

# КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У РОДИЛЬНИЦ ПРИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ НА ПРАКТИКЕ ВЫЕЗДНОЙ РЕАНИМАЦИОННО-ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БРИГАДЫ С ЛАБОРАТОРИЕЙ ГЕМОСТАЗА

## CORRECTION OF HOMEOSTASIS DISTURBANCE OF PUERPERANTS WITH OBSTETRICS BLEEDING IN THE PRACTICE OF RESUSCITATION TRANSFUSION CREW WITH HOMEOSTASIS LABORATORY

**A. Qubiddinov**  
**J. Saidov**  
**Z. Tagozhonov**  
**A. Odinaev**

*Summary.* The analysis was made through the observe of parturient women that has shown that supposed transfusion therapy in mass obstetrics bleeding with individual selection of blood components by defining the results of donation blood homeostasis depending on the characters of homeostasis's disorder of the recipient in order to correct factors of hemorrhage and recovery of loss of blood in obstetrics have a number of merits. This method of correction of disorder of homeostasis of donor fresh frozen plasma and blood components provide lowering of plasma and blood components volume, homeostatic effect by correction of disorder of homeostasis come faster than tradition transfusion therapy and normalizes earlier target parameters of homeostasis, reduces the time of infusion –transfusion therapy, facilitates reduction of complications improving the results of treatment of parturient women with acute loss of blood.

*Keywords:* obstetrics bleeding; homeostasis; donor blood; correction therapy; individual selection; transfusion.

**Кубиддинов Азмиддин Файзуллоевич**

Врач трансфузиолог, Государственное учреждение  
«Республиканский научный центр крови» Министерства  
здравоохранения и социальной защиты населения  
Республики Таджикистан  
azmidd.87@mail.ru

**Саидов Джурахон Сафолович**

Врач трансфузиолог, генеральный директор,  
Государственное учреждение «Республиканский  
научный центр крови» Министерства здравоохранения  
и социальной защиты населения Республики Таджикистан

**Тагожонов Зариф Фозилович**

К.м.н., врач анестезиолог — реаниматолог, 451  
военный госпиталь Минобороны России (г. Душанбе,  
Республика Таджикистан)

**Одинаев Азиз Абдусатторович**

К.м.н., врач трансфузиолог, Государственное  
учреждение «Республиканский научный центр крови»  
Министерства здравоохранения и социальной защиты  
населения Республики Таджикистан

*Аннотация.* Проведенные у родильниц исследования показали, что предлагаемая трансфузионная терапия при массивных акушерских кровопотерях с индивидуальным подбором компонентов крови с определением показателей гемостаза донорской крови в зависимости от характера нарушений гемостаза у реципиента для коррекции факторов свертывания и возмещения кровопотери в акушерстве имеет ряд достоинств. Этот способ коррекции нарушений гемостаза донорской свежемороженой плазмой и компонентами крови обеспечивает уменьшения объема переливаемой плазмы и компонентов крови, гемостатический эффект от коррекции нарушений гемостаза наступает быстрее, чем при традиционной трансфузионной терапии и раньше нормализуются целевые параметры гемостаза, сокращает время проведения инфузионно-трансфузионной терапии, способствует уменьшению числа осложнений, т.е. улучшает результаты лечения родильниц с острой кровопотерей.

*Ключевые слова:* акушерские кровотечения, гемостаз, донорская кровь, корригирующая терапия, индивидуальный подбор, трансфузия.

### Актуальность

**М**ассивное акушерское кровотечение остаётся одной из основных причин материнской смертности. Только 62–65% родов через естественные пути сопровождаются физиологической кровопотерей, до 1/3 пациенток теряют от 500 до 1000 мл крови

и у 3–8% рожениц объём кровопотери превышает 1,5% от массы тела и считается массивным [1]. Для акушерских кровотечений характерны внезапность наступления и высокий темп кровопотери. Это обстоятельство, особенно на фоне сниженных адаптивных возможностей организма роженицы при наличии сопутствующих заболеваний соматических заболеваний, приведет не только

к нарушению основных показателей центральной гемодинамики, но и серьезным сдвигам во всех звеньях системы гемостаза [2,3].

Многие исследователи [4,5,6] обращают внимание на то, что про- и антикоагулянтные параметры гемостаза доноров в зависимости от условий их проживания (равнина, средне- или высокогорье), генетической предрасположенности, количества случаев перенесенной кроводачи, возраста, тромбгеморрагических осложнений в анамнезе существенно различаются, что имеет важное практическое значение.

Знание факторов и сдвигов гемостаза, как физиологических приспособительных, так и патологических, обусловленных беременностью и родами, а так же массивным кровотечением при родах, позволить осуществлять индивидуальный подбор компонентов донорской крови для компонентной трансфузионной терапии с целью коррекции дефицита ОЦК и коагулологических нарушений, в зависимости от характера изменений параметров гемостаза у донора и родильниц при геморрагических осложнениях, тем самым повысить эффективность лечения.

Эти вопросы являются малоизученными и в современной клинической медицине имеется настойчивая потребность в изучении данной проблемы для восполнения этого пробела.

**Цель работы:** улучшение результатов лечения родильниц с массивной кровопотерей за счет индивидуального подбора гемопрепаратов с учетом показателей гемостаза донора и коагулопатий у родильниц.

### Материалы и методы исследования

Исследование включало в себя два этапа. Первый этап исследования заключался в изучении показателей гемостаза различных категорий доноров, распределение их по группам в зависимости от возраста и других факторов.

Анализируются результаты коагулологических тестов 200 доноров (100 мужчин и 100 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет, с массой тела более 55 кг, с частотой кроводачи 3–4 раза в год (от 5 до 20 донаций за весь период донорства). Забор донорской крови проводился по общепринятым стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Кровь у доноров на исследование гемостаза брали в стандартные гемостазиологические вакутейнеры из подкожной локтевой вены, смешивая ее в пробирке с цитратом Na (38% раствор лимонно-кислого натрия)

в соотношении 9:1. Исследованием были определены следующие показатели: количество эритроцитов, содержание гемоглобина, время свертывания крови (ВСК) по Ли-Уайту, частично активированное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, агрегация тромбоцитов (агрескрин), содержание фибриногена по Клауссу, антитромбина III и общего белка сыворотки.

В зависимости от возраста доноры были разделены на 4 группы- А, В, С, D. В группу А включены доноры (n=50) в возрасте от 18 до 34 лет, в группу В — (n=50) в возрасте от 35 до 45 лет, в группу С -(n=50) в возрасте от 46 до 59 лет, в группу D -(n=50) в возрасте от 60 до 65 лет.

Все медицинские процедуры, связанные с переработкой компонентов крови, проводились в соответствии с утвержденными медицинскими стандартами службы крови Республики Таджикистан «Стандарты качества в службе крови» протокол № 2 от 26.11.2010 года, также «Руководства по клиническому применению донорской крови и ее компонентов» от 2.11.2016 года (№ 837).

Второй этап исследования заключался в использовании компонентов крови при проведении трансфузионной терапии у родильниц при массивной кровопотере в акушерской практике на основании их индивидуального подбора с учетом показателей гемостаза компонентов донорской крови и показателей гемостаза у родильниц (реципиента).

Исследование проведено в родильных отделениях больниц г. Душанбе и районов республиканского подчинения. Всего обследовано 67 родильниц, из которых в исследуемую группу вошли 37 пациенток в возрасте от 19 до 44 лет, перенесших в родах массивную кровопотерю. Проводилась компонентная трансфузионная терапия индивидуального подбора среды с учетом показателей гемостаза донора и для коррекции нарушений гемостаза родильниц. Из всех обследованных контрольную группу составили 30 родильниц, перенесшие массивную кровопотерю, которым плазматрансфузия проводилась без учета показателей гемостаза донорской плазмы, т.е. без индивидуального подбора компонентов для трансфузионной терапии.

Массивную кровопотерю мы констатировали на основании концепции В. J. Huntetal (2015), согласно которой она проявляется учащением числа сердечных сокращений свыше 110 ударов в минуту и/или снижением систолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст.

Причинами кровотечения были:

- ◆ осложненные роды, потребовавшие выполнения кесарева сечения 17,9% (n=12);

Таблица 1. Изменения показателей гемостаза доноров (всего 100 человек) в зависимости от их возраста (M±m)

Показатели	группа А (n=50)	группа В(n=50)	группа С(n=50)	группа D(n=50)
Эритроциты, x10 <sup>12</sup> /л	4,45±0,04	4,47±0,04°	4,44±0,04°°	4,41±0,01°°°
Гемоглобин, г/л	134,1±1,12	137,1±1,32°	137±1,23°°	135±0,17°°°
ВСК по Ли-Уайту, сек	447±24	402±21°	315±19*°	232±18***
Агрегация тромбоцитов,%	90±2,13	94±2,13°	98,3±1,14**	101±0,2***
Фибриноген, г/л	2,22±0,05	2,28±0,05°	2,34±0,05°°	3,10±0,01***
Антитромбин III,%	109±2,0	102±2,0*	98±2,54**	91±0,07***
АЧТВ, сек	29,8±0,38	25,3±0,37*	25,3±0,37*°	24,7±0,07*°°
ПТИ,%	87±1,5	91±1,8°	95,1±1,9*°	99,7±2,1***°
Белок, г/л	74,5±1,07	73,5±1,07°	68,9±1,07**	67,5±0,19***

**Примечание:** где ° — p<0,05 разница статистически не достоверна и\* — p<0,05 разница достоверна между показателями предыдущих и последующих групп.

- ◆ подлежащие или преждевременная отслойка плаценты 20,9% (n=14);
- ◆ травмы родовых путей 20,9% (n=14);
- ◆ послеродовая гипотония и/или атония матки 40,3% (n=27).

Родильницы были разделены на две группы: 1-я 30 (44,8%) родильниц, которым кровопотерю возмещали традиционным способом, т.е. без индивидуального подбора компонентов крови и 2-я группа 37 (55,2%) родильниц, которым препараты для трансфузии подбирались, в зависимости от характера изменений параметров гемостаза у донора и реципиента. По основным семи признакам группы родильниц были репрезентативны: возраст, количество родов, причина и объем кровопотери, сопутствующая экстрагенитальная патология, объем и состав проведенной инфузионно-трансфузионной терапии. До возмещения кровопотери забиралась кровь у пациенток для исследования следующих параметров гемостаза: количество эритроцитов, содержание гемоглобина, ВСК по Ли-Уайту, АЧТВ, протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО), агрегация тромбоцитов, концентрация фибриногена, антитромбин III (АТ-III).

Все исследования проведены с соблюдением норм биомедицинской этики, получено письменное информированное согласие пациенток. Результаты

исследований подвергнуты статистической обработке с определением M±m, показателя статистической значимости различий (t) и достоверности различий (p) по Стьюденту.

### Результаты и их обсуждение

При проведении заместительной терапии анализируемым больным учитывали только объем переливаемой свежзамороженной плазмы (СЗП). Начинали возмещение кровопотери инфузионно с коллоидных и кристаллоидных плазмозаменителей. Трансфузия препаратов крови для коррекции нарушений гемостаза осуществлялась после получения результатов гемостазиологического исследования у родильниц. Эритроцит содержащие компоненты и концентрат тромбоцитов трансфузировали по показаниям при дефиците ОЦК или тромбоцитов в зависимости от их содержания в периферической крови. Донорская плазма является компонентом крови, содержащим факторы свертывания крови, физиологических антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы, то есть является средством восстановления нарушенного баланса про- и антикоагулянтных, а также фибринолитических резервов крови. Особыми качествами обладает свежзамороженная плазма, приготовленная в течении 6-часов после эксфузии крови путем отделения от форменных элементов методами центрифугирования и помещением в аппарат быстрой заморозки, обеспечивающим ее заморажива-

Таблица 2. Средняя потребность в СЗП на 1 родильницу в зависимости от причины кровотечения в контрольной и исследуемой группах

Причины кровопотери в осложненных родах	Количество СЗП на 1 пациентку (мл)	
	контрольная группа (n=30)	исследуемая группа (n=7)
Операция кесарево сечение	1456±140	934±109*
Травма родовых путей	1890±156	1325±118*
Предлежание или преждевременная отслойка плаценты	1972±162	1380±125*
Раннее послеродовое гипотоническое или атоническое кровотечение	2267±185	1558±152*

**Примечание:** где \* —  $p < 0,05$  и это статистическая достоверность различий между показателями исследуемой и контрольной групп.

Таблица 3. Разница средней потребности в СЗП на 1 родильницу для коррекции гемостаза при индивидуальном подборе

Объём кровопотери	Количество СЗП (мл) на 1 пациентку	
	контрольная группа (n=30)	исследуемая группа (n=37)
менее 900 мл	714±135	445±52*
от 900 до 1200 мл	954±374	560±95*
от 1200 до 2400 мл	1410±146	924±110*

**Примечание:** где \* —  $p < 0,05$  и это статистическая достоверность различий между показателями исследуемой и контрольной групп.

ние в течение одного часа в соответствии с действующими правилами и инструкциями ВОЗ.

Изменения показателей гемостаза у доноров в зависимости от их возраста и соответственно числа донаций крови представлены в таблице 1.

Как видно из представленной таблицы у доноров в зависимости от возраста и количество донаций с положенным интервалом, показатели красной крови (эритроциты, гемоглобин) достоверно не меняются ( $p < 0,05$ ), в то же время показатели системы гемостаза имеют существенные различия между группами ( $p < 0,05$ ), что доказывает целесообразность изучения проблемы для достижения поставленной цели и решения задач.

Исходя из результатов приведенных выше, из крови анализируемых доноров были получены следующие варианты свежемороженой плазмы:

1. Свежемороженая плазма с нормальным содержанием факторов свертывания крови (группы С и D);

2. Свежемороженая плазма с повышенным содержанием факторов свертывания крови (группа В);
3. Свежемороженая плазма с нормальным содержанием факторов свертывания крови и повышенным содержанием факторов противосвертывающей системы (группа А).

При анализе характера трансфузионной терапии у пациенток с индивидуальным подбором донорской плазмы для компонентной коррекции гемостаза установлено (таблица 2), что самая высокая потребность в СЗП наблюдалась у родильниц при родах, которых имели место ранее гипотоническое или атоническое кровотечение и у них средней показатель перелитой СЗП составил 1558±152 мл. Средняя потребность в СЗП при родах, осложненных кровотечением обусловленных травмами родовых путей и кровотечениями, обусловленными предлежанием плаценты или её преждевременной отслойки, практически одинаковы и составили в среднем 1325±118 мл и 1380±125 мл соответственно. Из всех причин кровотечений при оперативном родоразрешении

потребность в СЗП была минимальной и составила в среднем  $934 \pm 109$  мл.

При сравнении данных контрольной и исследуемой группы, которые получили трансфузию по индивидуальному подбору исходя из показателей нарушений гемостаза выявлено, что при всех видах причин массивной кровопотери потребности в СЗП у исследуемой группы были меньше чем у контрольной группы, так как эффект достигнут с меньшим объемом при индивидуальном подборе трансфузионных сред ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, основываясь на представленных данных, нами была предварительно рассчитано средняя потребность СЗП с индивидуальным подбором, на одну пациентку с кровопотерей, осложненных при родах.

Очевидно, что средний показатель потребности в СЗП с индивидуальным подбором соответствовал объёму кровопотери, сведения о средней потребности в СЗП на одну родильницу для коррекции гемостаза индивидуальным подбором компонентов приведены в таблице 3.

Показатели гемостаза у родильниц перенесших массивное кровопотере характеризовались гипокоагуляцией (BCK по Ли-Уайт — от 521 до 744 сек, АЧТВ — от 39 до 45 сек, МНО в пределе 1,25–1,7 и фибриноген от 1,11 до 1,77 г/л), что требовало применять донорскую плазму от доноров группы В.

Данный подход позволил у подавляющего большинства родильниц этой группы на фоне остановленного хирургическим путем кровотечения, добиться нормализации показателей гемостаза после проведения компонентной трансфузионной терапии наименьшей дозой трансфузионных сред для компонентной коррекции нарушений гемостаза у исследуемой группы по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

К тому же, за короткие сроки у 34 (91,9%) родильниц достигнуто восполнение ОЦК и улучшение показателей крови (гемоглобина и эритроцитов), стабилизация целевых показателей гемодинамики и диурез превысил 0,5 мл/мин.

Осложнения возникли у 3 (8,1%) родильниц исследуемой группы, у которых не удалось своевременно осуществить хирургический гемостаз, потребовало проведения длительной (свыше 6 часов) инфузионно-трансфузионной терапии. В том числе у 2 (5,4%) родильниц развился ДВС-синдром, о чем свидетельствовали результаты лабораторных исследований: продукты деградации фибриногена — 15–28 мкг/л, тромбоцитопения —  $40\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ , снижение фибриногена — 1,33–1,55

г/л, протромбинового времени — 20–25 секунд, АЧТВ — 50–60 сек., увеличение времени кровотечения, а также клинические проявления ДВС-синдрома (нарушения кровотока в микроциркуляторном русле различных органов, обуславливающих их дисфункцию, интенсивностью и распространенностью геморрагического синдрома).

Для лечения ДВС применялась терапия с учетом показателей коагулограммы, ЦВД и функции жизненно важных органов:

- ◆ свежезамороженная плазма 15–20 мл/кг массы тела,
- ◆ криопреципитат 1 доза на 10–15 кг массы тела,
- ◆ тромбоцитарная масса 1 доза на 10–15 кг массы тела,
- ◆ транексамовая кислота 15 мг/кг внутривенно.

Удалось купировать ДВС у одной родильницы, у которой наступило выздоровление. На фоне продолжающегося кровотечения у другой родильницы имело место неблагоприятный исход и летальность составил 2,7% из 37 (100%) родильниц в исследуемой группе.

У одной родильницы отмечались признаки острого почечного повреждения: концентрация креатинина в сыворотке крови — 195 мкмоль/л, снижение диуреза  $< 0,5$  мл/кг/час, (согласно критериям KDIGO Clinical Practice Guideline, 2012). С целью его устранения применялась следующая терапия: компонентная гемотерапия (отмытые эритроциты 400 мл, свежезамороженная плазма 400 мл, эритропоэтин 400 МЕ под контролем Нв, Антибиотикотерапия после определения флоры и чувствительности к антибиотикам. Поддерживались целевые показатели гемодинамики (120–140 мм рт.ст.), проводили контроль ЦВД и клинико-лабораторных, биохимических показателей крови и коагулограмма. Кишечный диализ — содовые клизмы 2% 2 литр, Трентал/Латрен в рамках инфузии). На 3-е сутки после остановки кровотечения явления почечного повреждения были устранены.

Всем 30 (100%) родильницам контрольной группы возмещение кровопотери проводилось в традиционном режиме, т.е. без индивидуального подбора донорской плазмы. До начала инфузионно-трансфузионной терапии показатели системы гемостаза характеризовались такими же сдвигами, что и в предыдущей группе (BCK по Ли-Уайту — от 489 до 684 сек, АЧТВ — от 39 до 45 сек, МНО — в пределе 1,25–1,7 и фибриногена от 1,11 до 1,77 г/л).

После проведения трансфузии свежезамороженной плазмы без индивидуального подбора в соответствии нарушений гемостаза в объемах, аналогичных предыду-

шей группы, нормализации параметров гемостаза не наступило, о чем свидетельствуют нарушения в системе гемостаза родильниц (ВСК по Ли-Уайту – от 372 до 656 сек, АЧТВ – от 36 до 41 сек, МНО – в пределе 1,2–1,4 и фибриноген – от 1,33 до 1,55 г/л). Это обстоятельство потребовало увеличения объема переливаемой плазмы в среднем на  $450,4 \pm 30,8$  мл и увеличения продолжительности инфузионно-трансфузионной терапии.

Среди родильниц контрольной группы осложнения развились у 5 (16,7%) больных из 30 (100%) пациенток. У 1 (3,3%) пациентки развилась ОПН, которой успешно проведена 5 сеансов гемодиализа. Летальный исход имело место у 3 (10%) родильниц, в том числе у 2 (6,7%) — развился ДВС-синдром и у 1 (3,3%) — возник острый респираторный дис-

тресс-синдром (ОРДС), у них, несмотря на проведение ИВЛ и комплекса лечебных мероприятий закончился летально.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что предлагаемая технология, связанная с индивидуальным подбором донорской плазмы в зависимости от характера нарушений гемостаза у реципиента при возмещении кровопотери в акушерстве имеет ряд достоинств. Уменьшение объема переливаемой плазмы, быстрее чем при традиционной методике, нормализует целевые параметры гемостаза у родильницы, сокращает время проведения инфузионно-трансфузионной терапии, способствует уменьшению числа осложнений, т.е. улучшает результаты лечения родильниц с острой кровопотерей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Резолюция IX Всероссийского научного форума Мать и дитя «Кровотечение в акушерской практике», Москва, 4-октября 2007 г.)
2. Johansson P.L/ (2007) Treatment of massively bleeding patients: introducing real-time monitoring, transfusion packages and thrombelastography.
3. Хватов, А. А. Рагимов, В. В. Валетова. Кровопотеря и принципы ее компенсации в экстренной хирургии Трансфузиология / Национальные руководства. Москва: М., 2012.
4. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010.
5. Козяева, Е. А. Влияние условий ослабленного геомагнитного поля на активность плазменных факторов свертывания крови у практически здоровых доноров. Материалы междунар. симп. — Новосибирск, 2005.
6. Иванов, Е. И. Руководство по гемостазиологии / Е. И. Иванов. Минск: Беларусь, 1984.
7. Национальные рекомендации острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии, А. В. Смирнов, В. А. Добронравов.
8. Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom [webpage on the Internet]. Chapter 7: Specifications for Blood Components. 8th ed. suppl 2013
9. Caudill JS, Nichols WL, Plumhoff EA, et al. Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma. *Transfusion*. 2009.
10. NHSBT [webpage on the Internet]. NHSBT Portfolio of Blood Components and Guidance for their Clinical Use. 2014.
11. Green L, Knight M, Seeney F, et al. The haematological features and transfusion management of women who required massive transfusion for major obstetric hemorrhage in the UK: a population based study. *Br J Haematol*. 2016.
12. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K. Практическое руководство по гематологическому управлению основным кровотечением. *Br J Haematol*. 2015.
13. Британского комитета по стандартам в области гематологии. *Br. J. Haematol*. 2014.

© Кубиддинов Азмиддин Файзуллоевич ( azmidd.87@mail.ru ), Тагожонов Зариф Фозилович,  
Саидов Джухрагон Сафолович, Одинаев Азиз Абдусатторович.  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»