

HLADINA FIBRINOGENU A JEJ VÝZNAM V DIAGNOSTIKE A MANAŽMENTE ZÁVAŽNÉHO POPÔRODNÉHO KRVÁCANIA

A. KRIŠTÚFKOVÁ¹, M. BOROVSÝ¹, L. KOVÁČ²

THE IMPORTANCE OF FIBRINOGEN LEVEL IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF POSTPARTUM HAEMORRHAGE

¹I. gynekologicko-pôrodná klinika LF UK a UN Bratislava

Prednosta: prof. MUDr. M. Borovský, CSc.

²GLOSS research group HRP SRH WHO International, Geneva Switzerland

SÚHRN

Popôrodné krvácanie alebo masívne pôrodné krvácanie je jednou z najzávažnejších komplikácií v pôrodnickej praxi. Je najčastejšou materskou morbiditou, najčastejšou príčinou transportu rodičiek na jednotku intenzívnej starostlivosti a, bohužiaľ, stále ešte patrí medzi tri najčastejšie príčiny materskej mortality. Včasné rozpoznanie, nepodhodnocovanie krvných strát a promptná a adekvátna liečba sú najdôležitejšou súčasťou zdravotnej starostlivosti o rodičku so závažným popôrodným krvácaním. Predkladaný článok sa zaoberá významom hladiny fibrinogénu v diagnostike a manažmente závažného pôrodného krvácania.

Príčné slová: popôrodné krvácanie, fibrinogén, materská morbidita, materská mortalita

SUMMARY

Postpartum haemorrhage or massive obstetric bleeding is one of the most serious complications in obstetric practice. It is the most common maternal morbidity, the most common cause of transport to intensive care unit, and unfortunately, one of the three most common causes of maternal mortality. Early detection, avoidance of underestimation of blood loss, and prompt and adequate treatment are essential for managing a patient with severe postpartum haemorrhage. The present article focuses on the significance of fibrinogen levels in diagnostics and management of severe obstetric haemorrhage.

Keywords: postpartum haemorrhage, fibrinogen, maternal morbidity, maternal mortality

Slov. Gynek. Pôrod., 29, 2022, s. 101 – 105

ÚVOD

Napriek pokrokom v medicíne závažné pôrodné krvácanie je stále jednou z najzávažnejších pôrodných komplikácií a jednou z troch najčastejších príčin materskej mortality⁽¹⁾. Samotný Tádzmahal – najznámejšia hrobka sveta, bol postavený na počesť cisárovnej Mumtaz, ktorá zomre-

la pri pôrode 14. dieťaťa v dôsledku závažného pôrodného krvácania v roku 1630⁽²⁾.

Aktuálne je popôrodné krvácanie celosvetovo zodpovedné približne za 27 % z 303 000 materských úmrtí ročne (incidencia 1 úmrtie na 1 200 pôrodov), pričom približne 20 miliónov žien poznačí dlhodobými následkami^(3,4). Incidencia závažného popôrodného krvácania sa celosvetovo po-

hybuje v rozmedzí 1 – 19 %, kým v rozvinutých krajinách sa drží v rozmedzí 4 – 8 %, v rozvojových krajinách dosahuje okolo 19 %^(5,6). Iné štúdie uvádzajú incidenciu závažného popôrodného krvácania na africkom kontinente 0,3 – 3,8 %, v Ázii 0,7 – 2,7 % a v Európe 1,7 – 5,5 %. Pôrodné krvácanie zodpovedá približne za 30 % materských morbidít v Afrike a Ázii⁽⁷⁾. Vzostupný trend je zaznamenaný aj v industriálnych krajinách, kým riziko závažného pôrodného krvácania bolo koncom minulého storočia 1 : 1 000 pôrodov, dnes je to 1,2 % v Spojenom kráľovstve a 11,4 % v USA⁽⁸⁾. V Holandsku je uvádzaná incidencia závažného pôrodného krvácania 4,5/1 000 pôrodov, ale s výraznými regionálnymi rozdielmi, pričom tiež pozorujú vzostupný trend incidence – zo 4,1 % v roku 2020 na 6,4 v roku 2013⁽⁹⁾. Na Slovensku na základe prieskumov Slovak Obstetric Survey System (SOSS) sa incidencia závažného pôrodného krvácania od roku 2012 pohybuje v rozmedzí od 1,77 do 2,30/1 000 pôrodov⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Pôrodné krvácanie má dôsledky na fyzický, ale aj psychický stav matky. Vzhľadom na potrebu intenzívneho sledovania a slabosť matky je oddialené zblíženie dieťaťa s matkou, čoho následkom môžu byť problémy s laktáciou, popôrodnou depresiou a komplikácie s nadviazaním citového vzťahu medzi dieťaťom a matkou⁽¹³⁾.

DEFINÍCIA ZÁVAŽNÉHO PÔRODNÉHO KRVÁCANIA

Pôrodné krvácanie rozoznávame ako včasné (primárne) krvácanie pred pôrodom, počas pôrodu alebo do 24 hodín po pôrode, alebo neskoré (sekundárne) krvácanie po pôrode, ktoré vzniká po 24 hodinách od pôrodu do 42 dní po pôrode.

Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) za pôrodné krvácanie považuje krvnú stratu > 500 ml počas 24 hodín. Pričom v závislosti od typu pôrodu za pôrodné krvácanie sa považuje krvná strata > 500 ml počas 24 hodín pri vaginálnom pôrode alebo krvná strata > 1 000 ml pri cisárskom reze^(1,14).

Pařízek a kol. pre potreby odporúčaného postupu k manažmentu rodičky s pôrodným krvácaním rozoznávajú: menej závažné peripartálne krvácanie – krvná strata do 1 000 ml, závažné peripartálne krvácanie – krvná strata nad

1 000 ml, peripartálne život ohrozujúce krvácanie – rýchle narastajúca krvná strata odhadovaná nad 1 500 ml spojená s rozvojom klinických a/alebo laboratórnych parametrov alebo indikátorov manifestácie šoku/tkanivovej hypoperfúzie⁽¹⁵⁾.

Dôležité je však pripomenúť, že vizuálny odhad krvnej straty pri pôrode je často poddimenzovaný (približne o 30 – 50 %). To demaskujú aj viaceré výstupy z pravidelného sledovania Slovak Obstetric Survey System, keď od roku 2012 napriek opakovaným výzvam pozorujeme výrazné podhodnocovanie krvných strát u rodičiek na Slovensku⁽¹⁰⁻¹²⁾. K lepšiemu odhadu krvných strát môžu pomôcť zberné vaky alebo presné posudzovanie veľkosti a vážení zakrvavených rúšok⁽¹³⁾.

Je dôležité okrem vizuálne odhadovanej krvnej straty dôkladne sledovať aj parametre klinického obrazu vyvíjajúceho sa pri pôrodnom krvácaní a v dôsledku prehľbujúcej sa krvnej straty (**tabuľka 1**).

Rozvoj pôrodného krvácania sa posudzuje podľa:

1. dynamiky vzniku krvných strát (krvná strata 150 ml/minútu = krvná strata 50 % krvného objemu počas 20 minút alebo náhla krvná strata 1 500 – 2 000 ml = krvná strata 25 – 35 % krvného objemu),
2. poklesu hodnoty hematokritu (pokles o 10 % oproti hodnotám pred pôrodom) alebo
3. potreby podania transfúzných jednotiek erytrocytov a počtu podaných transfúzných jednotiek erytrocytov^(13,16).

FIBRINOGEN V DIAGNOSTIKE PÔRODNÉHO KRVÁCANIA

Fibrinogén (koagulačný faktor I, prekursor fibrínu) je plazmatický proteín tvorený v pečeni. Premenu fibrinogénu na fibrín zabezpečuje enzým trombín. Za fyziologickú sa u žien považuje hodnota fibrinogénu 1,8 – 3,5 g/l. V tehotnosti sa hladina fibrinogénu zvyšuje, pričom v období termínu pôrodu dosahuje približne 6-násobne vyššie hladiny ako u netehotných žien. Aktivita fibrinolýzy v tehotnosti klesá, počas pôrodu ostáva nízka a normálna aktivita fibrinolýzy nastáva za fyziologických podmienok približne hodinu po pôrode placenty^(17,18).

Tabuľka 1. Klinické prejavy krvných strát (spracované podľa 16)

Strata krvi (ml)	Systolický krvný tlak	Príznaky a symptómy	Stupeň šoku
500 – 1 000	normálny	palpitácie, vertigo, tachykardia	kompenzovaný
1 000 – 1 500	mierne znížený	slabosť, potenie, tachykardia	slabý
1 500 – 2 000	výrazný pokles (70 – 80 mmHg)	nepokoj, bledosť, oligúria	mierny
2 000 – 3 000	hlboký pokles (50 – 70 mmHg)	kolaps, dyspnoe, anúria	ťažký

Tabuľka 2. Porovnanie hemokoagulačných parametrov na začiatku v skupine rodičiek s embóliou plodovou vodou (klasickou aj DIC formou) a so závažným popôrodným krvácaním (spracované podľa 19)

Parameter koagulácie	Skupina rodičiek s EPV (n = 9) medián (rozsah)	Priemer (± SD)	Skupina rodičiek s PPH (n = 78) medián (rozsah)	Priemer (± SD)	P
Hemoglobín (g/dl)	8,1 (3,1 – 13,7)	7,9 (± 2,9)	9 (5 – 12,7)	9 (± 1,6)	0,0935
Trombocyty (10 ⁴ /l)	8,5 (7 – 18,3)	11 (± 4,3)	17,8 (6,3 – 34,1)	18 (± 5,5)	0,0004*
aPTT (sec)	78,2 (33 – 180)	86,2 (± 46,4)	30,6 (21,8 – 88,4)	32,0 (± 7,7)	< 0,0001*
PT (%)	16 (10 – 53)	27,3 (± 17,2)	87 (27,9 – 100)	84,6 (± 12,7)	< 0,00001*
PT-INR	4,94 (1,44 – 5,2)	3,64 (± 1,80)	1,09 (0,87 – 1,73)	1,12 (± 0,13)	< 0,0001*
Fibrinogen (mg/dl)	70 (70 – 132)	76,9 (± 20,7)	327 (120 – 610)	336 (± 99,6)	< 0,0001*
FDP (µg/ml)	80 (80 – 80)	80 (± 0)	10,3 (5,36 – 80)	20 (± 19,9)	< 0,0001*
Pôrodné DIC skóre	11 (5 – 25)	13,7 (± 7,4)	3 (1 – 23)	3,6 (± 3)	< 0,0001*

EPV – embólia plodovou vodou, PPH – popôrodné krvácanie, DIC – diseminovaná intravaskulárna koagulácia, aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, PT – protrombínový čas, PT – INR – medzinárodný normalizovaný pomer protrombínového času, FDP – fibrín degradačné produkty, SD – smerodajná odchýlka, * štatisticky významný rozdiel

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA PÔRODNÉHO KRVÁCANIA PRI „ATYPICKEJ“ EMBÓLII PLODOVOU VODOU

Aktuálne stúpa počet publikácií a nových informácií o „atypickej“ embólii plodovou vodou (EPV) = uterínnej forme, resp. forme diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIC), ktorá spôsobuje závažné/masívne pôrodné krvácanie, bez primárnej manifestácie kardiopulmonálneho zlyhávania⁽¹⁹⁻²²⁾.

Diagnostické kritériá „klasickéj“ formy EPV sú postavené najmä na náhlom kardiopulmonálnom zlyhaní. V prípade DIC formy EPV je to kritérium závažného krvácania neznámej etiológie do 2 hodín od pôrodu a rozvoj DIC. Práve tu je veľmi ťažké rozoznať medzi DIC formou EPV a včasným štádiom postpartálneho krvácania nesúvisiaceho s EPV. Pretože DIC sekundárne spôsobuje krvácanie v dôsledku atónie pre relaxáciu myometria a hladkej svaloviny. Pri pôrodnom/postpartálnom krvácaní množstvo podaných koagulačných faktorov vo všeobecnosti koreluje s krvnou stratou. Kým pri DIC forme EPV je namiesto predpokladať závažnú koagulopatiu od úplného začiatku, a preto je nutná promptná a ešte masívnejšia suplementácia koagulačných faktorov, pričom dôležité sú najmä kryoprecipitáty, a koncentrátov fibrinogénu⁽¹⁹⁾.

DIC forma EPV je charakteristická konzumpčnou koagulopatiou s jednoznačným poklesom koagulačných faktorov ešte predtým, než dôjde k masívnej krvnej strate^(23,24). V roku 2021 publikovaná štúdia Matsunaga a kol. sa zameriava práve na včasné odlišenie pôrodného/popôrodného

krvácania nesúvisiaceho s EPV a EPV – bežnej ako aj DIC formy. Pričom porovnávali tri skupiny rodičiek: 1. skupina rodičky s bežnou EPV (s kardiopulmonálnym zlyhaním), 2. skupina rodičky s DIC formou EPV a 3. skupina rodičky so závažným popôrodným krvácaním nesúvisiacim s EPV (PPH). Skupina rodičiek s EPV mala oproti rodičkám s PPH významne nižšiu krvnú stratu na začiatku (medián: 1 506 ml vs 1 843 ml, P = 0,0163), avšak významne vyššiu 2 hodiny po začiatku daného stavu (medián: 3 304 ml vs 1 996 ml, P < 0,0001). Nezistili sa významné rozdiely v hladine hemoglobínu. Počet trombocytov bol významne nižší v skupine s EPV (8,5 x 10⁴/µl (7 – 18,3) vs 17,8 x 10⁴/µl (6,3 – 34,1), P = 0,0004). Parametre krvnej koagulačnej/fybrinolytickej funkcie boli výrazne vyššie v skupine rodičiek s EPV, v skupine s EPV boli významne nižšie koncentrácie faktorov vonkajšej kaskády koagulácie. Rovnako aj pôrodné DIC skóre bolo významne vyššie v skupine rodičiek s EPV (**tabuľka 2**). Pričom fibrinogén preukazoval najsilnejšiu koreláciu s EPV, s cut-off hodnotou 132 mg/dl.

Autori poukázali aj na zistenia ohľadom pomeru krvnej straty a fibrinogénu (KS/F). V 1. skupine rodičiek bola zaznamenaná nízka krvná strata a zároveň nízka hladina fibrinogénu, pomer KS/F bol 0,0143 ± 0,00 ml dl/mg. V 2. a 3. skupine bola krvná strata ekvivalentná, avšak hladina fibrinogénu bola výrazne nižšia v 2. skupine rodičiek (DIC forma EPV). Pomer KS/F bol v 3. skupine s PPH 6,28 ± 3,35 ml dl/mg, kým v 2. skupine rodičiek (DIC forma EPV) bol významne vyšší 23,15 ± 8,07 ml dl/mg (P < 0,0001). Cut-off hranicu na odlišenie 2. a 3. skupiny auto-

ri stanovili pri pomere KS/F 12,23; pričom autori navrhujú použitie pomeru KS/F ako vhodného nástroja na odlíšenie pôrodného krvácania v dôsledku EPV a klasického pôrodného krvácania⁽¹⁹⁾. Napriek limitáciám, ktoré daná štúdia má (pracovisko, kde prebiehala štúdia, je centrom pre závažné akútne materské morbidity, menšia vzorka rodičiek, limitovaná dolná referenčná hodnota vyšetrenia pre koagulačné parametre), si myslíme, že dané vyšetrenia sú bežne vykonateľné aj v našich slovenských pôrodniciach a minimálne môžu napomôcť alebo naviesť k ďalšiemu maňžmentu rodičky.

HLADINA FIBRINOGENU A LIEČBA

Hladina fibrinogénu je veľmi užitočná v predikcii závažného pôrodného krvácania, dokonca fibrinogén vykazuje ešte lepšiu koreláciu ako šok-index alebo pôrodnické DIC skóre. Fibrinogén sa považuje aj za vhodné kritérium na posúdenie konzumpčnej koagulopatie^(19,23,25).

Česko-slovenský medziodborový konsenzus z roku 2018 – Diagnostika a liečba peripartálneho život ohrozujúceho krvácania odporúča substitúciu fibrinogénu u pacientok so závažným pôrodným krvácaním pri poklese hladiny fibrinogénu pod 2 g/l a/alebo pri náleze jeho funkčného deficitu zisteného viskoelastometriou alebo pri odôvodnenom klinickom predpoklade deficitu fibrinogénu aj bez znalosti jeho hladiny. Pričom ako minimálnu úvodnú dávku fibrinogénu pri závažnom peripartálnom krvácaní odporúčajú 4 g fibrinogénu alebo ekvivalent tejto dávky pri použití transfúzných preparátov so zvýšeným obsahom fibrinogénu. Odporúčené je, aby každé pôrodnické pracovisko bolo vybavené primeranou zásobou fibrinogénu a jeho okamžitou dostupnosťou⁽¹⁵⁾.

V starostlivosti o rodičku so závažným pôrodným krvácaním, či už v dôsledku EPV alebo nie, je dôležitá najmä včasná diagnóza krvácania a určenie jeho príčiny, čo najpresnejší odhad krvnej straty, zabezpečenie intravenózných prístupov, multidisciplinárny prístup a adekvátna substitúcia: kyseliny tranexámovej, fibrinogénu, čerstvej zmrazenej plazmy, erytrocytov, trombocytov⁽¹³⁻¹⁶⁾.

ZÁVER

Krvácanie v pôrodnej sále je jednou z najobávanejších pôrodných komplikácií, ktoré ovplyvňuje nielen fyzický, ale aj psychický stav šestonedielky. Vizuálne hodnotenie krvných strát je často napriek snahám podhodnotené, preto je nevyhnutné klásť dôraz na komplexnú diagnostiku klinického stavu korelovanú s laboratórnym nálezom. Čo najpresnejší odhad krvných strát vo vzťahu k hladine fibrinogénu spolu s klinickou manifestáciou stavu pacientky sú jednoduchými avšak efektívnymi pomôckami pri diferenciálnej diagnostike, či už závažného popôrodného krvácania, hematologických komplikácií, alebo embólie plodovou vodou.

LITERATÚRA

1. BELFORT MA. Overview of postpartum hemorrhage. 2015. Dostupné online na www.uptodate.com/contents/overview-of-postpartum-hemorrhage (videné 1. 6. 2022).
2. LALONDE AB, DAVISS BA, ACOSTA A et al.: Postpartum haemorrhage tpday: Living in the shadow of Taj Mahal. In B-Lynch C, Keith LG, Lalonde AB a kol: A textbook of postpartum haemorrhage. United Kingdom: Sapiens Publishing. 2006, 1.vydanie, ISBN 978-0-9552282-3-0, s. 2-10.
3. VOGEL, J.P., WILLIAMS, M., GALLOS, I., et al.: WHO recommendations on uterotonics for postpartum haemorrhage prevention: what works, and which one? *BMJ GlobHealth* 2019, 4, e001146.
4. FEYEREISL, J., KROFTA, L., KŘEPELKA, P.: Etiologické faktory postpartální hemoragie a jejich detekce. In Feyereisl J, Krofta L, Křepelka P: Postpartální hemoragie. Praha: Mladá fronta. 2018, ISBN-13:978-80-204-3864-5, s. 46-158.
5. WEEKS, A.D., NEILSON, J.P.: Rethinking our approach to postpartum haemorrhage and uterotonics. *Br. Med. J.*, 2015, 351, 3251. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3251>
6. CAROLLI, G., CUESTA, C., ABALOS, E., et al.: Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2008, 22(6), 999-1012.
7. REALE, S.C., EASTER, S.R., XU, X., et al.: Trends in postpartum hemorrhage in the United States in 2010 to 2014. *Anest. Analg.*, 2020, 130(5), 119-122.
8. LIER, H., VON HEYMAN, C., KORTE, W, et al.: Peripartum haemorrhage: Haemostatic aspects of the new german PPH Guideline. *Transfus. Med. Hemother.*, 2018, 45, 127-135.
9. PRICK, B.W., JANSEN, A.J.G., STEEGERS, E.A.P.: Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: a randomised noninferiority trial. *BJOG*, 2014, 121(8), 1005-1014.
10. DANIŠ, J., KORBEL, M., KRIŠTŮFKOVÁ, A., et al.: Analýza prípadov závažného popôrodného krvácania v Slovenskej republike v rokoch 2012 – 2015. *Gynekol. Prax*, 2018, 16(1), 28-35.
11. DANIŠ, J., KORBEL, M., KRIŠTŮFKOVÁ, A, et al.: Analýza prípadov závažného popôrodného krvácania v Slovenskej republike v roku 2016. *Gynekol. Prax*. 2019; 17(2): 91-95.
12. DANIŠ, J., KORBEL, M., KRIŠTŮFKOVÁ, A., et al.: Analýza prípadov závažného popôrodného krvácania v Slovenskej republike v roku 2017. *Gynekol. Prax* 2020, 18(2), 93-97.
13. KRIŠTŮFKOVÁ, A., BOROVSÝ, M.: Prevencia, diagnostika a liečba peripartálneho krvácania. Štandardný diagnostický a terapeutický postup č. 0137, 15. máj 2021.
14. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization 2012, ISBN 978 92 4 154850 2, s. 48. Dostupné online na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79792> (videné 1. 6. 2022).
15. PAŘÍZEK, A., BINDER, T., BLÁHA, J. a kol: Diagnostika a léčba peripartálního život ohrožujícího krvácaní. Česko-slovenský mezioborový konsenzus – doporučený postup, *Čes. Gynek.*, 2018, 83(2): 151-158
16. Klinické pokyny pre Queensland. Popôrodné krvácanie. Usmernenie č. MN18.1-V9-R23 Queensland Health 2020, Dostupné online na: <http://www.health.qld.gov.au/qcg> (videné 1. 6. 2022)
17. BREMME, K.A.: Haemostatic changes in pregnancy. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol*, 2003, 16(2): 153-168.
18. CARLIN, A., ALFIREVIC, Z.: Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*, 2008, 22(5), 801-823.
19. MATSUNAGA, S., MASUKO, H., TAKAI, Y., a kol: Fibrinogen may aid in the early differentiation between amniotic fluid embolism and postpartum haemorrhage: a retrospective chart review, *Scient. Rep.*, 2021, 11, 8379.
20. USZYNSKI, M.: Amniotic fluid embolism: the complication of known pathomechanism but without pathogenic therapy? *Thromb. Haemost.*, 2009, 101(5), 795-796.
21. YANG, J.I., KIM, H.S., CHANG, K.H., et al.: Amniotic fluid embolism with isolated coagulopathy: a case report. *J. Reprod. Med.*, 2006, 51(1), 64-66.

22. YONEYAMA, K., SEKIGUCHI, A., MATSUSHIMA, T., et al.: Clinical characteristics of amniotic fluid embolism: an experience of 29 years. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2014, 40(7), 1862-1870.
23. ERA, S., MATSUNAGA, S., MATSUMURA, H., et al.: Usefulness of shock indicators for determining the need for blood transfusion after massive obstetric hemorrhage. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2015, 41, 39-43.
24. TANAKA, H., KATSURAGI, S., OSATO, K., et al.: Value of fibrinogen in cases of maternal death related to amniotic fluid embolism. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2017, 30, 2940-2943.
25. WANG, L., MATSUNAGA, S., MIKAMI, Y. et al.: Pre-delivery fibrinogen predicts adverse maternal or neonatal outcomes in patients with placental abruption. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016, 42, 796-802.

Adresa:

doc. MUDr. Alexandra Krištúfková, PhD.
I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
e-mail: a.kristufkova@gmail.com

Mgr. Ladislav Kováč, PhD., MSc., MPH, FESA
GLOSS research group HRP SRH WHO International,
Geneva Switzerland

prof. MUDr. Miroslav Borovský, CSc.
I. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UK a UN Bratislava