

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА И МАССИВНЫЕ ПОСЛЕРОДОВЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Мищенко А.Л.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: послеродовые кровотечения играют ведущую роль среди причин материнской смертности. Определение, основанное на оценке гемодинамических параметров, не позволяет полноценно оценить тяжесть состояния, так как физиологическая гиперволемия во время беременности часто позволяет компенсировать гемодинамические показатели. Патологическими последствиями геморрагического шока вследствие массивного ПРК являются тканевая гипоксия, ацидоз, высвобождение провоспалительных цитокинов и молниеносное развитие синдрома системного воспалительного ответа, ДВС-синдрома, вызывающего системные микрососудистые тромбозы и гипоперфузию органов. Только комплексное лечение, включающее сочетание инфузионной, кровезаместительной терапии и хирургической остановки кровотечения, может принести успех терапии. Однако основным методом борьбы с массивными акушерскими кровотечениями является их профилактика, которая зависит от выявления формы и степени нарушений системы гемостаза, а также от понимания патофизиологической взаимосвязи между патогенезом нарушений системы гемостаза и возникающими осложнениями.

Ключевые слова: массивные послеродовые кровотечения, тромбофилия, синдром системного воспалительного ответа, ДВС-синдром.

Акушерские кровотечения являются ведущей причиной материнской смертности, ежегодно в мире от этого осложнения умирает более

127000 женщин. Послеродовые кровотечения играют ведущую роль среди причин материнской смертности [3]. Послеродовые кровотечения (ПРК) в развивающихся странах являются причиной материнской смертности в 17-40%, смертность составляет 1 на 1000 случаев родов в год [18]. В развитых странах, в частности Великобритании, смертность от ПРК составляет 1 на 100000 случаев. Частота послеродовых кровотечений в США составляет 3,9% при родоразрешении через естественные родовые пути и 6,4% – при кесаревом сечении (по данным Американского Колледжа Акушерства и Гинекологии) [7]. Для ранней и своевременной диагностики причин акушерских кровотечений необходимо тщательное клиническое наблюдение и выделение групп риска. Однако, несмотря на существующие в мире протоколы и стандарты профилактики, которые позволяют выделить группы риска развития данного осложнения, уровень материнской смертности от массивных акушерских кровотечений остается высоким, причем они являются основной причиной материнской смертности не только в развивающихся, но и в развитых странах.

В настоящее время не существует единой точки зрения в определении массивных акушерских кровотечений. Кровопотеря до 1000 мл достаточно часто возникает в интра- и постнатальном периодах и зачастую не имеет важного клинического значения. Одними из принятых в настоящее время международных критериев, определяющих термин «массивное акушерское кровотечение», являются следующие: кровопотеря более 1500 мл, снижение уровня гемоглобина менее 4 г/дл, а также необходимость в экстренной трансфузии более 4 ед. объемов эритроцитомассы. Определение, основанное на оценке

Список сокращений

ОЦК – объем циркулирующей плазмы; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ПРК – послеродовые кровотечения; ССВО – синдром системного воспалительного ответа.

гемодинамических параметров, не позволяет полноценно оценить тяжесть состояния, так как физиологическая гиперволемиа во время беременности часто позволяет компенсировать гемодинамические показатели. Первичное послеродовое кровотечение определяется как потеря крови в течение первых 24 ч после родов, вторичное – кровопотеря, возникающая в промежутке от 24 ч до 6 нед. после родов. Более удобным определением представляется следующее: послеродовое кровотечение – любая кровопотеря, вызывающая физиологические изменения, которые могут быть угрозой жизни женщины [11]. Так, у анемизированных женщин кровопотеря 250 мл может вызвать те же клинические последствия, что и большая по объему кровопотеря у женщин с нормальным гемоглобином [7].

Определение ПРК также включает в себя разделение на тяжелое ПРК и массивное ПРК. В основе этой классификации лежит объем кровопотери (от 1000 до 1500 мл – тяжелое, более 1500 мл – массивное ПРК). Тяжелое ПРК может быть характеризовано уровнем гемоглобина ≥ 4 г/дл и необходимостью трансфузии более или 4 объемов крови. При массивном акушерском кровотечении скорость кровопотери составляет 150 мл в мин. (или более 50% ОЦК, т.е. около 3 л) в течение 3 ч.

Следует отметить, что скорость кровотока в маточной артерии у небеременных составляет 10-15 мл в мин., увеличиваясь к концу беременности до 600-800 мл в мин.

Таким образом, выделяют следующие виды ПРК: *раннее ПРК* – кровотечение в течение первых 24 ч после родов; *позднее ПРК* – кровотечение, развивающееся спустя 24 ч – 12 нед. после родов; *тяжелое ПРК* – кровопотеря более 1000 мл; *массивное ПРК* – кровопотеря более 1500 мл; *ПРК у тяжело анемизированных женщин* – кровопотеря более 250 мл.

Хотя геморрагический шок может развиваться даже при объеме кровопотери 250 мл у анемизированных пациенток, жизнеугрожающие последствия, как правило, имеют место при более значительном объеме кровопотери. Массивное ПРК характеризуется кровопотерей более 1500 мл (25% ОЦК), что приводит к геморрагическому шоку, при этом для восполнения кровопотери необходимо более 10 объемов крови в течение 24 ч. Другое определение массивного ПРК включает необходимость замещения 50% ОЦК в течение 3 ч или кровопотерю более 150 мл в мин. К сожалению, часто при возникновении экстренной ситуации в акушерской практике бывает трудно оценить объем кровопотери [4].

Патологическими последствиями геморрагического шока вследствие массивного ПРК являются тканевая гипоксия, ацидоз, высвобождение провоспалительных цитокинов и молниеносное развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), ДВС-синдрома, вызывающего системные микрососудистые тромбозы и гипоперфузию органов.

Многие факторы риска послеродового кровотечения могут быть выявлены клиницистами в антенатальном периоде или во время родов.

С 1989 г. нами проведен ретроспективный анализ 120 случаев массивных акушерских кровотечений, большинство из которых были коагулопатическими. В то же время коагулопатия может носить дифференцированный характер. Основные факторы риска акушерских кровотечений хорошо известны: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, гипотония и атония матки, разрыв матки, эмболия околоплодными водами, преэклампсия. Однако это только верхушка айсберга. Что действительно лежит в основе большинства массивных акушерских кровотечений? С нашей точки зрения, генетическая и приобретенная формы тромбофилии могут быть этиопатогенетическими факторами риска отслойки плаценты, преэклампсии и, соответственно, могут быть причинами не только тромбоэмболических, но и геморрагических осложнений. Скрытые формы тромбофилии в общей популяции составляют 15-20%. Это намного больший процент, чем было принято считать ранее. Скрытые и манифестные формы геморрагических диатезов (генетических или приобретенных) также играют роль в патогенезе массивных акушерских кровотечений. Они включают различные количественные и/или качественные дефекты, дефицит коагуляционных факторов (болезнь фон Виллебранда и др.), ингибиторные формы (антитела к факторам свертывания), дефицит коагуляционных факторов вследствие печеночной недостаточности, ятрогенных причин, мезенхимальные дисплазии (синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, синдром Рендю-Ослера-Вебера).

В акушерстве, в связи с осложненным течением беременности, родов и послеродового периода, наиболее часто возникают условия для формирования активирующих триггеров, при которых физиологическая адаптация свертывания крови может существенно нарушаться и вызывать срыв компенсации гемостатической функции крови (гестоз тяжелой степени, ПОНРП). В практической работе акушерской клиники непосредственными условиями реализации кровотечения при коагулопатии любого генеза может явиться раневая поверхность после хирургического вмешательства, родов или аборта [16]. Причиной коагулопатии может быть потребление компонентов свертывания крови в результате: ДВС-синдрома; генетического дефекта одного или нескольких факторов свертывания крови; тромбоцитопатии; ингибиторных форм дефицита факторов свертывания крови.

Таким образом, при диагностике факторов риска акушерских кровотечений чрезвычайно важно уделять внимание неакушерским причинам.

Следует подчеркнуть, что манифестные, явно выраженные наследственные дефекты, которые клинически проявляются и вне беременности, не так опасны, как скрытые формы.

Изменения в системе гемостаза во время беременности

Хорошо известно, что изменения в системе гемостаза во время беременности включают в себя активацию прокоагулянтных механизмов, увеличение факторов свертывания, развитие резистентности к активированному протеину С, снижение активности протеина С и активности ингибитора тканевого фактора. В третьем триместре беременности происходит увеличение объема плазмы матери на 4%, содержания эритроцитов на 24%, ОЦК – до 6-7 л. Наблюдается повышение уровней фибриногена, факторов свертывания крови VII, VIII, X, фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена PAI-1. Наблюдается снижение уровня протеина S, снижение фибринолитической активности [6], в то время как у пациентов с преэклампсией увеличение объема плазмы происходит на 9% меньше, чем при нормальной беременности.

Эволюционная роль этих изменений – предотвращение чрезмерной кровопотери в родах. Дезадаптация этих механизмов предрасполагает к геморрагическим осложнениям.

Анафилактикоидный синдром беременности (эмболия околоплодными водами), ДВС-синдром

Кровотечения у пациенток с эмболией околоплодными водами – классическая коагулопатия вследствие ДВС-синдрома. В то же время новые патогенетические механизмы этого синдрома были рассмотрены в ассоциации с анафилактикоидными реакциями, сходными с другими синдромами, такими как острая анафилаксия и сепсис. Для лучшего понимания патогенетических механизмов эмболии околоплодными водами мы полагаем, что наиболее приемлемым термином для обозначения этого осложнения является анафилактикоидный синдром беременности [3].

Септический шок, анафилактический шок, также как и эмболия околоплодными водами, возникают вследствие попадания инородных тел (органические продукты, IgE, эндотоксины при сепсисе, простагландины, эйкозаноиды, провоспалительные цитокины, комплекс фетальных антигенов, различные ферменты, гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты, тканевой фактор, тромбин) в материнский кровоток. Это приводит к экспрессии эндогенных медиаторов, в особенности эндотелина-1 (вазо- и бронхоконстриктора), лейкотриенов и дегрануляции тучных клеток. Кроме того, амниотическая жидкость сама по себе обладает высокой прокоагулянтной активностью из-за тромбопластиновой активности и прямой активации фактора X посредством цистеиновых протеаз. Эти процессы приводят к изменениям, включая гемодинамические нарушения, синдрому системного воспалительного ответа и ДВС-синдрому.

Патофизиология ССВО включает в себя:

- высвобождение цитокинов и факторов ИЛ-2, 6, 8, ФНО альфа и др.;
- дисфункцию эндотелия;

- экспрессию селектинов E и P за счет активации тромбоза и фибринолиза;
- повышение уровня PAI-1;
- повышение уровня фактора фон Виллебранда;
- повышение уровня тромбомодулина;
- повышение уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA);
- повышение уровней F1+2, ТАТ-комплексов и Д-димера.

Диагностика ССВО

Клинические критерии (для постановки диагноза необходимо наличие двух и более критериев):

- температура тела более 38° С или менее 36° С;
- тахикардия (ЧСС более 90 в мин.);
- тахипное (ЧД более 20, рСО₂ менее 32 мм Hg);
- уровень тромбоцитов крови более 12 или менее 4.

Ассоциированные состояния:

- системный сепсис;
- геморрагический шок;
- массивная трансфузия;
- аппарат искусственного кровообращения;
- хирургическое вмешательство;
- травма и др.

ДВС-синдром, который развивается при эмболии околоплодными водами, отслойке плаценты, инфекциях, преэклампсии, HELLP-синдроме, играет важнейшую роль в патогенезе акушерских кровотечений. Послеродовое кровотечение любой этиологии, приводящее к геморрагическому шоку, может стать триггером ДВС-синдрома. Системная гипоперфузия, ацидоз и гипоксия вызывают системное высвобождение цитокинов, которые активируют коагуляционный каскад и ингибируют антикоагулянтную и фибринолитическую системы. Провоспалительные цитокины инициируют развитие ССВО, который, в свою очередь, продолжает стимулировать ДВС, что в дальнейшем приводит к синдрому полиорганной недостаточности (см. табл. 1).

Патологическое состояние	Механизм
ПОНРП ЗОВ Задержка мертвого плода в матке	Высвобождение тромбопластина и активация внешнего пути свертывания (фактор VII)
Массивная трансфузия	Гемодилуционная коагулопатия
Преэклампсия	Диффузные повреждения эндотелия
Сепсис	Высвобождение цитокинов, эндотоксинов
Жировая дистрофия печени при беременности	Печеночная дисфункция

Таблица 1. Механизмы ДВС-синдрома в акушерстве.

Тромботическая стадия ДВС характеризуется полиорганной недостаточностью, обусловленной системным отложением фибриновых депозитов в микроциркуляторном русле, что приводит к гипоксемии, острой

дыхательной недостаточности, сердечно-сосудистой недостаточности, почечной недостаточности, гипоксической энцефалопатии. Генерализованные микрососудистые тромбозы с повышенным потреблением факторов и образованием продуктов деградации фибриногена способствуют переходу ДВС в геморрагическую фазу, сопровождающуюся тяжелым кровотечением. Когда причиной послеродового кровотечения становится этиологический фактор, ассоциированный с ДВС, или когда острый геморрагический шок приводит к ДВС, профузное кровотечение сопровождается диффузными, системными кровотечениями из раны после кесарева сечения, из области постановки внутривенных катетеров, мочевого, желудочно-кишечного, дыхательного тракта, кожи.

Основными мерами предотвращения развития ДВС являются ранняя диагностика и устранение причины, лежащей в основе синдрома, а также в эффективном восполнении ОЦК при ПРК, поддержании гемодинамического баланса [1].

Генетические дефекты, предрасполагающие к геморрагиям, опасны не только в связи с их наличием, но и тем, что у женщин в родах может развиваться острый ДВС, который без этих дефектов носит хронический характер. Переход хронической (компенсированной) формы ДВС в подострую и острую формы может иметь место в процессе родового акта или кесарева сечения у пациенток с тяжелыми формами гестоза (преэклампсия, эклампсия) [2,3]. Тем не менее, ранняя диагностика ДВС-синдрома и оценка степени тяжести являются очень важными. Одним из оценочных маркеров ДВС-синдрома является Д-димер. Повышение уровня Д-димера в сочетании с удлинением времени свертывания, АЧТВ, протромбинового времени указывают на декомпенсированную форму ДВС-синдрома и повышают риск кровотечения. Повышение Д-димера представляет собой не только своего рода следствие гемостазиологических изменений, но и является фактором, напрямую нарушающим коагуляционный процесс. Так, было продемонстрировано, что Д-димер ингибирует функцию тромбоцитов, активность тромбина, полимеризацию фибрина, контрактильную активность миометрия, таким образом непосредственно участвуя в патогенезе массивных акушерских кровотечений и полиорганной недостаточности. Парадоксальные гипотонические кровотечения – процесс, вторичный по отношению к ДВС-ассоциированной коагулопатии [12].

Клинический пример. Пациентка А., 26 лет, была доставлена бригадой скорой помощи с маточным кровотечением и подозрением на ПОНРП в 37 нед. беременности. ПОНРП была подтверждена при УЗ-исследовании. У пациентки имело место снижение АД до 80/40 мм рт. ст., нарушение сознания. Была проведена экстренная операция кесарева сечения. Живой ребенок родился в состоянии асфиксии. Оценка по шкале Апгар – 3-4 балла. Кровопотеря составила около 2,5 л. Проведены трансфузия свеже-

замороженной плазмы и гемотрансфузия. На 2-е сутки после операции у пациентки развился ишемический инсульт и через 3 дня пациентка умерла. У данной больной была обнаружена мультигенная тромбофилия – мутация фактора V Лейден в сочетании с мутацией протромбина (гетерозиготные формы). Таким образом, тромбофилия была главным фактором риска массивного акушерского кровотечения (вследствие ПОНРП и ДВС-синдрома) и в то же время – фактором, способствующим развитию фатальных тромботических осложнений, ассоциированных с инсультом, тромбофилией и артериальным или венозным тромбозами.

Скрытые формы геморрагических дефектов

Другой причиной массивных акушерских кровотечений могут быть скрытые геморрагические дефекты: генетические и приобретенные тромбоцитопении, тромбоцитопатии, дефицит коагуляционных факторов, ингибиторные формы геморрагических диатезов, в основе которых лежат патология сосудистой стенки, нарушения различных звеньев системы гемостаза (дефекты тромбоцитарного звена – тромбоцитопении, тромбоцитопатии, дефекты прокоагулянтов – коагулопатии, нарушение фибринолиза, а также тромбофилические состояния) нередко встречаются в клинической практике, однако им часто не придают особого значения. Тем не менее, роль этих состояний в развитии кровотечений, васкулитов и тромбозов мелких сосудов, а также в качестве предрасполагающего фона для возникновения ДВС-синдрома, велика.

Так, при врожденной геморрагической телеангиоэктазии (болезнь Рендю-Ослера-Вебера), которая часто ассоциирована с другими нарушениями системы гемостаза (дисфункция тромбоцитов, дефекты фибринолиза), в 50% случаев развивается ДВС-синдром, что часто бывает недооцененным. ДВС при врожденной геморрагической телеангиоэктазии может протекать в фульминантной форме с выраженным геморрагическим компонентом.

Следует подчеркнуть, что клиницисты обязательно должны иметь представление и о приобретенных геморрагических диатезах, обусловленных иммунными поражениями сосудистой стенки и тромбоцитов, токсико-инфекционными поражениями кровеносных сосудов, заболеваниями печени, воздействием лекарственных средств и др. У пациентов с легким и спонтанным образованием кровоподтеков, петехиями, пурпурой, особенно возникающих в связи с воздействием каких-либо факторов (медикаменты, инфекции и т.д.), следует заподозрить приобретенные васкулопатии, на фоне которых часто развивается ДВС. При кровотечениях, ассоциированных с нарушениями функций тромбоцитов, в процесс преимущественно вовлекаются кожа и слизистая оболочка, кровоизлияния в мышечной оболочке встречаются реже. Кровоизлияния в коже отличаются различными размерами – петехии, пурпура, экхимозы, гематомы. В постановке

диагноза также важна локализация кровоизлияний и место кровотечения. Так, возникновение кровотечения после экстракции зуба, тонзилэктомии и других хирургических вмешательств должно навести на мысль о наличии дисфункции тромбоцитов.

Врожденные коагулопатические состояния – несомненные факторы риска послеродовых кровотечений. Нарушения функциональных уровней компонентов системы свертывания и фибринолитической системы предрасполагают к развитию кровотечения. В норме активация внутреннего пути свертывания крови, вовлекающая факторы VIII и IX, приводит к активации свертывания. Стимуляция внешнего пути свертывания фактором VII также приводит к запуску коагуляционного каскада. Нарушение функционирования любого из факторов нарушает физиологический процесс свертывания крови и обеспечение нормального гемостаза становится невозможным. Гиперфункция фибринолитической системы приводит к быстрой деградации сгустка. Баланс между тромботическими и геморрагическими проявлениями очень легко нарушается.

Когда локальные повреждения возникают в сосудах матки у пациенток с нарушениями системы свертывания, значительная кровопотеря развивается именно на фоне предшествующих нарушений в системе гемостаза. У таких пациенток в анамнезе могут быть легкие образования синяков, кровотечения из десен, эпистаксис, сильные кровотечения после травмы, послеоперационные кровотечения, менометроррагии. Первичные нарушения гемостаза, предрасполагающие к возникновению ПРК, представлены в таблице 2.

Когда известен диагноз первичного геморрагического диатеза, возникает вопрос о выработке необходимой стратегии лечения. У многих пациенток с болезнью Виллебранда, тромбоцитопенией или тромбоцитопатией нет в анамнезе геморрагических

проявлений, у таких пациенток имеет место наибольший риск развития послеродовых кровотечений [13,14].

Если же диагноз той или иной формы геморрагического диатеза подтвержден, необходимо терапевтически снизить риск возможного развития акушерского кровотечения. Если же кровотечение все же произошло, терапия должна быть направлена на коррекцию первичного дефекта гемостаза, а также на борьбу с кровопотерей, гипотензией и послеродовой анемией. Наиболее эффективные стратегии терапии врожденных и приобретенных геморрагических диатезов представлены ниже (см. табл. 3).

Профилактика послеродового кровотечения

Дородовая подготовка. Обнаружение клинических и акушерских факторов риска развития ПРК – основной шаг в предотвращении его возникновения. Пренатальная оценка должна включать в себя тщательный сбор анамнеза, полное физикальное обследование и лабораторный скрининг. Необходимые лабораторные тесты включают в себя определение содержания основных элементов крови, протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени. Следует обращать особое внимание на семейный анамнез: возникновение синяков, кровотечения при минимальных повреждениях, хирургических вмешательствах, беременности и во время родов. Пациентки с метрометроррагиями в анамнезе должны быть тщательно обследованы, так как в 17% случаев у них возможно наличие геморрагического диатеза. Необходимо тщательное исследование функций тромбоцитов. На основании результатов данных скрининговых исследований можно предположить наличие у пациентки геморрагического диатеза, который может проявиться при родоразрешении, усугубив

Недостаточность/дефект	Протромбиновое время	АЧТВ	Время кровотечения	Тромбоциты
Недостаточность фибриногена	↑	↑	Н	Н
Недостаточность FII	↑	↑	Н	Н
Недостаточность FV	↑	↑	Н	Н
Недостаточность FVII	↑		Н	Н
Недостаточность FVIII/ингибиторы	Н	↑	Н	Н
Недостаточность FIX	Н	↑	Н	Н
Недостаточность FX	↑	↑	Н	Н
Недостаточность FXI	Н	↑	Н	Н
Недостаточность FXIII	Н		Н	Н
Недостаточность прекалликреина	Н	↑	Н	Н
Болезнь фон Виллебранда	Н	↑	↑	Н
Недостаточность альфа-2-антиплазмина	Н	Н	Н	Н
Недостаточность альфа-2-макроглобулина	Н	Н	Н	Н
Дефекты тромбоцитов				
Тромбоцитопения	Н	Н	↑	↓
Тромбоцитопатия	Н	Н	↑	Н
ДВС	↑	↑	↑	↓

Таблица 2. Лабораторные параметры в диагностике геморрагических диатезов (АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время).

Геморрагический диатез	Гемостаз	Лечение
Дефекты фибриногена	Уровень фибриногена – более 60 до 100 мг/дл	Инфузия криопреципитата
Дефекты фактора II	Повышение уровня F II до 50% от нормы	Концентрат протромбинового комплекса или свежемороженная плазма
Дефекты фактора V	Уровень F V – более 30%	Концентрат протромбинового комплекса или свежемороженная плазма
Дефекты фактора VII	Уровень F VII – 30% от нормы	F VII, концентрат протромбинового комплекса или свежемороженная плазма
Дефекты фактора VIII: С-дефекты	Повышение уровня F VIII: С – до 50% или 80-100% (тяжелое и острое кровотечение)	Инфузия F VII наиболее эффективна; при незначительном кровотечении – постельный режим, десмопрессин
Дефекты фактора IX	Уровень F IX – 100% от нормы	Заместительная терапия фактором IX из концентрата протромбинового комплекса или свежемороженной плазмы; может потребоваться хирургическое вмешательство
Дефекты фактора X	Уровень F X – от 15 до 20% от нормы или 50% непосредственно перед родами	Фактор X из свежемороженной плазмы
Дефекты фактора XI	Уровень F XI – до 70% от нормы	Свежемороженная плазма, концентрат фактора XI и/или антифибринолитики
Недостаточность прекалликреина	-	Нет необходимости
Дефект кининогена	-	Нет необходимости
Альфа-2-антиплазмин	-	Эпсилон-альфа-аминокапроновая кислота или транексамовая кислота
Фактор XIII	Уровень F XIII – 2-3% от нормы	Инфузия свежемороженной плазмы или криопреципитата
Болезнь Виллебранда	Повышение фактора фон Виллебранда и фактора VIII до нормальных значений	Десмопрессин, криопреципитат, препарат фактора фон Виллебранда (Humate-P)
Дефекты тромбоцитов	Значения тромбоцитов – 50000	Трансфузия тромбоцитарной массы, глюкокортикостероиды, внутривенно-IgG, спленэктомия (при тромбоцитопенической пурпуре).

Таблица 3. Лечение геморрагических диатезов во время беременности и в послеродовом периоде.

геморрагические проявления и вызвав развитие массивного акушерского кровотечения.

Пренатальный лабораторный скрининг включает в себя следующие лабораторные тесты: общий анализ крови; протромбиновое время (РТ); активированное частичное тромбопластиновое время (РТТ); время кровотечения. Скрининговые тесты для дифференциальной диагностики геморрагических диатезов представлены в таблице 4.

Мезенхимальные дисплазии

Большую группу больных с высоким риском геморрагических нарушений составляют больные с мезенхимальными дисплазиями (синдромами

Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера). Основная причина кровотечений у таких больных связана с врожденным дефектом соединительно-тканного компонента стенки сосудов различного калибра. Особенно высока вероятность развития таких осложнений во время беременности и в родах в связи с гемодинамическими (увеличение ОЦК и сердечного выброса) и гормональными (воздействие эстрогенов и прогестерона) эффектами на стенки патологически измененных сосудов. Воздействия на стенку сосудов могут приводить к их дилатации, расслоению, разрывам, увеличению в размерах или формированию новых патологических сосудистых анастомозов (мальформаций) [2].

Лабораторный тест	Сосудистая патология	Функция тромбоцитов	Количество тромбоцитов	Белки крови (факторы свертывания)
Количество тромбоцитов	Норма	Норма	Не соответствует норме	Норма
Время кровотечения	Не соответствует норме	Не соответствует норме	Не соответствует норме	Норма*
Протромбиновое время	Норма	Норма	Норма	Не соответствует норме или норма**
Частичное тромбопластиновое время	Норма	Норма	Норма	Не соответствует норме или норма**

Таблица 4. Скрининговые тесты для дифференциальной диагностики геморрагических диатезов.

*Исключение Синдрома Виллебранда.

**Протромбиновое время или АЧТВ будет удлинено в зависимости от вовлеченных факторов.

Другой причиной геморрагических осложнений у больных с мезенхимальными дисплазиями является приобретенный синдром Виллебранда, который, по нашим данным, имеет место у 62,5% таких пациентов [14].

Синдром Марфана представляет собой аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, связанное с мутацией в гене фибриллина – одного из основных эластических компонентов соединительной ткани. При этом нарушается синтез микрофибриллярных волокон в стенках сосудов, клапанах сердца, связках, суставах, твердой мозговой оболочке, костях и других органах. При ведении беременных с синдромом Марфана следует учитывать два основных обстоятельства: беременные с синдромом Марфана имеют высокий риск развития летальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (разрыва аорты и расслоения аневризмы аорты), заболевание наследуется у детей в 50% случаев.

Синдром Элерса-Данло представляет собой гетерогенную группу заболеваний соединительной ткани, характеризующихся гиперэластичностью кожи, гипермобильностью суставов и некоторыми другими симптомами. Наибольшее значение в практике акушера-гинеколога имеет сосудистый тип синдрома Элерса-Данло, так как именно он сопровождается различными акушерскими и общемедицинскими проблемами, часто угрожающими жизни. При этом заболевании имеется дефект III типа коллагена, являющегося важнейшим компонентом сосудистой стенки и стенок ЖКТ. Основным методом диагностики сосудистого подтипа синдрома Элерса-Данло является молекулярный анализ – определение мутации в гене, кодирующем III тип коллагена (COL3A1), расположенном в длинном плече 2-й хромосомы (2q24.3-q31). В связи с аутосомно-доминантным типом наследования риск передачи сосудистого типа синдрома Элерса-Данло плоду при наличии заболевания у одного из родителей составляет 50%, поэтому на этапе планирования беременности необходимо генетическое консультирование.

Синдром Рендю-Вебера-Ослера (врожденная геморрагическая телеангиоэктазия) представляет собой группу аутосомно-доминантных заболеваний. Выделяют две формы синдрома в зависимости от мутации в гене эндолгина (9-я хромосома) или ALK-1 (12-я хромосома). Эти гены отвечают за синтез рецепторов к трансформирующему фактору роста бета (ТФР-бета) и активину на эндотелии сосудов. При недостатке или изменении структуры этих рецепторов происходит нарушение формирования эластического и гладкомышечного компонентов сосудистой стенки.

Мы имеем один из крупнейших в мире опытов по ведению беременных с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера. Нами обследовано 56 беременных с мезенхимальными дисплазиями, включая стертые формы заболеваний, в возрасте от 18 до 36 лет за период

с 1992 по 2005 г. Проведен ретроспективный анализ и проспективное исследование, в которых были использованы клинические и лабораторно-инструментальные методы, включая развернутое гемостазиологическое исследование. Диагноз того или иного синдрома устанавливался в соответствии с существующими диагностическими критериями; также проводилась молекулярная диагностика заболеваний.

У 100% больных с мезенхимальными дисплазиями во время беременности отмечалось прогрессирование ранее имевшихся или появление новых геморрагических проявлений. У беременных с синдромом Марфана основными были осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение степени пролапса митрального клапана (78% беременных с синдромом Марфана), формирование или прогрессирование недостаточности митрального клапана (56,5%), дилатация левых отделов сердца (43,8%), развитие и прогрессирование аортальной недостаточности (43,8%), гипертрофия левого желудочка (4,3%). Артериовенозные мальформации в легких обнаружены у 45,5% беременных с синдромом Рендю-Ослера. У беременных с мезенхимальными дисплазиями обнаружены следующие акушерские осложнения: угроза прерывания беременности – в 57,1% случаев, ранний токсикоз – в 26,8%, истмико-цервикальная недостаточность, потребовавшая наложения швов на шейку матки – в 16,1%, гестоз – в 46,4%, гестационный пиелонефрит – в 16,1%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – в 23,2%, преждевременное излитие околоплодных вод – в 46,4%. Отмечена высокая частота развития фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной задержки развития плода (у 78,6 и 57,4% беременных).

У большинства пациенток обнаружены нарушения в системе гемостаза: у 62,5% снижение функции тромбоцитов и приобретенный синдром Виллебранда, тромбоцитопения – у 30,4%, повышение маркеров тромбофилии – у 69,6%. При обнаружении маркеров тромбофилии использовались профилактические дозы НМГ. Для коррекции геморрагических осложнений использовались свежезамороженная плазма (в пред-, интра- и послеоперационном периодах), а также транексамовая кислота (местно и внутривенно интраоперационно). Это позволило во всех случаях избежать тяжелых геморрагических осложнений.

В ретроспективной группе отмечен один случай материнской смертности – 18-летняя пациентка с синдромом Марфана погибла через 1,5 мес. после родов от разрыва аорты.

94,6% беременных с мезенхимальными дисплазиями родоразрешены путем операции кесарево сечение. У 67,3% из них во время операции кесарево сечение отмечалась повышенная кровоточивость из сосудов мелкого и среднего калибра. Во всех случаях периоперационно проводился мониторинг системы гемостаза. Для коррекции геморрагических осложне-

ний использовались свежемороженая плазма (в пред-, интра- и послеоперационном периодах), а также транексамовая кислота (местно и внутривенно интраоперационно). Это позволило во всех случаях избежать тяжелых геморрагических осложнений. При родоразрешении через естественные родовые пути отмечались глубокие разрывы мягких тканей промежности и массивные кровотечения.

Обнаружена высокая частота перинатальной патологии у новорожденных от матерей мезенхимальными дисплазиями: в 33,3% родились недоношенные дети, в 57,4% – в состоянии гипотрофии, в 29,6% – в состоянии асфиксии, в 31,5% – с аномалиями развития.

Таким образом, беременные с мезенхимальными дисплазиями представляют собой группу крайне высокого риска по возникновению акушерских и геморрагических осложнений и требуют комплексного мультидисциплинарного подхода. В связи с высокой частотой обнаружения дефектов в системе гемостаза таким пациенткам необходимо развернутое гемостазиологическое исследование в динамике и дифференцированная терапия в зависимости от типа нарушения. Ввиду высокого риска угрожающих жизни осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути таким пациенткам показано родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Учитывая высокую частоту перинатальной патологии, а также риск наследования заболевания ребенком, у пациенток с мезенхимальными дисплазиями рекомендуется тщательное динамическое наблюдение за плодом и новорожденным для своевременного выявления и коррекции нарушений.

Заболевания печени

Заболевания печени – еще одна причина массивных послеродовых кровотечений. Гепатиты, циррозы, портальная гипертензия вследствие врожденных дефектов гепатолиенальных сосудов, спланхические тромбозы, острая жировая дистрофия печени – одни из причин коагулопатии, а также тромботических осложнений, так как факторы свертывания и естественные антикоагулянты синтезируются в печени. Поэтому пациенты с заболеваниями печени (гепатиты,

циррозы) представляют группу высокого риска развития геморрагических и тромботических осложнений. Одним из предикторов развития кровотечения у пациентов с заболеваниями печени является удлинение протромбинового времени [16].

К сожалению, большинство акушеров считают основной причиной акушерских кровотечений гипотонию матки [10,11]. Мы же придерживаемся мнения, что эта причина может служить основной только в случаях кровотечений средней степени тяжести, которые могут быть легко остановлены и не являются причиной геморрагического шока и летального исхода. Жизнеугрожающие состояния возникают вследствие кровотечений, которые первично являются коагулопатическими, и их лечение, как правило, бывает сложным [3,8]. Но в случае выявленной первичной коагулопатии профилактика массивного акушерского кровотечения может быть осуществлена до родов или кесарева сечения.

С нашей точки зрения, основной стратегией и принципом в подходах к терапии акушерских кровотечений должно стать осознание того, что механической остановки кровотечения недостаточно.

Профилактика массивных акушерских кровотечений должна включать оценку групп риска.

В связи с этим крайне важной представляется оценка следующих факторов:

- геморрагический анамнез, включая личный и семейный анамнез, указывающий на наличие меноррагий, носовых и десневых кровотечений, легкого образования синяков, петехиальных кровотечений, акушерских кровотечений;
- отягощенный анамнез, указывающий на наличие артериальных и венозных тромбозов, ПОНРП, презклампсии – с целью выявления возможных дефектов тромбофилической направленности;
- своевременная диагностика заболеваний печени (в частности, гепатитов);
- оценка всех принимаемых медикаментов, которые могут повлиять на систему свертывания (антикоагулянты, антиагреганты, анестетики, транквилизаторы и т.д.);
- наличие в анамнезе гемотрансфузий (особенно у пациентов с врожденными геморрагическими

Определение проблемы	Атония матки, приращение плаценты, отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, РРН, сепсис, травма половых органов		
Немедленное проведение реанимационных мероприятий	Поддержание ОЦК и восстановление оксигенации тканей	Кристаллоиды, эритроцитарная масса	
Кровезамещающие жидкости	Исследование системы гемостаза: тромбоциты, протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген	Обеспечение гемостаза	Свежемороженая плазма, криопреципитат, тромбоцитарная масса
Специальное клиническое вмешательство	Утеротоники, тампонада	Шов Линча	Лигирование или эмболизация маточных артерий, рекомбинантный фактор VII, гистерэктомия

Таблица 5. Цели лечения послеродового кровотечения.

диатезами) для исключения ингибиторных форм кровотечений.

У пациентов с тромбофилией и АФС ранняя антикоагулянтная профилактика с НМГ предотвращает развитие массивных акушерских кровотечений, ассоциированных с ПОНРП, декомпенсированным ДВС-синдромом, тяжелой преэклампсией.

Пациенты с заболеваниями печени, врожденными и приобретенными геморрагическими диатезами должны получать заместительную терапию факторами свертывания, препаратами свежемороженой плазмы во втором периоде родов и в раннем послеродовом периоде [5,10]. Более эффективным является лечение концентратами факторов свертывания в сочетании с естественными антикоагулянтами.

Цели лечения послеродового кровотечения представлены в таблице 5 [10].

Послеродовые кровотечения остаются важной причиной материнской смертности в развитых и особенно в развивающихся странах [18]. Для поддержания адекватного уровня настороженности и бдительности клиницистам необходимо уделять особое внимание знаниям о физиологических изменениях во время беременности, которые могут стать предрасполагающими факторами быстрого развития тяжелого кровотечения и ДВС [6]. Следует помнить, что отличительной особенностью массивных акушерских кровотечений является превалирование синдрома ДВС. ДВС-синдром развивается при ПОНРП, тяжелом гестозе – состояниях, которые

обусловлены наличием скрытой (или манифестной) тромбофилии [10]. Ранняя диагностика скрытой тромбофилии (генетической и/или приобретенной) и своевременная антикоагулянтная профилактика во время беременности позволяет предотвратить геморрагический синдром и снизить материнскую заболеваемость и смертность от массивных акушерских кровотечений.

Хотя рутинные исследования в антенатальном периоде могут способствовать выделению пациенток, относящихся к группе риска возникновения тяжелого послеродового кровотечения, у значительного числа женщин могут иметь место осложнения во время родов, которые также вызывают кровотечения. Своевременное выявление и лечение женщин с тяжелым акушерским кровотечением является основным в предотвращении заболеваемости и смертности. Помимо хирургического гемостаза, заместительная терапия компонентами плазмы для коррекции коагулопатии и эритроцитарная масса для поддержания нормальной оксигенации тканей являются неоспоримо важными, основными методами лечения. Применение рекомбинантного фактора VIIa – потенциально полезное дополнение к лечению массивного, жизнеугрожающего акушерского кровотечения [5].

Успех терапии находится в прямой зависимости от понимания патогенеза процессов, происходящих в организме беременной женщины, в особенности это касается акушерских кровотечений, в основе которых лежат коагулопатические нарушения.

Литература:

1. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов Н.И. Неотложные состояния в акушерстве. М. 2011; 784 с.
2. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей / Под ред. А.Д. Макацария. М. 2011; 1056 с.
3. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. Серов В.Н., А.Д. Макацария. М. 1987; 288 с.
4. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000; 14: 1-18.
5. Bouwmeester F.W., Jonkhoff A.R., Verheijen R.H., van Geijn H.P. Successful treatment of life-threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 1174-6.
6. Conklin K., Backus A. Physiological changes of pregnancy. In: Chestnut D.H., ed. *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*, 2nd Edn. St Louis: Mosby. 1999; 17-42.
7. El-Rafaey H., Rodeck C. Post-partum hemorrhage: definitions, medical and surgical management. A time for change. *Br. Med. Bull.* 2003; 67: 205-17.
8. James A.H., McLintock C., Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail. *Am. J. Hematol.* 2012; 87 (1): 16.
9. Joint statement of International Confederation of Midwives and International Federation of Gynecology and Obstetrics. Management of the third stage of labour to prevent postpartum hemorrhage. 2003. <http://www.figo.org/content/PDF/PPHJointStatement.pdf>
10. Kadir R.A., Kingman C.E., Chi C. et al. Is primary postpartum haemorrhage a good predictor of inherited bleeding disorders? *Haemophilia.* 2007; 13: 178.
11. McCormick M.L., Sanghvi H.C.G., Kinzie B., McIntosh N. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2002; 77: 267-275.
12. Mousa H.A., Alfirevic Z. *The Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software. Treatment for primary postpartum hemorrhage (Cochrane review). 2003.
13. Myers B., Pavord S., Kean L. et al. Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. *BJOG.* 2007; 114: 643.
14. Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H. et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008; 14: 171.
15. Prata N., Gerds C. Measurement of postpartum blood loss. *BMJ.* 2010; 340: 555.
16. Rizvi F., Mackey R., Barrett T., McKenna P., Geary M. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 111: 495-8.
17. Thorsteinnsson V.T., Kempers R.D. Delayed postpartum bleeding. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1970; 107: 565.
18. Tsu V.D., Langer A., Aldrich T. Postpartum hemorrhage in developing countries: is the public health community using the right tools? *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004; 85 (1): 42-51.

References:

- Serov V.N., Sukhikh G.T., Baranov N.I. Emergency conditions in obstetrics [Neotlozhnye sostoyaniya v akusherstve]. Moscow. 2011; 784 s.
- Thrombohemorrhagic complications in obstetric practice: A Guide for Physicians / Ed. AD Makatsaria [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoi praktike: Rukovodstvo dlya vrachei / Pod red. A.D. Makatsariya]. Moscow. 2011; 1056 s.
- Thrombotic and hemorrhagic complications in obstetrics. VN Serov, AD Makatsaria [Tromboticheskie i gemorragicheskie oslozhneniya v akusherstve. Serov V.N., A.D. Makatsariya]. Moscow. 1987; 288 s.
- Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2000; 14: 1-18.
- Bouwmeester F.W., Jonkhoff A.R., Verheijen R.H., van Geijn H.P. Successful treatment of life-threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII. *Obstet. Gynecol.* 2003; 101: 1174-6.
- Conklin K., Backus A. Physiological changes of pregnancy. In: Chestnut D.H., ed. *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice*, 2nd Edn. St Louis: Mosby. 1999; 17-42.
- El-Rafaey H., Rodeck C. Post-partum hemorrhage: definitions, medical and surgical management. A time for change. *Br. Med. Bull.* 2003; 67: 205-17.
- James A.H., McLintock C., Lockhart E. Postpartum hemorrhage: when uterotonics and sutures fail. *Am. J. Hematol.* 2012; 87 (1): 16.
- Joint statement of International Confederation of Midwives and International Federation of Gynecology and Obstetrics. Management of the third stage of labour to prevent postpartum hemorrhage. 2003. <http://www.figo.org/content/PDF/PPHJointStatement.pdf>
- Kadir R.A., Kingman C.E., Chi C. et al. Is primary postpartum haemorrhage a good predictor of inherited bleeding disorders? *Haemophilia.* 2007; 13: 178.
- McCormick M.L., Sanghvi H.C.G., Kinzie B., McIntosh N. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2002; 77: 267-275.
- Mousa H.A., Alfirevic Z. The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software. Treatment for primary postpartum hemorrhage (Cochrane review). 2003.
- Myers B., Pavord S., Kean L. et al. Pregnancy outcome in Factor XI deficiency: incidence of miscarriage, antenatal and postnatal haemorrhage in 33 women with Factor XI deficiency. *BJOG.* 2007; 114: 643.
- Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H. et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008; 14: 171.
- Prata N., Gerdts C. Measurement of postpartum blood loss. *BMJ.* 2010; 340: 555.
- Rizvi F., Mackey R., Barrett T., McKenna P., Geary M. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 111: 495-8.
- Thorsteinsson V.T., Kempers R.D. Delayed postpartum bleeding. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1970; 107: 565.
- Tsu V.D., Langer A., Aldrich T. Postpartum hemorrhage in developing countries: is the public health community using the right tools? *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004; 85 (1): 42-51.

HEMOSTASIS ABNORMALITIES AND MASSIVE OBSTETRIC BLEEDING

Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Mishenko A.L.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Abstract: in spite of existing standards of hemorrhages prophylaxis maternal death from massive obstetric bleeding remains the main cause of maternal mortality in developing countries and even occurs in developed countries. The main risk factors of obstetrical bleedings are well known: placental abruption, placenta previa, uterus hypotonia, uterine rupture, amniotic fluid embolism, preeclampsia. However, these are only the tip of the iceberg. What is really assumed as a basis of majority of massive obstetric hemorrhages? From our view genetic thrombophilia, APS and hyperhomocysteinemia may be the etiopathogenetic risk factors of placental abruption, pre-eclampsia and respectively can be the cause of not only thromboembolic but hemorrhagic complications as well.

Key words: massive obstetric bleeding, thrombophilia, systemic inflammatory response syndrome, DIC-syndrome.