

УДК 618.5-089.888.61-005.1-039.72-085.384:615.456.1:615.273.52:612.115.12

ГОНЧАРЕНКО Д.О.¹, ЖЕЖЕР А.О.², КОЛІВОШКО А.М.²¹ КЗ КОР «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини»² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

КЛЮЧОВЕ ПИТАННЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ АКУШЕРСЬКИХ КРОВОТЕЧ — ФІБРИНОГЕН

Резюме. У статті на підставі ретроспективного аналізу історій пологів жінок, які перенесли різні за тяжкістю акушерські кровотечі, вивчається рівень фібриногену у строк пологів, а також на першу добу після кровотечі. З огляду на рівні фібриногену проводиться оцінка ефективності інфузійно-трансфузійної замісної терапії, аналізується частота виникнення показань до призначення препаратів, що містять фібриноген (кріопреципітат, концентрат фібриногену).

Ключові слова: акушерська кровотеча, синтетичні колоїди, кристалоїди, інфузійно-трансфузійна терапія, фібриноген.

Останнім часом у світовій та вітчизняній періодичній літературі велика увага приділяється профілактиці та лікуванню коагуляційних порушень, що можуть супроводжувати масивну акушерську кровотечу. Задля запобігання порушенням гемостазу розробляються та впроваджуються в практику багатокомпонентні схеми замісної терапії масивної крововтрати, розширюються показання для використання сучасних прокоагулянтів, антифібринолітиків [2, 4, 10]. Перспективним сучасним напрямком є використання концентрату фібриногену або кріопреципітату в комплексній інфузійно-трансфузійній терапії кровотечі [5, 7, 9, 12]. У багатьох зарубіжних дослідженнях ці препарати показали свою ефективність у лікуванні ДВЗ-синдрому на тлі кровотечі [4, 8, 11]. Основним показанням до використання кріопреципітату або концентрату фібриногену є зниження фібриногену менше 2 г/л [3, 5, 8, 11]. Вважається, що кріопреципітат є обов'язковим компонентом замісної терапії масивної акушерської крововтрати для запобігання зниженню рівня фібриногену [3]. Нагадаємо, що кріопреципітат — це препарат, що отримують із плазми крові людини, збагачений фібриногеном, факторами згортання VIII, XIII та фібронектином, який зазвичай застосовується для лікування гемофілії А [11]. Одна доза кріопреципітату містить 150 мг фібриногену [11]. Слід зазначити, що нормальні рівні фібриногену плазми становлять 2–4 г/л, а у вагітних відмічається його підвищення на 30–50 % — до 5–6 г/л [7, 12, 13]. Критичним рівнем фібриногену вважається 2 г/л [6, 7, 13]. Згідно з наказом № 205 МОЗ України про затвердження клінічних протоколів «Акушерські кровотечі», інтенсивна інфузійно-трансфузійна терапія включає застосування свіжозамороженої плазми. До складу свіжозамороженої плазми входять усі фактори згортання крові, а також антикоагулянти. У зв'язку з

цим питання додаткового застосування кріопреципітату, а також концентрату фібриногену є відкритим.

Мета дослідження — вивчити та проаналізувати рівні фібриногену у вагітних та породіль, які перенесли кровотрати різних об'ємів у пологах.

Матеріали та методи

Нами було проведено ретроспективне дослідження й аналіз матеріалів історій пологів 129 жінок, які були госпіталізовані до Київського обласного центру охорони здоров'я матері та дитини у 2006–2014 рр. Жінки народжували шляхом операції кесарева розтину та перенесли кровотрату різного ступеня тяжкості. До дослідження не включали історії пологів жінок, які мали ускладнений перебіг вагітності (пре-еклампсія), тяжкі системні захворювання (колагенози, артеріальна гіпертензія, бронхіальна астма, цукровий діабет, вади серця, порушення серцевого ритму та провідності, печінкова або ниркова недостатність), вихідні порушення в системах коагуляційного та/або тромбоцитарного гемостазу. Не включались у дослідження історії пологів жінок, які надходили до клініки з кровотечею, що розпочалась за межами лікувального закладу, та не знаходились на обліку в жіночій консультації, через що була неінформативною лабораторна база. Аналізували об'єми крововтрати (оцінювалась візуальним методом), об'єми та структура проведеної інфузійно-трансфузійної терапії, лабораторні показники — концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів та тромбоцитів у периферичній крові, концентрація загального білка, фібрину, фібриногену; рівні артеріального тиску, частота пуль-

© Гончаренко Д.О., Жежер А.О., Колівошко А.М., 2015

© «Медицина невідкладних станів», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

су, дихання, сатурація капілярної крові, темп діурезу. Отримані дані вносили до спеціально розробленої форми, статистичний аналіз проводився за допомогою програми Microsoft Office Excel 2013. Аналіз значущості розбіжностей між групами проводився на етапах надходження жінок до акушерського стаціонару та на першу післяпологову/післяопераційну добу, за допомогою критерію Даннета (t) для множинних порівнянь, критичне значення якого ($t_{кр.}$) брали з довідникових таблиць.

Результати та їх обговорення

Залежно від рівня крововтрати всіх жінок розподіляли на три групи. Основні клініко-лабораторні дані жінок усіх груп на етапі госпіталізації наведені в табл. 1.

Всі групи були порівнянні за віком, концентрацією гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, загальною білка.

Група I — контрольна ($n = 53$), з крововтратою до 1 % від маси тіла. До групи включені жінки, які перенесли крововтрату до та під час кесарева розтину в діапазоні до 1 % від маси тіла, що було пов'язано з власне кесаревим розтином, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, передлежанням плаценти, одночасною консервативною міомектомією. Всі жінки першої групи мали доношену вагітність.

Група II ($n = 49$) — до неї включено жінок, які перенесли крововтрату об'ємом від 1 до 2 % від маси тіла до та/або під час кесарева розтину через технічні особливості, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, передлежання плаценти, гіпотонічну маткову кровотечу, одночасну консервативну міомектомію, надпихову ампутацію матки з приводу множинної лейоміоми. Шість жінок другої групи (12 % від обсягу групи) мали вагітність у строк 28–36 тижнів. Трьом жінкам групи II було виконано екстирпацію матки з трубами з приводу передлежання та врослення плаценти ($n = 1$) та гіпотонічної маткової кровотечі ($n = 2$), в одному випадку з попередньою двобічною перев'язкою маткових, яєчникових та клубових артерій. Також трьом жінкам із групи II у зв'язку з гіпотонічною матковою кровотечею була виконана поетапна перев'язка маткових, яєчникових та внутрішніх клубових артерій з обох сторін, що дало змогу зберегти матку.

Група III ($n = 27$) — до неї увійшли жінки з крововтратою понад 2 %, що виникала через атонію матки, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, передлежання плаценти, врослення плаценти, симультанну консервативну міомектомію з приводу множинної лейоміоми. П'ять жінок групи III

(18 % від об'єму групи) мали недоношену вагітність у строк 30–32 тижні. Дев'яти жінкам групи III через неконтрольовану кровотечу була виконана екстирпація матки з трубами ($n = 7$) або надпихова ампутація матки ($n = 2$) у двох випадках із додатковою перев'язкою клубових артерій. В одному випадку операція двобічної перев'язки клубових артерій дала змогу зберегти матку. Десяти жінкам групи III (37 % від обсягу групи) через гіпокоагуляцію на висоті крововтрати призначались антифібринолітики (препарати апротиніну або транексамової кислоти) у терапевтичних дозах, у чотирьох жінок застосовувався концентрат рекомбінантного фактора VIIa. У жодному випадку не проводилась корекція рівня фібриногену криопреципітатом чи концентратом фібриногену. Порівняння причин крововтрати у жінок усіх груп наводиться в табл. 2.

Як видно з табл. 2, більшість жінок I групи основною причиною крововтрати мали неускладнений кесарів розтин, причинами більшої крововтрати у групі II були технічні особливості операції, у групі III — гіпотонія матки.

На етапі госпіталізації проводився аналіз рівнів фібриногену серед жінок усіх груп. Дані наведені в табл. 3.

Як видно з табл. 3, переважна більшість жінок усіх груп мала рівень фібриногену, більший за 5 г/л.

Надалі всі жінки перенесли крововтрату, що потребувало замісної терапії. Слід зазначити, що крововтрата була пов'язана з власне кесаревим розтином та акушерськими ускладненнями — передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, атонією матки, передлежанням плаценти, вросенням плаценти. За даними історій пологів визначалися об'єми препаратів, що використовувались для проведення інтенсивної терапії: об'єм кристаліодів ($V_{кр.інт.тер.}$), об'єм колоїдів (якщо такі використовувались) — $V_{кол.}$, об'єм свіжозамороженої плазми — $V_{СЗП}$, об'єм еритроцитарної маси — $V_{ер.маси}$, загальний об'єм інфузійно-трансфузійної терапії — $V_{ІТТ}$. На початок операції або кровотечі жінка вважалася такою, що не має вихідного дефіциту води. Тривалість інфузійної терапії в кожному випадку оцінювалась індивідуально. Інтенсивна терапія закінчувалась при стабілізації показників гемодинаміки, погодинного діурезу. Бралось до уваги, що всі внутрішньовенно введені інфузійно-трансфузійні середовища переливались: 1) з метою компенсації крововтрати (кристаліоди, колоїди, препарати крові); 2) з метою корекції секвестрації рідини у тканини внаслідок хірургічної травми; 3) з метою задоволення поточних фізіологічних потреб у рідині (кристаліодні розчини). Об'єм рідини для задоволення поточних фізіологічних потреб визначався з розрахунку 30 мл/кг

Таблиця 1. Характеристика пацієнток на етапі госпіталізації (середні дані)

Групи	Вік	ІМТ	Нб, г/л	Ер., $\times 10^{12}/л$	Тр., $\times 10^9/л$	Заг. білок, г/л	Фібриноген, г/л
I	30,20 \pm 1,63	30,90 \pm 1,53	115,20 \pm 2,59	3,87 \pm 0,07	224,4 \pm 22,5	66,70 \pm 1,07	6,53 \pm 0,27
II	30,80 \pm 1,86	29,70 \pm 1,23	110,50 \pm 3,29	3,73 \pm 0,10	240,4 \pm 23,1	67,20 \pm 1,74	6,20 \pm 0,32
III	29,80 \pm 1,94	27,20 \pm 1,53	110,30 \pm 5,01	3,59 \pm 0,19	210,5 \pm 25,6	64,1 \pm 2,1	5,60 \pm 1,91

Примітка: ІМТ — індекс маси тіла.

маси тіла на добу і розраховувався лише на час проведення інтенсивної терапії. Об'єм рідини для корекції секвестрації рідини у тканини визначався як 6 мл/кг (операції середньої травматичності), або 500 мл/год, або 8,3 мл/хв і розраховувався на фактичний час операції ($V_{\text{секвестр}}$) [1]. Враховувались усі середовища, що вводились внутрішньовенно, та перорально прийнята рідина протягом інтенсивної терапії ($V_{\text{пер ос}}$). Загальний об'єм кристалоїдів для компенсації крововтрати ($V_{\text{кр.к.}}$) вираховувався таким чином: від суми об'ємів кристалоїдів, введених внутрішньовенно ($V_{\text{кр.інт.тер.}}$), та перорально прийнятої рідини ($V_{\text{пер ос}}$) віднімалися об'єми кристалоїдів для корекції секвестрації рідини у тканини під час операції ($V_{\text{секвестр}}$), та рідина для задоволення поточних фізіологічних потреб ($V_{\text{фіз.}}$) за весь час інтенсивної терапії ($t_{\text{ІТ}}$):

$$V_{\text{кр.к.}} = (V_{\text{кр.інт.тер.}} + V_{\text{пер ос}}) - (V_{\text{секвестр.}} + V_{\text{фіз.}} \cdot t_{\text{ІТ}}).$$

На підставі отриманих даних визначався об'єм інфузійно-трансфузійної терапії крововтрати ($V_{\text{ІТТ.к.}}$):

$$V_{\text{ІТТ.к.}} = V_{\text{кр.к.}} + V_{\text{кол.}} + V_{\text{СЗП}} + V_{\text{ер.маси}}$$

Структура інфузійно-трансфузійної терапії кровотеч наводиться в табл. 4.

Як видно з табл. 4, крововтрата у жінок групи I відновлювалась кристалоїдами або кристалоїдами та колоїдами. Крововтрата в жінок групи II відновлювалась кристалоїдами і препаратами крові або кристалоїдами, колоїдами та препаратами крові. Крововтрата в жінок групи III відновлювалась кристалоїдами, колоїдами, препаратами крові.

Як видно з табл. 1, рівні фібриногену на етапі госпіталізації (у термін пологів) становили

$6,53 \pm 0,27$ г/л, що збігається з сучасними даними [12]. Рівень фібриногену на першу післяопераційну добу в жінок, які перенесли неускладнений кесарів розтин (крововтрата до 1 % від маси тіла), становить у середньому $5,67 \pm 0,27$ г/л; у жінок, які перенесли крововтрату 1–2 % від маси тіла, — $5,56 \pm 0,35$ г/л за умови, що для відновлення крововтрати застосовувалась СЗП у середній дозі 3,5–4,7 мл/кг; середній рівень фібриногену у жінок, які перенесли акушерську крововтрату в об'ємі більше ніж 2 % від маси тіла, становить $4,75 \pm 0,48$ г/л за умови використання в структурі трансфузійної терапії СЗП у дозі 14,6 мл/кг.

Розподіл рівнів фібриногену в групах на першу післяопераційну добу наводиться в табл. 5.

З наведених даних видно, що лише в одній жінки групи III на першу післяопераційну добу рівень фібриногену був нижчим за 2 г/л.

Згідно з отриманими даними, лише в одному випадку кровотечі, що перевищувала 2 % від маси тіла, відповідно до сучасних рекомендацій виникли показання до застосування препаратів, що містять фібриноген (концентрат фібриногену, криопреципітат), причому навіть при відносно низькій концентрації фібриногену було досягнуто стійкого гемостазу.

Висновки

1. Нормальний рівень фібриногену у вагітних під час пологів становить $6,53 \pm 0,27$ г/л.

2. У більшості випадків замісна терапія свіжозамороженою плазмою у відповідних дозах є ефективною для підтримання безпечного рівня фібриногену і забезпечує стабільний гемостаз у породіль, які перенесли кровотечу.

Таблиця 2. Структура причин крововтрати у досліджуваних жінок, n

Причини крововтрати	Група I (крововтрата до 1 %), n = 53	Група II (крововтрата 1–2 %), n = 49	Група III (крововтрата понад 2 %), n = 27	Загалом, n = 129
Неускладнений кесарів розтин	43	0	0	43
Технічні особливості	0	14	0	14
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти*	5	8	7	20
Передлежання плаценти	2	8	1	11
Гіпотонічна маткова кровотеча (у т.ч. з вращенням плаценти)	0	9	8	17
Симультанна консервативна міомектомія	1	3	3	7
Симультанні операції на додатках	2	0	0	2
Надпихова ампутація матки	0	7	2	9
Екстирпація матки	0	0	6	6

Таблиця 3. Вихідні рівні фібриногену в групах вагітних на етапі госпіталізації, n (%)

Групи	Рівні фібриногену, г/л			
	< 2	2–3	3–5	> 5
I	0	0	2 (3,7)	51 (96,3)
II	0	0	2 (4)	47 (96)
III	0	1 (3,7)	7 (25,9)	19 (70,4)

Таблица 4. Структура проведенной заместительной инфузионно-трансфузионной терапии

Группы		Кристаллоиды		Колоиды*		СЗП		Эритроцитарная масса		Загалом	
		Мл/кг	Мл	Мл/кг	Мл	Мл/кг	Мл	Мл/кг	Мл	Мл/кг	Мл
I, n = 53	n = 31	8,75	714,8							8,75	714,8
	n = 22	8,6	727,33	5,41	454,5					14,01	659,05
II, n = 49	n = 24	9,72	776,6			3,55	284,5	2,59	207,5	16,07	1268,6
	n = 25	12,01	984,1	6,8	560	4,7	384	3,3	303,3	26,9	2195,42
III, n = 27		22,8	1692,1	10,5	777,7	14,6	1081,6	11,9	882,0	42,5	3,152

Примітки: * — препараты модифицированного желатину, гидроксietилкромхмалю 200/0,5, 130/0,4; СЗП — свіжозаморожена плазма.

Таблица 5. Розподіл концентрацій фібриногену у породіль на першу післяопераційну добу, n (%)

Группы	Рівні фібриногену, г/л			
	< 2	2-3	3-5	> 5
I	0	0	13 (24)	40 (76)
II	0	2 (4)	11 (22)	36 (74)
III	1 (3,7)	2 (7,4)	10 (37)	14 (55,6)

3. Немає необхідності рутинного використання криопреципітату або концентрату фібриногену в структурі терапії масивної післяпологової кровотечі в акушерстві за умови своєчасного застосування свіжозамороженої плазми в адекватній дозі.

Список літератури

1. Анестезиология. Национальное руководство / Под ред. акад. РАМН А.А. Бунятына, проф. В.М. Мизикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 155.
2. Дикий О.М., Шкоденко Г.І., Капустян С.В., Скоромець І.М. Масивні кровотечі в акушерсько-гінекологічній практиці, досвід лікування // Медицина неотложных состояний. — 2010. — 5(30). — С. 17-20.
3. Клигуненко Е.Н., Сединкин В.А. О компонентности восполнения массивной акушерской кровопотери // Медицина неотложных состояний. — 2012. — 4(43). — С. 21-23.
4. Banks A., Norris A. Massive haemorrhage in pregnancy «Continuing Education in Anaesthesia» // Critical Care & Pain. — 2005. — Vol. 5, № 6. — P. 45-9.
5. Bell S.F. et al. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage // Int. J. Obstet. Anesth. — 2010. — Vol. 19. — P. 218-23.

6. Bolliger D., Gorlinger K., Tanaka K.A. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution // Anesthesiology. — 2010. — Vol. 113. — P. 1205-19.

7. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E. et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage // J. Thromb. Haemost. — 2007. — Vol. 5. — P. 266-73.

8. Fibrinogen Concentrate as Initial Treatment for Postpartum Haemorrhage: A Randomized Clinically Controlled Trial (FIB-PPH) // Clinical Trials.gov / Ed. US National Institute of Health, 2012.

9. Johansson P.I., Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets — a review of the current literature // Transfusion. — 2010. — Vol. 50. — P. 701-10.

10. Ketchum L., Hess J.R., Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma // J. Trauma. — 2006. — Vol. 60. — P. 51-58.

11. Rahe-Meyer N., Sorensen B. Fibrinogen concentrate for management of bleeding // J. Thromb. Haemost. — 2011. — Vol. 9. — P. 1-5.

12. Rath W.H. Postpartum hemorrhage — update on problems of definitions and diagnosis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2011. — Vol. 90. — P. 421-8.

13. Szececi P.B., Jorgensen M., Klajnbard A. et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy // Thromb. Haemost. — 2010. — Vol. 103. — P. 718-27.

Отримано 12.12.14 ■

Гончаренко Д.А.¹, Жежер А.А.², Колившко А.М.²

¹КУ КОС «Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка»

²Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ — ФИБРИНОГЕН

Резюме. В статье на основании ретроспективного анализа историй родов женщин, которые перенесли различные по тяжести акушерские кровотечения, изучается уровень фибриногена в родах, а также в первые сутки после кровотечения. С учетом уровня фибриногена проводится оценка эффективности инфузионно-трансфузионной заместительной терапии, анализируется частота возникновения показаний к назначению препаратов, которые содержат фибриноген (криопреципитат, концентрат фибриногена).

Ключевые слова: акушерское кровотечение, синтетические коллоиды, кристаллоиды, инфузионно-трансфузионная терапия, фибриноген.

Honcharenko D.O.¹, Zhezher A.O.², Kolivshko A.M.²

¹Municipal Institution of Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Center for Mother and Child Healthcare»

²National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

THE KEY QUESTION OF REPLACEMENT THERAPY FOR OBSTETRIC HEMORRHAGES — FIBRINOGEN

Summary. The article on the basis of retrospective analysis of labor and delivery records in women, who had obstetric hemorrhages of varying severity, examines fibrinogen level at delivery term, as well as on the first day after bleeding. Based on the levels of fibrinogen, an evaluation of infusion-transfusion replacement therapy efficacy is carried out, the incidence of indications for fibrinogen-containing agents administration (cryoprecipitate, fibrinogen concentrate) is analyzed.

Key words: obstetric bleeding, synthetic colloids, crystalloids, infusion-transfusion therapy, fibrinogen.