

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
13 декабря 2007 г.
Регистрационный № 143-1106

**ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА
У ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ
И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-
практический центр «Мать и дитя»

АВТОРЫ: д-р мед. наук О.Н. Харкевич, И.В. Курлович, Т.В. Бекасова

Минск 2008

Нарушения системы гемостаза являются одной из основных причин развития массивных акушерских кровотечений и относятся к наиболее опасным осложнениям беременности. Условием их эффективного лечения является знание о физиологических изменениях гемостаза при беременности, а также дифференцированный анализ лабораторных показателей и интегрированный междисциплинарный подход с применением современных высокотехнологичных методов медикаментозной терапии при беременности, в родах и послеродовом периоде.

Использование данной совокупности методов в родовспомогательных учреждениях республики позволит своевременно диагностировать патологию системы гемостаза, определить объем терапевтических мероприятий с учетом ведущего механизма нарушений и установить оптимальный срок и метод родоразрешения.

Инструкция предназначена для врачей акушеров-гинекологов, гематологов, анестезиологов-реаниматологов и врачей других специальностей, работающих в родовспомогательных учреждениях I, II, III и республиканского уровней.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Показанием к применению данной совокупности методов является беременность, осложненная различными нарушениями гемостаза: остро приобретенные, наследственно обусловленные и хронические приобретенные нарушения гемостаза, включая антифосфолипидный синдром (АФС), тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствие нарушений системы гемостаза у беременных женщин; противопоказания к назначению рекомендуемых медикаментозных препаратов.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Изменения гемостаза при физиологически протекающей беременности

Объем циркулирующей крови (ОЦК) в динамике гестации увеличивается в среднем в 1,5-1,7 раза и в конце беременности составляет 8,5-9% от веса тела женщины. Функционирование системы гемостаза у беременных имеет следующие особенности:

1) увеличение прокоагулянтной активности системы гемостаза: появление хронометрической и структурной гиперкоагуляции; увеличение уровня факторов I, II, V, VII, X, XII до 150-200%; фактора VIII до 250-300%; повышение первичной и вторичной агрегации тромбоцитов, высокая скорость агрегации;

2) снижение фибринолитической активности крови: уменьшение активности циркулирующих активаторов фибринолиза; снижение содержания антитромбина III до 70-75%;

3) протективная гиперволемиа: увеличение ОЦК на 40%, в т. ч. увеличение количества эритроцитов на 10-15%. В результате в динамике беременности развивается физиологическая гемоделиция, которая носит адаптационный характер в подготовке организма беременной к родам.

Таблица

Необходимый лабораторный контроль показателей гемостаза

Контролируемый показатель	Норма
Количество тромбоцитов	$(150-400) \times 10^9/\text{л}$
АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время)	35-45 с
ПТВ (протромбиновое время)	12-14 с
ПТИ (протромбиновый индекс)	0,8-1,0 или 80-105%
МНО (Международное нормализованное отношение)	0,7-1,1
Фибриноген	2,0-4,0 г/л
ТВ (тромбиновое время)	12-17 с
ПДФ (продукты деградации фибриногена и фибрина)	< 5 мкг/мл
D-димеры (терминальные продукты лизирования сетчатого фибрина)	< 0,5 мкг/мл
Антитромбин III	80-120%

Нарушения гемостаза, встречающиеся в акушерской практике:

I. Остро приобретенные нарушения гемостаза:

- 1.1. Коагулопатия вследствие кровопотери и (или) гемодилюции.
- 1.2. Коагулопатия потребления (при синдроме ДВС).

II. Хронические приобретенные нарушения гемостаза:

- 2.1. Хроническое течение синдрома ДВС (при длительности фазы гиперагрегации и гиперкоагуляции более 1 недели).
- 2.2. Антифосфолипидный синдром (АФС).

III. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии:

- 3.1. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (аутоиммунная тромбоцитопения).
- 3.2. Посттрансфузионная пурпура.
- 3.3. Лекарственная иммунная тромбоцитопения.
- 3.4. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения.
- 3.5. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП, Moschkowitz-syndrom).

IV. Наследственно обусловленные нарушения гемостаза:

4.1. Врожденные состояния недостатка факторов.

4.2. Болезнь Виллебранда (недостаток и (или) функциональная недостаточность фактора von Willebrand).

I. Остро приобретенные нарушения гемостаза

1.1. Коагулопатия вследствие кровопотери и (или) гемодилюции)

Основные причины. Развивается при кровопотере 10-20% ОЦК и более, а также при несбалансированной ее инфузионной терапии при следующей акушерской патологии: послеродовая атония матки (75-82% послеродовых кровотечений); тяжелые акушерские травмы (разрыв матки и мягких тканей родовых путей); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; частичное плотное прикрепление и приращение плаценты; предлежание плаценты; кровотечение при аборте; нарушенная внематочная беременность.

Диагностика:

- уровень гемоглобина прогрессивно снижается до 85 г/л и менее;
- число тромбоцитов снижается до 50×10^9 /л и менее;
- концентрация фибриногена падает до 1 г/л и менее;
- ПТИ снижен до 40% и менее;
- АЧТВ удлиняется более 45 с (при контроле 25-35 с);
- концентрация в плазме крови ПДФ остается в пределах нормы или незначительно возрастает;
- концентрация D-димеров может оставаться в норме или увеличиваться.

Лечение. Вместе с быстрым устранением причины кровотечения (хирургически или медикаментозно – утеротонические препараты) приступают к инфузионно-трансфузионной терапии компонентами крови и факторами свертывания:

- всем больным вводят соответствующую группе крови СЗП 10-15 мл/кг, которая содержит все факторы свертывания в нормальных концентрациях;

- при снижении Тг до 50×10^9 /л вводят Тг-концентрат в количестве, необходимом для достижения уровня Тг 70×10^9 /л и более. Посттрансфузионная жизнеспособность замороженных Тг составляет 60-80% от таковой у свежих Тг. Переливание следует проводить с учетом совместимости по антигенам АВО-системы и резус-фактору. Срок хранения – 48-72 ч;

- эритроцитарную массу (Ег) со сроком хранения не более 3-х суток переливают всем больным при снижении Нб до 70 г/л и менее, а при продолжающемся кровотечении – до 85 г/л. Для профилактики интоксикации цитратом Na на каждые 1000 мл перелитой Ег массы вводят 1 г глюконата кальция (10 мл 10% раствора);

- при отсутствии эффективности традиционной гемостатической терапии оправдано назначение препаратов рекомбинантного

активированного фактора VII (r VIIa) внутривенно в дозе 60-90 г/кг веса тела, а при необходимости – его повторное введение через 2-3 ч. Препарат вызывает массивное образование тромбина и быстро приводит к формированию стабильного фибринового сгустка.

1.2. Коагулопатия потребления

Основные причины. Развивается при синдроме ДВС в фазу гипокоагуляции, когда синтез факторов свертывания отстает от их потребления. Причины развития в акушерско-гинекологической практике: гнойно-септические заболевания, сепсис; поздний гестоз (включая такие редкие тяжелые формы, как острый жировой гепатоз беременных и HELLP-синдром); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; эмболия околоплодными водами; внутриутробная гибель плода; обширная травматизация тканей.

Диагностика:

- число тромбоцитов снижается до 100×10^9 /л и менее;
- концентрация фибриногена снижается до 1 г/л и менее;
- снижение активности факторов протромбинового комплекса до 60% и менее (МНО более 1,2; ПТИ снижен до 40% и менее);
- АЧТВ удлиняется более 45 с ($R \text{ АЧТВ} > 1,21$);
- концентрация D-димеров более 0,5 мкг/мл;
- ПДФ более 10-20 мкг/мл;
- тест на присутствие РФМК может быть положительным.

Лечение. При кровотечении и выраженной тромбоцитопении потребления показано применение криоплазменно-антиферментного комплекса, одновременно используют Тг-концентрат:

- трансфузия СЗП 15 мл/кг;
- при уровне фибриногена менее 1,2 г/л показан криопреципитат, 1 доза (25 мл) на 10 кг массы тела. Выпускается в лиофилизированном виде (по 50 мл – 200 ЕД) и свежемороженном виде (по 25 мл – 100 ЕД) во флаконе и содержит 100 МЕ фактора VIII и фибриноген до 250 мг. Введение 10 доз по 25 мл (100 ЕД) криопреципитата (всего 1000 ЕД) равносильно переливанию 1 л «усредненной» донорской плазмы;
- при геморрагическом синдроме, обусловленном снижением Тг, или $T_g \leq 50 \times 10^9$ /л вводят Тг-концентрат, 1 доза (пакет 50 мл) на 10 кг массы тела;
- при ситуациях, когда кровь теряет способность к свертыванию, показано применение ингибиторов протеолиза внутривенно в начальной дозе: контрикал 80 000-100 000 ЕД, трасилол 500 000 ЕД, с последующей дозой 40 000 и 200 000 ЕД соответственно через 4-6 ч или до прекращения кровотечения. Можно использовать овомин или гордокс;
- при кровотечении, угрожающем жизни женщины, оправдана эмпирическая гемостатическая терапия концентратом рекомбинантного активированного фактора VII (r VIIa) внутривенно в дозе 60-90 г/кг веса тела при участии специалиста гематолога, имеющего опыт его применения;
- Ег-массу со сроком хранения не более 3-х суток переливают всем больным при снижении Hb до 70 г/л и менее, а при продолжающемся

кровотечении – до 85 г/л. Для профилактики интоксикации цитратом Na на каждые 1000 мл перелитой Eг массы вводят 1 г глюконата кальция (10 мл 10% раствора).

II. Хронические приобретенные нарушения гемостаза

2.1. Хроническое течение синдрома ДВС (при длительности фазы гиперагрегации и гиперкоагуляции более 1 недели)

Основные причины в акушерской практике: экстрагенитальная патология (ревматические пороки сердца «синие»), гигантская гематома Казабах-Меритта, заболевания почек и др.); гнойно-септические заболевания (акушерские и экстрагенитальные), сепсис; поздний гестоз (включая редкие и тяжелые формы – острый жировой гепатоз беременных и HELLP-синдром); неразвивающаяся беременность; внутриутробная гибель плода; длительная иммобилизация (токолиз, послеоперационный период и др.).

Диагностика. *Основные критерии диагностики:* концентрация ПДФ более 10-20 мкг/мл, D-димеры более 0,5 мкг/мл, антитромбин III менее 70%. *Сопутствующие критерии диагностики:* время свертывания крови по Ли-Уайту укорочено (менее 5 мин) либо в пределах нормы (5-10 мин); концентрация фибриногена может быть повышена (более 4,5 г/л) либо в пределах нормы (2,0-4,0 г/л) или снижена (менее 2,0 г/л); количество тромбоцитов нормальное либо уменьшается до 150×10^9 /л и менее; АПТВ может быть укорочено.

Лечение. Перевод ДВС в компенсированную форму, т. к. до окончания родоразрешения устранить его полностью невозможно.

Основной принцип лечения. Для профилактики массивного коагулопатического кровотечения показано одновременное применение СЗП в сочетании с малыми дозами гепарина и большими дозами ингибиторов протеолиза.

Схема лечения:

- Трансфузия СЗП в дозе 10 мл/кг.
- Нефракционированный гепарин вводят по одной из следующих схем: 2 500 ЕД подкожно 4 раза в сутки; 5 000 ЕД подкожно 2 раза в сутки или 500 ЕД инфузионно 2-4 раза в сутки. Продолжительность терапии не менее 7-10 дней. Лабораторный контроль: АЧТВ через 4 ч после подкожного введения или через 1 ч после внутривенного введения, показатель не должен превышать контроль более чем в 1,5 раза, после этого АЧТВ определяют 1 раз в сутки; каждые 3 дня контроль числа Тг в крови и антитромбина III в плазме; общий анализ мочи на гематурию.
- НМГ вводят подкожно болюсно 1-2 раза в сутки (один из следующих препаратов): фраксипарин по 86 МЕ/кг (0,1 мл/10 кг); фрагмин по 120 МЕ/кг; клексан по 100 МЕ/кг. Продолжительность введения: не менее 10 дней, могут использоваться в течение всей беременности и в послеродовом периоде. Специальный лабораторный контроль не требуется, контролируют только эффективность лечения.

- Ингибиторы протеолиза внутривенно в дозировке: контрикал 80-100 тыс. ЕД или трасилол 500 тыс. ЕД (или овомин, гордокс в соответствующих дозировках).

Контроль эффективности лечения осуществляют при нормализации показателей гемостаза каждые 4 недели, при их отклонении от нормы – ежедневно до нормализации. Контролируют следующие показатели гемостаза: D-димеры (не выше 0,5 мкг/мл), ПДФ (не выше 5 мкг/мл), фибриноген, число Тг, антитромбин III. Регулярный контроль других показателей крови: число Ег, определение Нt, печеночные трансаминазы, протеины крови.

2.2. Антифосфолипидный синдром (АФС)

Проявляется симптомокомплексом, включающим клинические и лабораторные признаки. Без своевременно проведенного лечения материнская смертность может достигать 60% и более.

Диагностика. Необходимо наличие не менее одного (любого) клинического и одного (любого) лабораторного признака.

Клинические критерии диагностики АФС:

Основные критерии диагностики:

1. Сосудистые тромбозы

Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза либо тромбоза сосудов малого диаметра в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден картиной ультразвукового доплеровского сканирования или другими данными.

2. Заболевания беременных

а) один или более необъяснимых случаев смерти морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или позже, причем нормальная морфология плода должна быть документирована данными УЗИ или непосредственным исследованием плода;

б) наличие в анамнезе одного или более случаев преждевременных родов морфологически нормальным плодом до 34 недель беременности вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, а также тяжелой фетоплацентарной недостаточности;

в) Три или более необъяснимых последовательных аборта до 10 недель беременности с исключением патологических или анатомических аномалий у матери, включая гормональные нарушения, причем генетические причины тромбофилии должны быть исключены у отца и матери.

Дополнительные критерии диагностики АФС: сетчатое ливедо, неврологические проявления (мигрень, хорей), трофические язвы мягких тканей голени, эндокардит и др.

Катастрофический АФС: полиорганная недостаточность, которая проявляется острым респираторным дистресс-синдромом, нарушением мозгового и коронарного кровообращения, ступором, дезориентацией, возможно развитие острой почечной и надпочечниковой недостаточности, тромбозов крупных сосудов и ТЭЛА.

Лабораторные критерии диагностики АФС:

Наличие любого одного или двух лабораторных критериев:

1. Умеренный или высокий уровень антител к кардиолипину класса IgG и/или IgM в крови, в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, проведенных путем стандартного метода ИФА.

2. Позитивный тест на наличие волчаночного антикоагулянта в плазме в 2-х или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 недель, причем этот антикоагулянт должен определяться согласно указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза по следующим этапам:

а) установление факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как АЧТВ, каолиновое время, тест с ядом гадюки Рассела с разведением, ПТВ с разведением;

б) невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной бестромбоцитарной плазмой;

в) укорочение времени скринингового теста или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка гексагональной фракции фосфолипидов и исключение других коагулопатий (например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина).

Лечение:

- низкие дозы аспирина (80 мг/день) с 13 недель беременности для оптимизации уровня соотношения простаглицлин/тромбоксан;

- курантил до 100 мг/сут. (с контролем адекватности дозы путем оценки агрегационной активности Tr);

- гепарин (нефракционированный) по 15 000 ЕД в сутки в I триместре и 20 000 ЕД в сутки – во II триместре беременности. Препарат вводят внутривенно непрерывным титрованием или по 5 000 ЕД 3-4 раза. Обычно для мониторинга дозы гепарина применяют тест АЧТВ, но при АФС этот показатель неинформативен и его лучше не использовать;

- вместо нефракционированного гепарина предпочтительнее подкожное введение НМГ: фраксипарин 86 МЕ/кг (0,1 мл/кг) или клексан 100 МЕ/кг 1 раз в сутки. Препараты гепаринового ряда отменяют за 24 ч до планируемых родов или с началом родовой деятельности;

- внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг (всего 30-45 г) однократно в фолликулиновую фазу цикла при планировании беременности. Вторая доза вводится после установления факта беременности. Механизм действия до конца неизвестен, дозы не стандартизованы, лечение дорогостоящее. Однако получаемый эффект достоверен и составляет около 50%;

- преднизолон (30-60 мг/день) для подавления иммунного ответа, доза подбирается индивидуально и корректируется в динамике беременности.

III. Тромбоцитопении и тромбоцитопатии

Тромбоцитопения – это состояние, при котором число Тг менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Проявления кровоточивости (кровоизлияния в кожу и слизистые – тромбоцитопеническая пурпура) возникают при снижении числа Тг до $50 \times 10^9/\text{л}$ и менее. При снижении до $20 \times 10^9/\text{л}$ и менее возможны тяжелые кровотечения, дальнейшее снижение (до $10 \times 10^9/\text{л}$) непосредственно угрожает жизни больной и требует экстренной госпитализации. Тромбоцитопения является относительным противопоказанием для назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов и инвазивных процедур. Причиной тромбоцитопении может быть недостаточное образование и усиленное разрушение Тг.

3.1. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (аутоиммунная тромбоцитопения)

Основные причины. Усиленное разрушение Тг, которое вызывают антитела (обычно IgG) к нормальным структурам тромбоцитарной мембраны. Тг, покрытые антителами, разрушаются ретикулоэндотелиальной системой (прежде всего в селезенке).

Диагностика:

- начало болезни обычно постепенное, течение хроническое;
- основные клинические проявления: кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки, носовые и маточные кровотечения;
- снижение числа тромбоцитов (иногда до $5 \times 10^9/\text{л}$ и ниже);
- нормальное содержание других форменных элементов (при кровотечениях возможна легкая анемия);
- средний объем тромбоцитов увеличен (признак их ускоренного образования);
- в 50% случаев обнаруживаются антитромбоцитарные антитела, у 30% больных могут быть антитела к кардиолипиновому антигену;
- для постановки диагноза необходима стерильная пункция (содержание мегакариоцитов в костном мозге – повышенное или нормальное).

Лечение. Тактика лечения зависит от концентрации тромбоцитов.

- Важным условием профилактики послеродовых кровотечений является количество Тг не менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Абсолютное показание для проведения лечения – тромбоцитопения $30 \times 10^9/\text{л}$ и менее. В тяжелых случаях, когда число Тг менее $10 \times 10^9/\text{л}$ (опасное кровотечение), показана экстренная госпитализация в стационар республиканского уровня.

- Методом выбора является введение глюкокортикоидов (преднизолон в начальной дозе 1 мг/кг веса тела в день в течение 2-4 недель).

- Иммуноглобулины назначают, если введение глюкокортикоидов не приводит к поддержанию количества Тг на уровне $30 \times 10^9/\text{л}$ и более. Иммуноглобулины рационально вводить незадолго до родов, так как подъем Тг происходит быстро (в течение 6 ч);

- При появлении резистентности к терапии показано комбинированное лечение глюкокортикоидами (метилпреднизолон 1 г в день в течение 3 дней) и иммуноглобулинами.

- При появлении признаков кровоточивости показаны кортикостероиды в дозе 30-40 мг/сут с постепенным ее снижением. При выраженных явлениях геморрагического диатеза следует применять преднизолон в дозе 40-80 мг/сут и переливание свежезаготовленных индивидуально подобранных отмытых эритроцитов.

- Перед родами, за 1-1,5 недели, назначают преднизолон в терапевтической или поддерживающей дозе (10-15 мг/сут) в зависимости от состояния больной.

- Досрочное родоразрешение путем кесарева сечения показано при нарастании геморрагий, анемии и ухудшении состояния. Предоперационная подготовка обязательна (!).

- Тяжелая тромбоцитопения плода (уровень Тг ниже $50 \times 10^9/\text{л}$) наблюдается в 10-15% случаев, поэтому лучшим методом родоразрешения в интересах плода является кесарево сечение.

- В остальных случаях ведение родов должно быть консервативным. В родах необходимо продолжать кортикостероидную терапию в той же дозе, что и перед родами. Обязательно проводится профилактика кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах путем назначения утеротоников. В связи с высоким риском кровотечения в родах необходимо иметь заготовленные индивидуально подобранные отмытые эритроциты.

- В послеродовом периоде продолжают лечение преднизолоном в убывающих дозах под контролем уровня Тг в общем анализе крови. Кормление ребенка донорским молоком!

3.2. Посттрансфузионная пурпура

Основные причины. Через 7-10 суток после переливания крови развивается тромбоцитопения, нередко тяжелая.

Диагностика. Значительное снижение числа Тг (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) через 7-10 суток после гемотрансфузии.

Лечение. Применяют иммуноглобулин для внутривенного введения (1 г/кг с интервалом 1 сутки) и плазмаферез. Кратность введения иммуноглобулина зависит от эффективности лечения. Переливание тромбоконцентрата противопоказано.

3.3. Лекарственная иммунная тромбоцитопения

Основные причины. Может быть вызвана различными препаратами (сульфаниламиды, цитостатики, фенитоины и др.). Основной механизм развития — разрушение Тг комплектом, который активируется реакцией препарата с антителами.

Диагностика. Снижение числа Тг менее $100 \times 10^9/\text{л}$ при исключении других причин.

Лечение. Препарат, вызвавший тромбоцитопению, отменяют, после чего уровень тромбоцитов нормализуется за несколько суток. Если тромбоцитопения достигла опасного уровня, вводят иммуноглобулин для внутривенного введения (1 г/кг), кортикостероиды не применяют. На 10-14 сутки после отмены препарата, вызвавшего тромбоцитопению, может возникнуть рикошетный тромбоцитоз (!).

3.4. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

Основные причины. В отличие от других лекарственных иммунных тромбоцитопений характеризуется не разрушением, а агглютинацией Тг, поэтому наиболее опасным ее проявлением являются артериальные тромбозы с некрозами кожи и гангреной конечностей.

Диагностика. Снижение числа Тг более чем вдвое (или ниже $100 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии других причин. Незначительное снижение числа Тг неиммунной природы иногда встречается при гепаринотерапии.

Лечение. Такое же, как и при лекарственной иммунной тромбоцитопении (см. п. 3.3).

3.5. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП, Moschkowitz-Syndrom)

Основные причины. Это тромботическая микроангиопатия с повреждением эндотелия с классическими симптомами тяжелой Coombs-негативной микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении без гематологического воздействия на плод. Первично поражается эндотелий мелких сосудов, это приводит к агрегации Тг, множественным инфарктам и разрушению Ег. Этиология до конца неизвестна. Встречается при беременности и применении некоторых лекарств (митомин, циклоспорин), возможен наследственный характер патологии.

Диагностика. Типично сочетание следующих синдромов (не обязательно всех): 1) тромбоцитопения с нормальным или повышенным числом мегакариоцитов в костном мозге; 2) микроангиопатическая гемолитическая анемия: признаки внутрисосудистого гемолиза (низкий гаптоглобин, повышение уровня ЛДГ и непрямого билирубина), выраженный анизо- и пойкилоцитоз, обязательны шизоциты и множество поврежденных Ег; 3) лихорадка; 4) поражение почек: недостаточность, протеинурия, гематурия; 5) поражение ЦНС: признаки гипоксии головного мозга с волнообразной динамикой симптомов.

Лечение. Срочная госпитализация в РАО и плазмаферез. Объем удаленной плазмы 40 мл/кг/сут обеспечивает выздоровление в 90% случаев. Его прекращают через 5 суток после увеличения числа Тг до $150 \times 10^9/\text{л}$ и исчезновения микроангиопатической гемолитической анемии (могут оставаться фрагментированные Ег). Терапией выбора считается заменная трансфузия СЗП 10-15 мл/кг. В начале должно быть удалено 30-40 мл плазмы на 1 кг веса. Снижение этого объема до 15-20 мл/кг оправдано при количестве Тг более $30 \times 10^9/\text{л}$ и улучшении неврологических и ренальных симптомов. Эффективность лечения во время беременности $\approx 80\%$. Важно интегрированное ведение больной совместно с опытным гематологом. Введение Тг-концентрата противопоказано, так как может увеличить цитолиз! При необходимости переливают Ег-массу.

IV. Наследственно обусловленные нарушения гемостаза

4.1. Врожденные состояния недостатка (дефицита) факторов свертывания

Основные причины. Врожденные состояния недостатка факторов – XI (синдром Розенталя), X (Стюарта-Прауэра), VII (болезнь Александера), V (парагемофилия), II (гипопротромбинемия), I (афибриногенемия), XII (болезнь Хагемана), XIII, высокомолекулярного кининогена и прекалликреина. В акушерстве встречаются исключительно редко (0,001 до 0,005%), однако значительно увеличивают риск массивных кровотечений.

Диагностика

Лабораторные критерии:

- увеличение времени свертывания крови по Ли-Уайту;
- нормальное число Tr;
- удлинение ПТВ на 3 с и более по сравнению с контролем указывает на возможный дефицит одного из факторов протромбинового комплекса (X, VII, V, II) или фибриногена;
- удлинение АЧТВ на 5 с и более по сравнению с контролем указывает на возможный дефицит одного из следующих факторов: XII, XI, X, IX, VII, II или фибриногена.

Клинические проявления. Сразу после родов, операции или травмы кровотечение, как правило, отсутствует. Оно временно останавливается за счет образующихся на раневой поверхности тромбоцитарных агрегатов, которые остаются рыхлыми и в конечном счете разрушаются. Поэтому чаще наибольший риск кровотечения возникает отсроченно – к концу первых или на 2-3 сутки после родов, операции или травмы. Образующиеся гематомы могут сдавливать жизненно важные органы.

Лечение:

- основным методом профилактики акушерских кровотечений является трансфузия СЗП или криопреципитата с началом родовой деятельности (I период родов) или за 2 дня до плановой операции кесарево сечение. Инициальная доза СЗП должна быть не менее 10-15 мл/кг или криопреципитата – 1 доза (25 мл) на 10 кг массы тела. В послеродовом периоде заместительную терапию гемопрепаратами необходимо проводить каждые 2 дня в течение 5-7 дней в объеме не менее 5 мл/кг СЗП или 2-3 доз криопреципитата;
- основной элемент патогенетического лечения – селективная гемостатическая терапия с использованием соответствующего концентрата факторов свертывания. При дефиците фактора VII показан концентрат рекомбинантного фактора r VIIa в дозе 60-90 мкг/кг массы тела.

4.2. Болезнь Виллебранда (недостаток и/или функциональная недостаточность фактора von Willebrand)

Основные причины. Недостаток фактора von Willebrand. Это аутосомально-доминантно наследуемое заболевание с распространенностью 0,8%. Акушерские кровотечения в 1-3% случаев могут быть связаны с недостатком фактора von Willebrand.

Диагностика

Основные критерии: увеличение времени кровотечения (по Айви); снижение активности фактора VIII; удлинение АЧТВ; нормальное или сниженное число Tr; в анамнезе кровотечения после травм, оперативных вмешательств и меноррагии.

Особенности при беременности: гестационный процесс существенно видоизменяет течение болезни Виллебранда, т. к. в III триместре, в конце беременности и во время родов коагуляционная активность фактора VIII и связанного с ним антигена пропорционально возрастает на 200-350%. Несмотря на то, что прогноз при этом обычно благоприятен, во время родов может потребоваться специфическая гемостатическая терапия. Особенно опасен ранний выкидыш, искусственный аборт в I триместре, а также послеродовой (6-10 суток) и послеоперационный (6-13 суток) периоды, когда уровень факторов von Willebrand и VIII падает.

Лечение:

- Введение гемопрепаратов, содержащих фактор VIII (криопреципитат, концентраты фактора VIII).

- СЗП используют в исключительных случаях, когда нет основных антигемофильных препаратов. Вводят в разовых дозах 10-15 мл/кг и в суточных – 30-50 мл/кг, разделенных на 3 части. Первая доза в 1,5 раза больше двух последующих.

- Перед плановым кесаревым сечением трансфузионную терапию начинают за 2-3 дня, а при родах – с началом родовой деятельности. Показана также терапия глюкокортикоидами (1 мг/кг), что способствует укорочению времени кровотечения. После родов необходим ежедневный лабораторный контроль состояния системы гемостаза. При благоприятном течении больная должна находиться в стационаре не менее 12-15 дней после родов и 15-20 дней после оперативного родоразрешения.

- При болезни Виллебранда противопоказаны антикоагулянты, антиагреганты (аспирин, курантил, компламин, теоникол), нестероидные противовоспалительные препараты (индометацин, бутадион, нимесулид и др.), анальгетики. Инфузионно не следует вводить низкомолекулярные декстраны (реополиглюкин и др.) и растворы гидроксипропилированного крахмала.

- Детям, рожденным матерями с болезни Виллебранда, необходим тщательный гемостазиологический контроль.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Нет.