаточность	
Анурия (<5 мл/час)	4
Олигурия (5-20 мл/час)	3

б. Острое нарушение дыхания (исключая эмболию амниотической жидкости)	
Искусственная или вспомогательная ИВЛ	4
Только ингаляция кислорода	1
в. Органная недостаточность	
Сердце (хрипы или пенная мокрота, и т.д.)	4
Печень (видимая желтуха, и т.д.)	4
Мозг (нарушения сознания, судороги, и т.д.)	4
Пищеварительный тракт (некротический энтерит, и т.д.)	4
Другая тяжелая органная недостаточность	4
г. Геморрагический диатез	
Макроскопическая гематурия и мелена, пурпура, и т.д.	4
д. Симптомы шока	
Частота пульса более 100 в мин	1
Систолическое АД менее 90 мм Hg или снижение на 40% и более	1
Холодный пот	1
Бледность	1
3. Результаты лабораторного исследования	
Продукты деградации фибрина-фибриногена более 10 пг/мл	1
Количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$	1
Фибриноген менее 1,5 г/л	1
Протромбиновое время более 15 с (или более 50% от нормы)	1
Реакция оседания эритроцитов менее 4 мм /15 мин или менее 15 мм/час	1
Время кровотечения более 5 минут	1
Другие компоненты гемостаза	
антитромбин менее 18 мг/дл или снижение до 60%, плазминоген, прекалликреин, другие факторы снижение на 50%	1
Диагноз	
8-12 баллов	Подозреваемый ДВС
Более или равно 13 баллов	Определенный ДВС

При любых формах нарушения гемостаза при критических состояниях с кровотечением основной задачей интенсивной терапии является хирургическая и консервативная остановка кровотечения.

При кровотечении любой локализации основным методом остановки кровотечения является *поэтапный хирургический гемостаз*. При необходимости хирургического вмешательства для остановки кровотечения операция должна выполняться в любых условиях (шок, ДВС-синдром и т.д.) и в любом ЛПУ с возможностью оказания хирургической помощи (хирургия, травма) (European guideline уровень доказательности рекомендаций A1).

Наряду с поэтапным хирургическим гемостазом при кровотечении, коагулопатии и ДВС-синдроме необходимо обеспечивать консервативный гемостаз, который включает следующие звенья:

1. Введение субстрата для свертывания крови: тромбоциты, факторы свертывания крови: тромбоконцентрат (тромбоцитарная масса), СЗП, криопреципитат, концентрат факторов протромбинового комплекса.

2. Усиление эффективности свертывания крови – рекомбинантный активированный фактор VII.

3. Предотвращение лизиса сгустка (системный и/или локальный гиперфибринолиз) – применить антифибринолитики.

Также необходимо соблюдать следующие правила для достижения эффективного гемостаза:

- Согревание пациентки
- Устранение гипоксии, ацидоза
- Коррекция гипокальциемии (ионизированный Ca^{2+} должен быть 1,1-1,3 ммоль/л и более)
- Устранение анемии (еще во время беременности – эритропоэтин, препараты железа)

В экстренной ситуации при массивной кровопотере и выраженном дефиците тромбоцитов и факторов свертывания крови ни клинически, ни лабораторными тестами невозможно различить

коагулопатию и явный ДВС-синдром. При продолжающемся коагулопатическом кровотечении необходимо максимально быстро восстанавливать достаточный уровень компонентов свертывающей системы (тромбоциты, факторы свертывания крови) и остановить кровотечение. Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей коагулопатии и ДВС-синдрома приведена в табл.10.

Таблица 10

Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей коагулопатии и ДВС-синдрома

Изменение показателей	Значение	Коррекция	Целевое значение
Тромбоциты менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$	Основной компонент тромба	Тромбомасса Тромбоконцентрат	Более $50 \cdot 10^9/\text{л}$
Фибриноген менее 1,0 г/л	Основной компонент тромба	Концентрат фибриногена, криопреципитат, СЗП	Более 1,0 г/л Оптимально более 2,0 г/л
АПТВ более 1,5 от нормы	Снижение уровня факторов внутреннего пути Действие гепарина	СЗП, фактор VII Инактивация гепарина протамина сульфатом	Норма
МНО более 1,5 от нормы	Снижение уровня факторов внешнего пути Действие АВК (Варфарин)	СЗП, концентрат факторов протромбинового комплекса, фактор VII	Не более 1,3
Гипокоагуляция на ТЭГ	Дефицит тромбоцитов и/или факторов свертывания крови.	Все имеющиеся компоненты крови или антидоты в зависимости от причины. Антифибринолитики	Нормо- или гиперкоагуляция
Диффузная кровоточивость	Действие дезагрегантов или антикоагулянтов		Прекращение кровоточивости

Для обеспечения консервативного гемостаза должны использоваться препараты с доказанной эффективностью (табл. 9). При массивной кровопотере необходимо максимально быстро реализовать

протокол «массивной трансфузии» и ввести компоненты крови в соотношении «эритроциты : СЗП : тромбоциты : криопреципитат» в соотношении «1:1:1:1» (имеются в виду эффективные дозы – табл.10). Возможны и другие сочетания: «эритроциты : СЗП» - «1 : 1», «эритроциты : СЗП : тромбоциты» - «1: 1 : 1», но эффективность этих сочетаний может быть снижена.

Таблица 10

Дозы препаратов для обеспечения консервативного гемостаза при острых коагулопатических кровотечениях

Препарат	Доза	Уровень доказательности рекомендаций
Свежезамороженная плазма	15-20 мл/кг массы тела	RCOG - уровень D, ASA – уровень A3 European guideline – уровень C1
Криопреципитат	1 доза на 10 кг массы тела	RCOG - уровень D ASA – уровень A3 European guideline – уровень C1
Тромбоцитарная масса	1 доза на 10 кг массы тела	RCOG - уровень D ASA – уровень A3 European guideline – уровень C1
Тромбоконцентрат	1 -2 дозы	
Концентрат протромбинового комплекса	При остром кровотечении 50 МЕ/кг, при отсутствии эффекта в течении 20 минут ввести повторно в той же дозе.	RCOG - уровень D, ASA – уровень A3 European guideline – уровень C2
Рекомбинантный активированный фактор VII	90-110 мкг/кг, при необходимости повторяется каждые 3 ч	RCOG - уровень D ASA – уровень A1 European guideline – C2
Транексамовая кислота	15 мг/кг внутривенно с последующей постоянной инфузией до остановки кровотечения	ASA - уровень A2-B WHO – слабая рекомендация European guideline – уровень A1

Нет доказательной базы в отношении гемостатического эффекта у этамзилата

натрия, викасола и хлорида кальция.

Рекомбинантные факторы и концентраты факторов свертывания крови обладают рядом преимуществ перед СЗП, а именно:

- ***Возможность немедленного введения (опережает эффект СЗП на 30-40 мин)***
- Иммунологическая и инфекционная безопасность
- Уменьшается количество препаратов заместительной терапии (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса, эритроциты).
- Снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких (TRALI)
- Вводятся физиологические антикоагулянты в минимальных дозах, что особенно важно при «неявном» ДВС-синдроме с преобладанием клиники микротромбоза и ПОН.

Поскольку состояние гиперкоагуляции является вариантом «нормы беременности» группа антикоагулянтов (гепарин, низкомолекулярный гепарин) используется только для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после устранения кровотечения и обеспечения надежного местного и системного гемостаза. Также следует учитывать противопоказания к применению гепарина в акушерской практике:

- При неустранимом источнике кровотечения
- При тяжелой преэклампсии/эклампсии
- При эмболии амниотической жидкостью
- При HELLP-синдроме и остром жировом гепатозе
- При отслойке плаценты
- При предлежании плаценты
- При тромбоцитопении менее $75 \cdot 10^9/\text{л}$
- При врожденных коагулопатиях

Рекомендаций по применению гепарина (низкомолекулярного гепарина) при ДВС-синдроме в акушерстве нет и эта группа препаратов может использоваться только при отдельных формах в онкологии, фульминантной пурпуре и сосудистых заболеваниях.

Целевые параметры при реализации хирургического и консервативного гемостаза при кровотечении на фоне коагулопатии и/или ДВС-синдрома:

- Отсутствует кровотечение любой локализации и любой интенсивности.
- Гемоглобин в пределах 70-90 г/л
- Фибриноген более 1,0 г/л (оптимально более 2,0 г/л)
- Тромбоциты более $50 \cdot 10^9/\text{л}$
- МНО, АПТВ менее 1,5 от нормы
- Нормо- или гиперкоагуляция на ТЭГ

При достижении указанных параметров коагулограммы и сохраняющемся кровотечении необходимо определить источник кровотечения и обеспечить хирургический гемостаз. Применение компонентов крови и факторов свертывания крови в этой ситуации будет полностью зависеть от объема кровопотери и наличия коагулопатии.

Развитие ДВС-синдрома без кровотечения – на фоне дефицита факторов противосвертывающей системы (tPA, физиологические антикоагулянты) при тяжелом сепсисе и септическом шоке или на фоне тромботической микроангиопатии – ТМА (в МКБ 10: M31.1) реализуется в виде распространенного микротромбообразования с развитием полиорганной недостаточности, что играет ключевую роль в формировании необратимости при этих критических состояниях. Профилактика и терапия этих форм ДВС-синдрома полностью зависит от эффективного лечения основного заболевания (сепсис, ТМА, аГУС, АФС, HELLP-синдром и т.д.). При дефиците антитромбина III (врожденном или приобретенном) ниже 65% от

нормы возможно применение концентрата антитромбина III (мнение экспертов). Доза антитромбина III подбирается в зависимости от степени его дефицита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кровесберегающие технологии в акушерской практике клинические рекомендации (протокол лечения) Письмо Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3798

