

**Российское общество акушеров-гинекологов
ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.
В.И.Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Федеральные клинические рекомендации
«Аутоплазмодонорство в акушерстве»**

2013

Коллектив авторов

Федорова Татьяна Анатольевна	Заведующая отделением гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России , профессор. д.м.н.
Рогачевский Олег Владимирович	Ведущий научный сотрудник отделения гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России , . д.м.н.
Стрельникова Елена Владимировна	Врач акушер-гинеколог, врач трансфузиолог отделения гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.
Бакуридзе Этери Мухамедовна	Врач акушер-гинеколог, врач трансфузиолог отделения гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.
Быстрых Оксана Анатольевна	Врач иммунолог, врач трансфузиолог отделения гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.
Виноградова Мария Алексеевна	Врач гематолог отделения гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.

Оглавление

1. Методология.....	4
2. Введение	6
3. Определение.....	7
4. Показания к заготовке и хранению аутоплазмы в акушерстве	7
5. Показания к трансфузии аутоплазмы в акушерстве	7
6. Противопоказания к заготовке аутоплазмы в акушерстве.....	7
7. Противопоказания к трансфузии аутоплазмы в акушерстве.....	7
8. Материально-техническое обеспечение технологии.....	7
9. Технология использования метода.....	8
10. Возможные осложнения, их профилактика и купирование.....	9
11. Эффективность использования метода	9

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по

меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была так же направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте НЦ АГиП, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Введение

Проблема профилактики акушерских кровотечений и восполнения кровопотери всегда актуальна и требует постоянного изучения и новых рациональных подходов к ее решению.

По литературным данным известно, что более 2/3 всех акушерских кровотечений связаны с нарушением состояния гемостаза, т.е. являются первично коагулопатическими [1-6,11,12].

Основным компонентом инфузионно-трансфузионной терапии при коагулопатическом кровотечении считается свежезамороженная плазма (СЗП), в которой в естественном сбалансированном состоянии сохранены все необходимые факторы, способствующие стабилизации гемостатического потенциала крови за счет восстановления баланса коагулянтной и антикоагулянтной систем [1-6,11,12,14,15,19,20,24,26]

Оптимизация инфузионной терапии, поиск эффективных средств трансфузионной безопасности привели к разработке и внедрению кровесберегающих технологий, позволяющих обходиться минимальным объемом донорских компонентов крови или без них.

Применяемые методы сбережения крови в предродовом и периоперационном периоде включают предварительную заготовку аутокрови и/или аутоплазмы, нормоволемическую гемодилюцию с аутогемотрансфузией, интраоперационную реинфузию аутоэритроцитов. Преимущества кровесберегающей хирургии обусловлены отсутствием риска посттрансфузионных реакций и осложнений, передачи гемотрансмиссивных инфекций, отсутствием опасности аллоиммунизации [2,4,7,16-20,22,23,25-27].

В акушерстве более целесообразно использование аутоплазмодонорства, нежели аутогемотрансфузий, так как именно плазма является источником факторов свертывания крови [8,9,10,13,16-20,28].

Определение

Аутоплазмодонорство- метод кровесбережения, заключающийся в заготовке собственной плазмы индивидуума и предназначенный исключительно для последующей аутологичной трансфузии

В акушерстве сущность методики заключается сборе, замораживании и хранении плазмы женщины для последующего переливания ее во время или после родоразрешения с целью возмещения объема циркулирующей плазмы и факторов свертывания крови, а также купирования или лечения ДВС-синдрома.

Показания к заготовке и хранению аутоплазмы в акушерстве

1. Беременные группы высокого риска по развитию кровотечения
2. Беременные с высоким риском по развитию гемотрансфузионных осложнений
3. Беременные с редкими группами крови
4. Отказ пациентки от переливания донорских компонентов крови, при отсутствии противопоказаний к аутодонации.

Противопоказания к заготовке аутоплазмы в акушерстве

1. Анемия - Нв<90г/л, Нт <30%
2. Гипопротеинемия - общий белок <60г/л, альбумин <35г/л
3. Изокоагуляция не характерная сроку беременности
4. Заболевания крови - гемофилия, тромбоцитопения и др.
5. Тяжелая экстрагенитальная патология
6. Онкологические заболевания
7. Тромбозы

Показания к трансфузии аутоплазмы в акушерстве

1. Кровотечение в родах или при абдоминальном родоразрешении.
2. ДВС- синдром

Противопоказания к трансфузии аутоплазмы в акушерстве

1. Наличие выраженной гиперкоагуляции перед родами и отсутствие кровотечения во время родов
2. Наличие выраженной гиперкоагуляции в послеродовом или послеоперационном периоде

Материально-техническое обеспечение технологии

1. Система сдвоенных пластиковых контейнеров для сбора, фракционирования и хранения компонентов донорской крови
2. Центрифуга производственная рефрижераторная, предназначенная для учреждений трансфузиологии и станций переливания крови.
3. Плазмоекстрактор ручной.
4. Ручной механический либо диэлектрический запаиватель магистралей
5. Весы – покачиватель для крови электронные
6. Аппарат для проведения плазмафереза (PCS-2, MCS, MCS+) «Hemonetics» с комплектом одноразовых магистралей к ним
7. Раствор натрия хлорида изотонический физиологический (раствор NaCl 0,9%) в стеклянных бутылках или пластиковых контейнерах
8. Коллоидный плазмозамещающий раствор гидроксипропилированного крахмала – ГЭК 6% или 10% 200/0,5, 130/0,4) 500 мл
9. Антикоагулянт — гепарин либо раствор АСД-А (кислая декстроза)

Технология использования метода

Заготовка аутоплазмы проводится беременным, в сроках 32-37 недель, методом прерывистого или аппаратного плазмафереза однократно или двукратно с перерывом в неделю в условиях кабинета переливания крови или отделения гравитационной хирургии крови лечебного учреждения. За проведение процедуры отвечает врач работающий в данных подразделениях лечебного учреждения.

Обследование, необходимое для проведения аутоплазмодонорства

1. ВИЧ-1/ВИЧ2, RW, гепатит В, гепатит С;
2. Гемостазиограмма;
3. Группа крови, Rh-фактор;
4. Клинический анализ крови;
5. Общий белок крови.

Техника проведения прерывистого аутодонорского плазмафереза:

1. Пункция локтевой вены.
2. Введение плазмозамещающего раствора (физиологического раствора), количество которого определяется, исходя из общего состояния женщины, уровня артериального давления, объема удаленной плазмы и составляет 200 - 400 мл и гепарина который вводится внутривенно перед началом плазмафереза в дозе 2500 ЕД.
3. Эксфузия крови в сдвоенные пластиковые контейнеры в объеме 450-500мл.
4. Введение коллоидного плазмозамещающего раствора (6% ГЭК) в объеме 500 мл.
5. Отделение форменных элементов крови от плазмы в рефрижераторной центрифуге при мягком режиме центрифугирования при температуре 20°C.
6. Полученную плазму объемом 300-350 мл переводят в контейнер-спутник, форменные элементы крови разводят 100-150 мл физиологического раствора и реинфузируют. Стабилизацию крови осуществляют за счет гемоконсерванта типа АСД находящегося в контейнере.

Техника проведения аппаратного аутодонорского плазмафереза:

1. Пункция локтевой вены.
2. Введение плазмозамещающего раствора (физиологического раствора, стерофундин изотонический), количество которого определяется, исходя из общего состояния женщины, уровня артериального давления, объема удаленной плазмы и составляет 200 - 400 мл и гепарина который вводится внутривенно перед началом плазмафереза в дозе 2500 ЕД.
3. Подключение аппарата PCS-2 «Hemonetics», объем эксфузии плазмы 20-25% ОЦП
4. По окончании плазмафереза введение коллоидного (6% или 10%ГЭК) плазмозамещающего раствора. Соотношение объема плазмоексфузии к объему плазмозамещения 1:1,5.

Полученная прерывистым или аппаратным методом аутоплазма маркируется «АУТОПЛАЗМА» только для аутологичной трансфузии», с указанием Ф.И.О., дата рождения, № история родов, амбулаторной карты (Приложение №1).

Полученная аутоплазма сразу же подвергается замораживанию при температуре -35°C в быстросамораживателе и хранится при температуре -18°C. В указанном режиме аутоплазма может храниться до трех месяцев в специальном холодильнике для хранения аутоплазмы . Хранение аутоплазмы совместно с донорской свежзамороженной плазмой категорически запрещено.

Плазмоексфузию регистрируют в журнале «Учета заготовки и переливания аутоплазмы», а в истории родов (амбулаторной карте) и обменной карте беременной делается отметка о заготовке аутоплазмы.

Во время родоразрешения аутоплазму размораживают при t-37°C в водяной бане или специальном размораживателе и переливают женщине.

Возможные осложнения, их профилактика и купирование

Осложнения связанные с проведением аутодонорского плазмафереза:

1. Аллергические реакции на консервант (проводится десенсибилизирующая терапия)
2. Синдром «нижней полой вены» (с целью предотвращения данного синдрома беременную укладывают на функциональную кровать в положении «на боку»)
3. Гипотония (необходимо остановить эксфузию крови, с целью коррекции АД проводят трансфузию коллоидных и кристаллоидных растворов)

Осложнения связанные с трансфузией аутоплазмы:

1. Аллергические реакции на консервант (проводится десенсибилизирующая терапия)
2. Выраженная гиперкоагуляция (назначается антикоагулянтная терапия)

Эффективность использования метода

Проведено обследование 212 женщин, которым в сроке 32-37 недель беременности применялось аутоплазмодонорство. Все обследованные беременные представляли группу риска по развитию кровотечения.

Для определения безопасности аутодонорского плазмафереза было проведено изучение состояния центральной и периферической гемодинамики и кислородтранспортной функции крови с использованием системы интегрального компьютерного мониторинга. В процессе исследования все беременные были разделены по типам кровообращения:

- Гиперкинетический тип – отмечался у 30 % беременных
- Эукинетический тип – отмечался у половины беременных
- Гипокинетический тип – выявлен у 20% беременных

При оценке гемодинамических параметров у беременных с гипер-и эукинетическим типами кровообращения на всех этапах аутодонорского плазмафереза все регистрируемые показатели находились в пределах нормативных значений. Колебания сердечного индекса (СИ) наблюдались с $5,8 \pm 1,12$ л/мин/м² до $5,1 \pm 1,17$ л/мин/м² в момент эксфузии крови с последующим восстановлением во время инфузии растворов и реинфузии эритроцитов до $5,4 \pm 1,21$ л/мин/м². Ударный индекс (УИ) также незначительно снизился во время эксфузии крови с $65,8 \pm 16,15$ мл/м² до $59,5 \pm 22,69$ мл/м², но после реинфузии эритроцитов повысился до $64,6 \pm 20,05$ мл/м². Колебания индекса доставки кислорода (DO₂I) в течение всей процедуры аутодонорского плазмафереза равномерны и незначительны.

У беременных с гипокинетическим типом кровообращения во время эксфузии крови отмечалось кратковременное снижение сердечного индекса на 16% и индекса доставки кислорода на 13%. Однако, индекс доставки кислорода (DO₂I) при этом остается в пределах нормативных значений за счет исходного высокого уровня гемоконцентрационных показателей крови, что свидетельствует об отсутствии условий для развития кислородной задолженности в организме беременной.

При аутодонорском плазмаферезе достоверных изменений состава периферической крови до и после заготовки аутоплазмы не выявлено, отмечается незначительное повышение содержания эритроцитов: до ПА $-3,88 \pm 0,15 \times 10^{12}$ /л, после ПА $-3,96 \pm 0,13 \times 10^{12}$ /л и уровня гемоглобина: до ПА $-119,92 \pm 1,31$ г/л, после ПА $-120,48 \pm 1,48$ г/л ($p > 0,05$).

Особое внимание при проведении аутоплазмодонорства было уделено изучению состояния системы гемостаза. Доказано что заготовка аутоплазмы у беременных должна проводиться на фоне гиперкоагуляции. Во время аутодонорского плазмафереза у всех беременных отмечалась умеренная гиперкоагуляция которая соответствовала нормативным показателям: концентрация фибриногена $-4,45 \pm 0,19$ г/л, ПТИ- $102,37 \pm 1,04$ %, АЧТВ- $32,1 \pm 2,32$ сек, РКМФ – отр ИТП- $16,82 \pm 0,861$ усл.ед, r+k = $17,89 \pm 1,542$ мм, та $-48,06 \pm 0,772$ мм. Перед родами у беременных не отмечалось повышения функциональной активности факторов свертывания: фибриноген $-4,93 \pm 0,18$ г/л, ПТИ- $108,38 \pm 1,26$ %, АЧТВ- $32,8 \pm 1,92$ сек, РКМФ – отр., ИТП- $14,01 \pm 0,772$ усл.ед , r+k

=21,5±2,031мм, ма -43,45±0,841мм. У 11,53% пациенток по данным гемостазиограммы отмечается наличие продуктов паракоагуляции. После родов на фоне физиологической кровопотери показатели системы гемостаза соответствовали умеренной гиперкоагуляции: фибриноген -4,48±0,221г/л, ПТИ-101,43±0,95%, АЧТВ-33,1±1,64сек, РКМФ - отр., ИТП -15,59±0,931 усл.ед, r+k =17,2±1,23мм, ма -48,05±0,713мм. Таким образом, применение аутоплазмы во время родоразрешения способствовало стабилизации гемокоагуляционного потенциала, обеспечив минимальную кровопотерю.

Изучение влияния аутодонорского плазмафереза на состояние плода проводилось на основании данных кардиотокографического и доплерометрического исследований до и через 2 дня после процедуры аутоплазмодонорства у беременных женщин данной группы.

Допплерометрические исследования были проведены 30 беременным наблюдаемой группы. Проводилась регистрация спектров кривых скоростей кровотока левой и правой маточных артерий (маточно-плацентарный кровоток) и магистральных артерий плода - артерия пуповины, нисходящий отдел аорты, средней мозговой артерии (фето-плацентарный кровоток). Критерием нарушения кровотока в данных сосудах служило повышение индекса периферического сосудистого сопротивления более чем на 2 сигмальных отклонения по сравнению с нормой. До аутодонорского плазмафереза имело место снижение маточно-плацентарного кровотока при сохранном плодово-плацентарном кровотоке у 20% беременных. Сочетанное нарушение фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока не отмечено у беременных наблюдаемой группы. У одной беременной отмечалось усиление кровотока в средне-мозговой артерии плода. У 76,6% беременных (маточно-плацентарный и фето-плацентарный кровоток был в пределах нормы.

После аутодонорского плазмафереза снижение маточно-плацентарного кровотока отмечено уже у 13,3% женщин, у одной беременной сохранялось усиление кровотока в средне-мозговой артерии, у остальных беременных маточно-плацентарный и фето-плацентарный кровоток в пределах нормы.

Согласно данным антенатальной кардиотокографии, до заготовки аутоплазмы, у 23,3% беременных выявлены начальные признаки внутриутробного страдания плода. Показатель состояния плода (ПСП) колебался в пределах от 1,0 до 1,32 и в среднем составил 1,18± 0,461. У 46,6% беременных по данным кардиотокографии отмечалось нормальное состояние плода с подозрением на патологию пуповины (1 или 2-х кратное обвитие) - ПСП находился в пределах 0,2 до 0,78 и в среднем составил 0,54± 0,068. У 30% беременных (по данным КТГ, ПСП составлял 0,01± 0,001. Выраженные нарушения состояния плода не зафиксированы ни у одной беременной. После проведения аутодонорского плазмафереза у беременных с начальными признаками внутриутробного страдания плода уровень ПСП снизился и в среднем составил 1,1± 0,13, у остальных беременных, не имеющих признаков нарушения состояния плода, ПСП после заготовки аутоплазмы практически не изменился и составил 0,4± 0,05.

С	отсутствует отрицательное влияние аутоплазмодонорства на маточно-плацентарное и фетоплацентарное кровообращение. Анализ состояния плода по данным доплерометрии и кардиотокографии до и после проведения аутоплазмодонорства свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния на маточно- и фето-плацентарное кровообращение.
---	---

С	аутоплазмодонорство у беременных является эффективным методом кровесбережения при учете критериев заготовки и использования аутоплазмы на основе гемостазиологического мониторинга на всех этапах аутоплазмодонорства.
---	--

С	Трансфузия аутоплазмы, заготовленной у беременных на фоне физиологической гиперкоагуляции, во время родоразрешения способствует минимизации кровопотери за счет корригирующего влияния на состояние системы гемостаза при проявлениях хронического ДВС-синдрома, нарушениях механизмов адаптации системы гемостаза перед родами, приводящих к снижению коагуляционной активности крови.
---	---

С	Аутоплазмодонорство не оказывает отрицательного влияния на состояние плода,
---	---

о чем свидетельствуют результаты доплерометрического и кардиотокографического исследований. По данным доплерометрии у 6,7% беременных на фоне аутодонорского плазмафереза наблюдалась нормализация фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока.

С

Использование аутоплазмы позволяет в 2 раза снизить применение донорской плазмы, а в ряде случаев и полностью отказаться от ее использования.