

УДК 616-083.98:618.14-005.1

DOI: 10.22141/2224-0586.5.84.2017.109359

Сединкин В.А., Клигуненко Е.Н.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Обзор рекомендаций по интенсивной терапии острой массивной кровопотери в акушерстве

Резюме. В статье представлены современные рекомендации по интенсивной терапии острой кровопотери в акушерстве. Акушерские кровотечения остаются ведущей причиной материнской смертности во всем мире. Новые стратегии лечения кровотечений включают использование гемостатической реанимации с определением оптимального соотношения для введения различных компонентов и препаратов крови. Массивные протоколы трансфузии рекомендуют раннее использование продуктов крови и ограничивают традиционный подход ранней массивной инфузионной терапии на основе кристаллоидов. За последние несколько лет изменились данные о гемостатической реанимации, и в настоящее время ведутся обсуждения относительно оптимальных стратегий инфузионно-трансфузионной терапии. Использование транексамовой кислоты, концентрата фибриногена и концентрата протромбинового комплекса стало потенциально новой альтернативной стратегией лечения с улучшенными профилями безопасности.

Ключевые слова: акушерское кровотечение; кровопотеря; коагулопатия; инфузионно-трансфузионная терапия; интенсивная терапия; обзор

Кровотечение остается одним из наиболее частых и серьезных осложнений беременности, родов и послеродового периода и может стать причиной массивной кровопотери, что связано с высоким риском летального исхода [1, 2]. Основными причинами кровотечений в акушерстве являются гипо/атония матки, отслойка нормально расположенной плаценты, полное или частичное предлежание плаценты, разрыв матки, наследственные заболевания крови, коагулопатии, сепсис, эмболия околоплодными водами. Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности, уступая в некоторых странах экстрагенитальной патологии и преэклампсии [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), кровотечения составляют 34 % среди причин материнской смертности [4]. Каждые семь минут на планете одна потенциальная мать умирает от смертельного кровотечения [5]. Именно кровотечение (более 50 %) и артериальная гипертензия во время беременности (18 %) являются наиболее частыми причинами поступления беременных, рожениц и родильниц в отделения интенсивной терапии общего профиля,

причем 85 % пациенток необходимо проведение искусственной вентиляции легких и 78 % — вазопрессорной поддержки. Показатели материнской смертности среди пациенток отделения реанимации и интенсивной терапии общего профиля составили 13 %, при этом непосредственной причиной смерти было развитие ДВС-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности [6]. Послеродовые кровотечения встречаются примерно в 6 % случаев от всех родов, при этом кровотечения тяжелой степени составляют около 2 % и продолжают оставаться основной причиной материнской смертности [7]. Летальные исходы при послеродовом кровотечении регистрируются с частотой 1 на 1000 родов в наименее развитых странах и 1 на 100 000 родов в развитых странах [8]. Массивная кровопотеря, требующая гемотрансфузии восьми и более доз препаратов эритроцитов, ассоциируется с высокими показателями осложнений и гистерэктомии [9].

Из всех основных прямых причин материнской смертности (кровотечение, преэклампсия/эклампсия, сепсис, криминальный аборт, эмболия) кровотечения являются наиболее потенциально предот-

© «Медицина неотложных состояний», 2017

© Издатель Заславский А.Ю., 2017

© «Emergency Medicine», 2017

© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для корреспонденции: Сединкин Владислав Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: Vladyslav Sedinkin, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, State Institution "Dnipropetrovsk medical academy of Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

вратимыми. По данным ретроспективного анализа медицинской документации, проведенного авторами [10, 11], в 60–80 % случаев можно было избежать летального исхода. Основными причинами, приводящими к неблагоприятному исходу и прогнозу, являются [12, 13]:

- задержка с началом лечения из-за недооценки объема кровопотери;
- отсутствие и/или задержка с доставкой компонентов крови;
- отсутствие алгоритмов лечения;
- отсутствие профессиональных знаний и подготовки персонала (тренинги);
- недостаточная междисциплинарная связь;
- недостаточная организация работы (на уровне отделения, учреждения);
- ятрогенные осложнения.

Определение массивной кровопотери и активация протоколов лечения острой кровопотери

Существуют следующие критерии для определения понятия «массивная кровопотеря» [14–18]:

- потеря 100 % ОЦК в течение 24 часов;
- потеря 50 % ОЦК в течение 3 и менее часов;
- 150 мл/мин (для взрослого);
- 1,5 мл/(кг · мин) в течение ≥ 20 минут;
- 2 % от массы тела в течение 3 ч;
- уменьшение гематокрита на 10 % в сочетании с гемодинамическими нарушениями (артериальная гипотония);
- одномоментная кровопотеря более 1500–2000 мл (или 25–35 % ОЦК);
- потребность в трансфузии > 10 доз эритроцитарной массы в течение 24 часов.

Однако в острой ситуации на них трудно ориентироваться, так как большинство из них являются, по сути, ретроспективными. По ним не всегда легко определить, что по факту уже отмечается массивное кровотечение, особенно в случае гипо-/атонического кровотечения в послеродовом периоде. Раннее распознавание значительной потери крови у пациентки по следующим клиническим признакам: тахикардия > 115 уд/мин; ухудшение состояния плода; бледность, симптом бледного пятна > 2 с; олигоанурия — позволит ускорить неотложные мероприятия и предупредить развитие геморрагического шока. Поэтому в каждом лечебно-профилактическом учреждении должны быть локальные согласованные триггеры — пусковые значения для активации протокола по лечению массивного кровотечения. Больницы должны иметь локальные протоколы лечения массивного кровотечения с особенностями для конкретной клинической области (1D). Врачи, медицинские сестры и акушерки, которые непосредственно участвуют в лечении и наблюдении за пациентками, должны быть обучены умению раннего распознавания острой кровопотери, знать и активировать локальный протокол лечения массивного кровотечения и принимать соответствующие оперативные действия (1D) [19, 20].

В рекомендациях Европейской ассоциации анестезиологов по лечению пациентов с тяжелым перипартальным кровотечением указывается, что помощь при кровотечении в перипартальном периоде должна оказывать мультидисциплинарная команда. Протокол эскалации помощи должен включать применение утеротонических препаратов, хирургических и/или эндоваскулярных вмешательств, прокоагулянтов (1C). Необходимо осознавать риск и знать раннюю диагностику тяжелого кровотечения (C) [21].

Нерешенные вопросы и перспективы в интенсивной терапии острой кровопотери в акушерстве

Лечение острой кровопотери является далеко не решенной проблемой в связи с тем, что основные принципы инфузионно-трансфузионной тактики до настоящего времени четко не определены и не унифицированы. Ошибки в ее проведении нередко способствуют возникновению серьезных осложнений, иногда приводящих к гибели больных. A. Ioscovich et al. (2015) установили, что, несмотря на наличие протокола массивной гемотрансфузии, в большинстве стационаров (84,6 %) доступность тромбоэластографии и аппаратной реинфузии крови была намного ниже (составила 19,2 и 53,8 % соответственно) [22]. Выбор препарата, с которого следует начинать инфузионную терапию, до сих пор остается спорным. Одни исследователи полагают, что правильно заготовленная кровь является субстратом, сохраняющим в активном сбалансированном виде все факторы, участвующие в остановке кровотечения, поэтому препаратом выбора является именно она. Подобными свойствами не обладает даже нативная плазма, в которой уже через 3–4 часа активность свертывающих факторов резко снижается или сводится к нулю [23, 24]. Более того, восполняя ОЦК кровезаменителями другого типа, можно еще больше снизить концентрацию факторов гемостаза, тем самым усугубив кровотечение.

Триггерные точки принятия решения о трансфузии эритроцитарной массы в акушерстве

Субоптимальный гематокрит во время острой фазы кровотечения сопровождается дисфункцией органов и систем. При геморрагическом шоке ишемия миокарда обычно сопровождается нарушением сократимости в случаях систолического артериального давления < 88 мм рт.ст., диастолического артериального давления < 50 мм рт.ст. и частоты сердечных сокращений > 115 уд/мин [25].

Не выявлены клинические исследования триггерных точек принятия решения о трансфузии при представляющих опасность для жизни акушерских кровотечениях; но публиковались данные о соблюдении пороговой величины концентрации Hb 81 г/л [26].

В настоящее время обсуждаются триггерные точки послеоперационной анемии для принятия решения о переливании эритроцитарной массы. До 68 % трансфузий после родов могут не соответство-

вать рекомендациям руководств, и эритроцитарная масса зачастую переливается в завышенном в два раза объеме без очевидных на то оснований [27, 28].

Трансфузия 1–2 единиц эритроцитарной массы во время восстановления после родов может и не оказывать влияния на продолжительность лечения в стационаре. Пик анемии приходится примерно на 48 часов после родов [27]. Концентрация Hb и показатели физической слабости, отражающие качество жизни, коррелируют на протяжении первой недели после родов [29].

Другие авторы утверждают, что лечение кровотечения должно начинаться с введения кристаллоидных и коллоидных растворов, при этом трансфузия компонентов крови и прокоагулянтных препаратов должна осуществляться одновременно. Это связано с тем, что при тяжелой акушерской кровопотере может быстро развиться приобретенная коагулопатия, которая при массивной инфузионной терапии усугубляется дилуционной коагулопатией, ацидозом и гипотермией [30–32].

Лечение острой акушерской кровопотери предполагает обязательный принцип контроля за повреждением (damage control surgery), который включает в себя следующие этапы [33–37]:

1-й этап (акушер-гинеколог, хирург): после выполнения лапаротомии кровотечение останавливается любым способом: сдавлением, наложением зажимов, лигатур, тампонадой и даже пережатием аорты.

2-й этап (анестезиолог): стабилизация основных функций организма, что происходит существенно быстрее и эффективнее, чем в условиях продолжающегося кровотечения.

3-й этап: после ликвидации шока врач акушер-гинеколог уже в стабильной клинической ситуации обеспечивает необходимый для данного случая хирургический гемостаз.

При проведении интенсивной терапии массивной кровопотери в акушерстве уже не вызывает сомнения стратегия контроля за реанимацией (Damage control resuscitation). Суть стратегии сводится к применению объемного соотношения между свежзамороженной плазмой (СЗП) и эритроцитарной массой 1 : 1 или 1 : 1,5 и к раннему введению СЗП без учета данных лабораторного контроля [38]. В более расширенном варианте данная стратегия предполагает [39–45]:

- быструю диагностику массивной кровопотери и коагулопатии с помощью тромбоэластографии;

- до остановки кровотечения поддержание допустимой артериальной гипотонии на уровне систолического АД не более 90–100 мм рт.ст., так как при неустранимом источнике кровотечения повышение АД будет неизбежно увеличивать объем кровопотери;

- быструю остановку кровотечения хирургическим путем;

- профилактику развития/лечение гипотермии, ацидоза и гипокальциемии;

- профилактику гемодилюции за счет ограничения введения плазмозаменителей. Инфузионная терапия плазмозаменителями с максимальной ско-

ростью проводится для устранения гиповолемии на пике шока в объеме 30–40 мл/кг. Дальнейшая инфузия плазмозаменителей в объеме более 200 % от предполагаемого объема кровопотери и отсутствия компонентов крови должна проводиться только при мониторинге параметров гемодинамики (ударный объем, минутный объем кровообращения, сердечный индекс, общее периферическое сосудистое сопротивление), поскольку может привести к дилуционной коагулопатии и перегрузке жидкостью. Для регуляции гемодинамики в этих условиях допустимо использовать вазопрессоры (норадреналин, адреналин);

- не следует применять центральный венозный катетер для выбора объема инфузионной терапии и оптимизации преднагрузки при тяжелом кровотечении: вместо них следует рассмотреть динамическую оценку ответа на введение жидкости и неинвазивное измерение сердечного выброса (1В);

- при массивной кровопотере раннее (в первые 2 часа) применение протокола массивной трансфузии: эритроциты: плазма: тромбоциты: криопреципитат в соотношении 1 : 1 : 1 : 1 (имеются в виду эффективные лечебные дозы) [46];

- при массивной кровопотере и коагулопатии использование факторов свертывания крови (рекомбинантного активированного фактора VII — rFVIIa), фибриногена (криопреципитат) и концентратов факторов свертывания крови (концентрат протромбинового комплекса);

- использование эритроцитов минимального срока хранения;

- использование антифибринолитиков (трапексамовая кислота) [47, 48].

Согласно рекомендациям ВОЗ по профилактике и лечению послеродовых кровотечений, в качестве стартового раствора для коррекции гиповолемии необходимо использовать изотонические сбалансированные кристаллоидные растворы [15]. Наиболее часто применяемые солевые растворы приведены в табл. 1 в авторской классификации.

При использовании гидроксипроксиэтилкрахмала (ГЭК) в инфузионной терапии острой гиповолемии настоятельно рекомендуется ответственно подходить к выбору препарата, дозы и пациента. Один из подходов к применению ГЭК был предложен Р. Meubohm и соавт. (2014) с учетом следующих шести нижеперечисленных критериев:

- использовать ГЭК в ранние сроки после наступления шока, т.е. только на пике шока и гиповолемии;

- применять только для восполнения объема у гемодинамически нестабильных пациентов при гиповолемии, максимум в течение 24 часов. Введение должно быть прекращено после стабилизации гемодинамики;

- использовать надежные алгоритмы инфузионной терапии и предопределенные гемодинамические конечные точки;

- соблюдать максимальную дозу;

- применять объективные показатели гиповолемии (например, лактат);

— избегать использования при хронической или острой почечной недостаточности и если сохраняется олигурия на введение жидкости (с ГЭК или без него) в течение максимум 6 часов.

Таким образом, вопрос об оптимальном плазмозаменителе по-прежнему остается открытым и требует проведения дальнейших исследований. Несомненно и ни у кого не вызывает возражений только одно: свежезамороженная плазма — это универсальное лечебное средство, содержащее в оптимальном соотношении все факторы гемо- и антигемостаза, причем замораживание приводит к их активизации. Особого обсуждения заслуживает вопрос: с какой скоростью должна проводиться инфузионно-трансфузионная терапия при острой кровопотере? Ответ на этот вопрос вряд ли возможен без оценки скорости кровотечения и функциональных резервов правых отделов сердца, на которых и лежит вся нагрузка по прокачиванию вводимых объемов жидкости. В акушерской практике нередко наблюдаются ситуации, когда скорость кровопотери превышает 2 л/мин, поэтому восполнение объема циркулирующей крови должно проводиться именно с такой скоростью, особенно если учесть, что венозный возврат составляет 4–5 л/мин. В то же время нельзя не отметить, что максимальные скорости внутривенной инфузии, упоминаемые в литературе, составляют лишь 200–500 мл/мин. Широкое распространение получили специальные устройства для введения больших объемов жидкости со скоростью до одного литра в минуту на основе высокопроизводительных роликовых насосов. Необходимо избегать гиперволемии кристаллоидами или коллоидами до уровня, превышающего интерстициальное пространство в устойчивом состоянии и за его пределами оптимальной сердечной преднагрузки (1В) [39, 49].

Клеточная реинфузия в акушерстве (селсейверы).

Одной из наиболее перспективных методик восполнения при массивной кровопотере во время акушерских кровотечений является аппаратная реинфузия аутоэритроконцентрата. При проведении аутореинфузии во время оперативного родоразрешения аппаратом собирают кровь из раны с последующей реинфузией отмытых аутоэритроцитов. Преимущества реинфузии очевидны [50, 51]. Широкое внедрение данной терапевтической стратегии в клиническую практику высокоэффективно и безопасно, позволяет существенно снизить частоту аллоготрансфузий и способствует улучшению результатов оперативных вмешательств в целом. Реинфузия клеток хорошо переносится в акушерстве при условии соблюдения предосторожности в отношении резус-иммунизации (С) [52, 53].

Эксперты Европейской ассоциации анестезиологов в рекомендации по лечению пациентов с тяжелым периоперационным кровотечением полагают, что использование реинфузии клеток в периоперационный период при кесаревом сечении, возможно, уменьшает потребность в гомологичной трансфузии после операции и снижает продолжительность госпитализации (2В) [21]. Клеточная реинфузия в периоперационный период использовалась при оперативных вмешательствах в акушерстве, но не получила широкого распространения в связи с необходимостью подготовки персонала и техническими аспектами [54, 55]. Существуют опасения относительно возможности эмболии околоплодными водами и резус-иммунизации. Фильтры уменьшают контаминацию околоплодными водами, хотя эритроциты плода могут оставаться после фильтрации лейкоцитов, поэтому может быть рекомендовано выполнение тестов Kleihauer и терапия анти-D. Гипертензия тяжелой степени редко

Таблица 1. Классификация кристаллоидных растворов для инфузионной терапии (Клигуненко Е.Н., Сединкин В.А., Кравец О.В., 2017)

Среды организма/растворы	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						рН	Осмолярность (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности		
Плазма крови	135–145	3,5–5,3	2,2–2,6	0,8–1,2	95–105	–	7,35–7,45	275–295
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	–	7,26–7,38	298
Несбалансированные кристаллоидные растворы								
Раствор NaCl 0,9%	154	–	–	–	154	–	4,5–7,0	308
Раствор Рингера	147	4	2,25	–	155	–	5,0–7,0	309
Частично сбалансированные кристаллоидные растворы								
Раствор Рингера лактат	130	4	1,4	–	109	Лактат 28	6,0–7,5	273
Раствор Хартмана	131	5	2	–	111	Лактат 29	5,0–7,0	278
Полностью сбалансированные кристаллоидные растворы								
Стерофундин изотонический	145	4	2,5	1	127	Малат 5,0, ацетат 24	5,1–5,9	309
Йоностерил	137	4	1,65	1,25	110	Ацетат 36,8	5,0–7,0	291

встречается при инфузии отобранной крови. Реинфузия клеток может быть использована при кесаревом сечении, особенно у свидетелей Иеговы и при осложнениях вследствие предлежания плаценты, приросшей плаценты или повторной операции в связи с кровотечениями. Свидетели Иеговы, которые подготовлены к реинфузии отобранной в периоперационный период крови, часто нуждаются в том, чтобы система была приведена в рабочий вид для постоянного подключения, в том числе в период транспортировки в послеоперационную палату. Сравнение со стандартным лечением показало, что клеточная реинфузия уменьшает потребность в послеоперационной трансфузии гомологичной крови и госпитализации [56].

Фармакологическая коррекция гемостаза. Перспективы для купирования массивного акушерского кровотечения и уменьшения потребности в донорской крови наметились в последние годы и в области фармакологической коррекции гемостаза. В частности, наиболее перспективными методами терапии акушерских кровотечений в настоящее время являются применение ингибиторов фибринолиза и введение экзогенных препаратов фибриногена [57–59].

Особенности применения компонентов крови, факторов свертывания (концентраты факторов) и антифибринолитиков для обеспечения консервативного гемостаза указаны в табл. 2.

При рассмотрении разных методов изучается эмпирическое использование rFVIIa при лечении кровотечений, рефрактерных к общепринятой консервативной терапии [60]. Первое описание успешного лечения некупирующегося акушерского кровотечения с применением rFVIIa было опубликовано F. Moscardo et al. в 2001 г. [61]. Авторы сообщили о прекрасном гемостатическом эффекте rFVIIa при угрожающем жизни кровотечении после кесарева сечения у женщины с ДВС-синдромом. В дальней-

шем G. Vreborowicz et al., описывая опыт лечения массивного кровотечения с помощью rFVIIa, сообщили, что применение препарата позволило избежать проведения гистерэктомии в 2 из 6 случаев [62]. В настоящее время как rFVIIa, так и препараты протромбинового комплекса широко используются в клинической практике. В то же время следует подчеркнуть, что, несмотря на колоссальное значение указанных препаратов в терапии массивного акушерского кровотечения, способствующих значительному уменьшению объема кровопотери, они не должны использоваться для компенсации недостаточной инфузионной терапии при имеющемся дефиците ОЦК [63–65].

Антифибринолитические препараты являются важным компонентом в комплексной терапии массивного кровотечения. С этой целью в акушерской практике широко используется транексамовая кислота [66–68]. Применение данного препарата позволяет уменьшить объем кровопотери и снизить необходимость дальнейшей гемотрансфузии при отсутствии побочных эффектов. Согласно клиническим протоколам, принятым во многих странах на основании проведенного многоцентрового исследования World Maternal Antifibrinolytic (WOMAN), транексамовая кислота снижает риск смерти при кровотечении. Показание — первичная патологическая активация фибринолиза, при этом первоначальная нагрузочная доза составляет внутривенно 1 г в 100 мл 0,9% раствора NaCl в течение 10 мин, поддерживающая доза — в/в 1 г в 100 мл 0,9% раствора NaCl в течение 8 часов (12,5 мл/ч). В клиническом протоколе «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при послеродовом кровотечении» [33] рекомендуется следующая схема применения транексамовой кислоты: 15 мг/кг каждые 8 ч или инфузия 1–5 мг/кг/ч до остановки кровотечения.

В работе A.S. Ducloy-Bouthors и соавт. (2011 г.), где оценивался объем кровопотери при послеро-

Таблица 2. Дозы препаратов для обеспечения консервативного гемостаза при острых нарушениях в системе гемостаза (Шифман Е.М., Дробинская А.Н., Куликов А.В., Филиппов О.С., 2016)

Препарат	Доза	Уровень доказательности рекомендаций
Свежезамороженная плазма	15–20 мл/кг массы тела	RCOG — уровень D ASA — уровень A3 European guideline — уровень C1
Криопреципитат	1 доза на 10 кг массы тела	RCOG — уровень D ASA — уровень A3 European guideline — уровень C1
Тромбоцитарная масса	1 доза на 10 кг массы тела	RCOG — уровень D ASA — уровень A3 European guideline — уровень C1
Тромбоконцентрат	1–2 дозы	
Концентрат протромбинового комплекса	При остром кровотечении — 50 МЕ/кг, при отсутствии эффекта в течение 20 минут ввести повторно в той же дозе	RCOG — уровень D ASA — уровень A3 European guideline — уровень C2
Рекомбинантный активированный фактор VII	90–110 мкг/кг, при необходимости повторяется каждые 3 ч	RCOG — уровень D ASA — уровень A1 European guideline — C2
Транексамовая кислота	15 мг/кг внутривенно с последующей постоянной инфузией до остановки кровотечения	ASA — уровень A2-B WHO — слабая рекомендация European guideline — уровень A1

довых кровотечениях, рассматривалось использование высоких доз транексамовой кислоты. Так, инфузию транексамовой кислоты начинали с внутривенного введения 4 г в течение часа с последующим дополнительным введением 6 г в течение 6 часов. Были показаны уменьшение длительности кровотечения, его объема и снижение частоты гемотрансфузий. Однако данное исследование было недостаточным для выявления редких побочных эффектов транексамовой кислоты, связанных со значительным увеличением ее дозировки. Согласно рекомендациям ВОЗ (2012), назначение транексамовой кислоты при послеродовых маточных кровотечениях показано при отсутствии эффекта от окситоцина и других утеротоников, особенно в случаях, когда кровотечение связано с травмой родовых путей [15]. В систематическом обзоре, посвященном оценке эффективности и безопасности использования транексамовой кислоты, было продемонстрировано, что применение указанного препарата как с профилактической, так и с лечебной целью позволяет существенно снизить частоту акушерских кровотечений и объем кровопотери независимо от методики родоразрешения [68].

Фибриноген как предиктор возможного массивного кровотечения и способы его коррекции. Массивное акушерское кровотечение очень часто сопровождается снижением концентрации фибриногена — одного из основных факторов свертывания крови, что является предиктором тяжести кровопотери. Снижение концентрации фибриногена на каждый 1 г/л повышает в 2,6 раза риск кровотечения [69, 70].

Концентрация фибриногена во время беременности увеличивается с достижением показателя в норме — 4,5–5,8 г/л. Концентрация фибриногена снижается по мере роста уровня кровопотери. Уровень фибриногена в плазме менее 2 г/л сопровождается развитием тяжелого кровотечения, проявляющегося уменьшением концентрации гемоглобина на 40 г/л и более, потребностью в трансфузии эритроцитарной массы в количестве 4 единицы и более, необходимостью обеспечения гемостаза (ангиографическая эмболизация, хирургическое лигирование артерий, гистерэктомия), летальным исходом. Определение концентрации фибриногена на момент развития родов имеет меньшее прогностическое значение. Принимая во внимание физиологическое увеличение концентрации фибриногена при беременности, в настоящее время считается, что при лечении гипофибриногенемии возможно использовать более высокие реперные точки принятия решения (С), в частности предложен показатель фибриногена — 3 г/л [35].

До недавнего времени единственным вариантом решения этой проблемы была трансфузия криопреципитата, однако в последние десятилетия с этой целью стали широко использовать концентрат фибриногена, назначение которого оправданно при тяжелом акушерском кровотечении [71–75]. Концентрат фибриногена рекомендуется использовать при снижении плазменного уровня фибриногена

ниже 2,0 г/л [76]. Концентрат фибриногена содержит большее количество фибриногена и значительно повышает его уровень в плазме крови [70, 77]. Положительные эффекты введения фибриногена были показаны в работе S.F. Bell et al. в 2010 г. [78]. Введение концентрата фибриногена предполагает быстрое и эффективное лечение гипофибриногенемии при отсутствии серьезных неблагоприятных реакций [79]. Клинические испытания концентрата фибриногена показали улучшение гемостаза и уменьшение необходимости введения других компонентов крови. С. Fenger-Eriksen et al. (2008) продемонстрировали уменьшение объема инфузионной терапии у пациентов с тяжелым кровотечением, получавших концентрат фибриногена [80]. Одним из достоинств концентрата фибриногена, в отличие от криопреципитата, является его стабильность при комнатной температуре, отсутствие необходимости в размораживании и возможность быстрого введения пациенту. Высокая эффективность и безопасность применения концентрата фибриногена была продемонстрирована и в исследовании S. Makino et al. (2015), в которое вошла 101 беременная женщина в период с апреля 2008 по март 2013 г. Девяносто девять (98 %) женщин выжили, и только две умерли после назначения концентрата фибриногена. Объем кровопотери на момент назначения препарата у выживших женщин составил 3559 ± 2103 мл, а при ретроспективном анализе — 4562 ± 3198 мл. Все женщины употребляли концентрат фибриногена в дозе 3 г. На момент назначения концентрация фибриногена в плазме крови составила 70,5 мг/дл с последующим увеличением до 187 мг/дл. Только у женщин с эмболией околоплодными водами и атоническими маточными кровотечениями концентрация фибриногена в плазме крови была менее 150 мг/дл после введения первой дозы концентрата фибриногена. Средний прирост концентрации фибриногена составил 32,9 мг/дл на 1 г препарата. Побочных эффектов при введении концентрата фибриногена не наблюдалось [72]. Аналогичные результаты были получены у S. Mallaiiah et al. (2015), исследование которых продемонстрировало значительное снижение частоты применения препаратов крови и уменьшение осложнений после использования концентрата фибриногена [81].

Концентрат протромбинового комплекса (КПК), производимый из плазмы крови человека, представляет собой комбинацию четырех витамин-К-зависимых факторов свертывания — II, VII, IX и X. Помимо четырех прокоагулянтных факторов в состав препарата входят компоненты с антикоагулянтной активностью — гепарин, антитромбин III и протеин С, что снижает тромбогенность препарата. Тромбогенность может повышаться при повторных введениях больших доз КПК, поскольку при этом происходит кумуляция факторов с более длительным периодом полужизни, прежде всего факторов свертывания крови II и X.

Если содержание факторов свертывания крови в СЗП составляет 0,5–1,0 МЕ/мл, то в КПК эта кон-

центрация в 25 раз выше, и 20 мл КПК соответствует примерно 500–600 мл СЗП [82].

Появляется все больше работ, где приводятся данные об эффективности КПК при дилуционной коагулопатии, массивной кровопотере при травме, хирургических вмешательствах, в акушерстве. Введение КПК позволило выполнить кардиохирургические операции (аортокоронарное шунтирование, замена митрального, аортального клапанов сердца, хирургические вмешательства на грудном и брюшном отделах аорты) у больных, не получавших до операции варфарин, с развившимся кровотечением, не купирующимся переливанием компонентов крови. После введения КПК частичный или полный гемостаз достигнут у 78 % больных, уменьшилась потребность в трансфузиях эритроцитов (на 64 %), свежезамороженной плазмы (на 23 %), концентратов тромбоцитов (на 22 %), криопреципитата (на 70 %) [83].

При лечении массивной кровопотери при расчете дозы КПК, как правило, используют эмпирический подход. В большинстве случаев независимо от величины международного нормализованного отношения доза КПК 30 МЕ/кг обеспечивает купирование геморрагического синдрома.

КПК применялся при акушерских кровотечениях у пациенток, у которых был обнаружен приобретенный и врожденный дефицит факторов свертывания крови [84, 85]. У пациенток с акушерским кровотечением роль КПК полностью не доказана, и, следовательно, КПК не должен использоваться в качестве альтернативы базисной терапии у пациенток с нормальными показателями факторов свертывания крови. Однако в случае массивной кровопотери его применение обоснованно, если все остальные варианты терапии были исчерпаны [16, 86].

Необходимо подчеркнуть, что залогом успешной интенсивной терапии массивной кровопотери являются также профилактика и своевременное лечение гипотермии, ацидоза и коагулопатии, которые могут стать причиной прогрессирования патологического процесса и увеличения объема кровопотери. Это особенно важно при массивной кровопотере, когда нарушения свертывания крови в большинстве случаев носят вторичный характер и обусловлены дефицитом объема циркулирующей крови на фоне повреждения сосудистой стенки.

В акушерской практике наиболее полноценной из шкал для оценки тяжести ДВС-синдрома при кровопотере является шкала, предложенная Японским обществом акушеров и гинекологов (табл. 3).

При лечении ДВС-синдрома при массивных акушерских кровотечениях целесообразно использовать четкую последовательность действий, предложенную J.F. Hardy, P. De Moerloose и M. Samama (2004): 1. Согревание и предотвращение гипотермии. 2. Трансфузия препаратов эритроцитов. 3. Трансфузия свежезамороженной плазмы. 4. Применение факторов свертывания крови. 5. Трансфузия тромбоцитосодержащих сред. 6. Назначение

гемостатиков. Согласно данному алгоритму, ключевой задачей борьбы с коагулопатией при острой массивной кровопотере являются профилактика и коррекция гипотермии [87]. Это оправданно, так как в условиях гипотермии происходит ингибирование ферментативных процессов, лежащих в основе коагуляции крови. Кроме того, гипотермия усиливает фибринолиз и приводит к нарушению функции тромбоцитов. Именно наличие гипотермии у пациентов в критическом состоянии лежит в основе продолжающегося коагулопатического кровотечения при нормальных показателях лабораторных исследований гемостаза. Следующий этап терапии — это коррекция анемии, которая практически в 100 % случаев отмечается при коагулопатии. Несмотря на то, что эритроцит является самой простой клеткой организма человека, он, помимо своей основной функции — газотранспортной, выполняет ряд других жизненно важных функций. В частности, он участвует в свертывании крови, являясь основным структурным элементом красного тромба. Кроме этого, он модулирует ответ активированных тромбоцитов, активирует циклооксигеназу тромбоцитов, увеличивает синтез тромбосана А2 и способствует миграции тромбоцитов к сосудистой стенке. Увеличение количества эритроцитов может в семь раз повысить концентрацию тромбоцитов в пристеночном слое, создав оптимальные условия для тромбообразования и прекращения кровотечения [88]. С целью оценки эффективности инфузионно-трансфузионной терапии и диагностики имеющихся нарушений гемостаза в последние годы достаточно широко стали применять тромбоэластографию и тромбоэластометрию, которые позволяют получить быстрые и достоверные результаты непосредственно у постели больного. Отношение концентрации фибриногена к концентрации С-реактивного белка также позволяет диагностировать развитие ДВС-синдрома у пациенток с HELLP-синдромом и является предиктором исхода у новорожденных [89]. Особого внимания заслуживает работа O. Karlsson et al. (2014), в которой исследовали сорок пять женщин с массивным акушерским кровотечением и сорок девять — с кровопотерей менее 600 мл. Всем пациенткам проводили тромбоэластографию и у всех изучали коагулограмму. В коагулограмме оценивали количество тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, концентрацию фибриногена, антитромбина и D-димера. Установлено, что показатели тромбоэластографии, отражающие стабильность сгустка и фибринолиз, были значительно снижены у женщин с массивным кровотечением по сравнению с женщинами с физиологическим кровотечением. Время начала образования сгустка было также снижено. По данным коагулограммы также выявлены изменения, свидетельствующие о гипокоагуляции со значительными изменениями количества тромбоцитов, концентрации фибриногена и антитромбина. Наиболее выраженные корреляционные взаимосвязи были установлены между концентрацией

Таблица 3. Шкала ДВС-синдрома в акушерстве (Japanese Society of Obstetrics and Gynecology, 2014)

Критерии	Оценка
1. Основные заболевания	
А. Отслойка плаценты:	
Напряжение матки, гибель плода	5
Напряжение матки, живой плод	4
Подтверждение диагноза отслойки плаценты по данным УЗИ и КТГ	4
Б. Эмболия амниотической жидкостью:	
Острое легочное сердце	4
Искусственная вентиляция легких	3
Вспомогательная вентиляция	2
Только ингаляция кислорода	1
В. Связанное с ДВС-синдромом послеродовое кровотечение:	
Кровь из матки вытекает с низкой свертываемостью	4
Кровотечение более 2000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	3
Кровотечение 1000–2000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	1
Г. Эклампсия:	
Приступ эклампсии	4
Д. Тяжелая инфекция:	
Лихорадка, сопровождающаяся шоком, бактериемией и наличием в крови эндотоксинов	4
Продолжительная лихорадка или перемежающаяся лихорадка	1
Е. Другие основные заболевания:	
	1
2. Клинические симптомы	
А. Острая почечная недостаточность:	
Анурия (< 5 мл/ч)	4
Олигурия (5–20 мл/ч)	3
Б. Острое нарушение дыхания (исключая эмболию амниотической жидкостью):	
Искусственная или вспомогательная искусственная вентиляция легких	4
Только ингаляция кислорода	1
В. Органная недостаточность:	
Сердце (хрипы или пенистая мокрота и т.д.)	4
Печень (видимая желтуха и т.д.)	4
Мозг (нарушение сознания, судороги и т.д.)	4
Пищеварительный тракт (некротический энтерит и т.д.)	4
Другая тяжелая органная недостаточность	4
Г. Геморрагический диатез:	
Макроскопическая гематурия и мелена, пурпура и т.д.	4
Д. Симптомы шока:	
Частота пульса более 100 в 1 мин	1
Систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или снижение на 40 % и более	1
Холодный пот	1
Бледность	1
3. Результаты лабораторного исследования	
Продукты деградации фибрина/фибриногена более 10 пг/мл	1
Количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$	1
Фибриноген менее 1,5 г/л	1
Протромбиновое время более 15 с (или более 50 % от нормы)	1
Реакция оседания эритроцитов менее 4 мм/15 мин или менее 15 мм/ч	1
Время кровотечения более 5 минут	1
Другие компоненты гемостаза:	
Антитромбин менее 18 мг/дл или снижение до 60 %, плазминоген, прекалликреин, другие факторы снижения на 50 %	1
Диагноз	
8–12 баллов	Подозреваемый ДВС
≥ 13 баллов	Определенный ДВС

фибриногена, максимальной амплитудой и предполагаемой кровопотерей. Аналогичные корреляции были выявлены между максимальной амплитудой, концентрацией фибриногена и антитромбина. Авторы делают вывод, что изменения показателей коагулограммы и тромбоэластографии, свидетельствующие о выраженной гипокоагуляции, были отмечены только при установленной кровопотере около 2000 мл. В то же время исследователи отмечают, что, хотя тромбоэластография и обеспечивает более быструю оценку показателей свертывающей системы крови, традиционная коагулограмма позволяет выявить большие различия в показателях гемостаза и установить ведущее звено патогенеза продолжающегося кровотечения. Выявленные изменения в показателях коагулограммы имели более выраженные корреляционные взаимосвязи с предполагаемой кровопотерей по сравнению с показателями тромбоэластограммы. Следовательно, тромбоэластография и тромбоэластометрия высокоэффективны в условиях продолжающегося массивного кровотечения для скрининговой оценки показателей гемостаза, в то время как коагулограмма обладает большей чувствительностью и специфичностью [90].

В 1980 г. с помощью современной ДНК-технологии был создан rFVIIa (НовоСэвен®, Novo Nordisk, Дания) для профилактики и лечения кровотечений у больных ингибиторной формой гемофилии, у пациентов с приобретенной гемофилией, дефицитом фактора VII. Но в последнее десятилетие широкое распространение получило off-label-использование rFVIIa в клинической практике для профилактики и лечения кровотечений в кардиохирургии, акушерстве и гинекологии, нейрохирургии, травматологии и других областях медицины [91–93]. Так, было показано, что в США объем применения rFVIIa off-label превосходит использование в гематологической практике в 140 раз [94–96].

В руководствах ВОЗ по лечению послеродовых кровотечений эптакога альфа приводится как препарат, применение которого вызывает интерес, а эффективность пока не подтверждается из-за ограниченного количества доказательных исследований [15]. В руководстве ВОЗ приводятся данные ретроспективного когортного исследования, в ходе которого у 18 пациенток из 34 использовался rFVIIa. В результате отмечались снижение риска материнской смертности и уменьшение потребности в последующей коррекции уровня гемоглобина и активированного частичного тромбопластинового времени. При этом значимость препарата возрастала при решении вопроса о необходимости гистерэктомии. В заключительной части эксперты ВОЗ не делают конкретных рекомендаций по применению эптакога альфа при послеродовых кровотечениях из-за недостатка результатов исследований. Однако считают целесообразным его использование при послеродовом кровотечении у женщин при специфических гематологических показаниях, а также при жизнеугрожающих состояниях. Также указано, что применение rFVIIa может быть сопряжено с опасными для

жизни побочными эффектами. Согласно руководству британского Королевского колледжа акушеров и гинекологов (2011 г.; 2016 г., с поправками) применение rFVIIa возможно при жизнеугрожающих послеродовых кровотечениях после консультации с гематологом в дополнение к стандартной фармакологической и хирургической терапии [16, 97]. Предлагаемая доза составляет 90 мг/кг, которая при отсутствии гемостатического эффекта может быть повторно введена через 15–30 мин. Перед повторным введением необходимо проверить и при необходимости скорректировать уровень фибриногена (не менее 1 г/л) и тромбоцитов (не менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$), влияющих на гемостатический эффект rFVIIa.

Несмотря на то, что отсутствуют четкие доказательства тромботических осложнений при использовании rFVIIa при послеродовых кровотечениях, существует ряд сообщений о развитии тромбозов, связанных с его применением в кардиохирургической практике. Руководство по применению rFVIIa при послеродовых кровотечениях в Австралии и Новой Зеландии регламентирует использование эптакога альфа активированного в лечении продолжающегося послеродового кровотечения при неэффективности других медикаментозных и хирургических методов лечения до проведения гистерэктомии [98]. Возможно двукратное введение rFVIIa в дозе 90 мкг/кг. Повторное введение проводится через 20 мин при отсутствии или недостаточном эффекте от первого введения. Перед повторным введением необходимо убедиться в оптимальном уровне фибриногена, тромбоцитов, кальция сыворотки крови, а также проверить pH крови и температуру тела пациентки. В центрах, не имеющих возможности проведения артериальной перевязки или радиологической эмболизации, введение rFVIIa может предшествовать хирургическим методам лечения. При отсутствии эффекта от двух введений rFVIIa выполняется гистерэктомия. Все пациентки, прошедшие лечение rFVIIa, должны быть включены в гемостазиологический регистр.

В рекомендациях Европейской ассоциации анестезиологов по лечению пациентов с тяжелым периоперационным кровотечением вопрос о применении rFVIIa должен быть рассмотрен в качестве последнего варианта лечения в силу риска тромбозомболических осложнений (1B). До назначения rFVIIa следует оптимизировать концентрацию фибриногена и количество тромбоцитов (2C) [21].

Таким образом, следуя принципу «контроль за коагуляцией» при акушерском кровотечении, для проведения эффективного консервативного гемостаза необходимо использовать:

1. Антифибринолитики (транексамовая кислота) [15, 16, 19, 21, 33, 86].
2. Рестриктивный тип восполнения дефицита ОЦК коллоидами и кристаллоидами.
3. Компоненты крови: свежезамороженную плазму, криопреципитат, тромбоцитарную массу и факторы (концентраты факторов) свертывания крови [15, 16, 19, 21, 33, 34, 42].

4. При гипотонии матки — утеротоники (окситоцин, мизопропрост, карбетоцин, метилэргометрин) [15, 16, 36, 39].

Выводы

1. Оказание неотложной помощи при острой кровопотере в акушерстве является одной из приоритетных задач по снижению материнской заболеваемости и смертности. При наличии имеющихся возможностей по обеспечению консервативного и хирургического гемостаза, восполнению гиповолемии, обеспечению адекватного транспорта кислорода чрезвычайно важно определить не только перечень лечебных мероприятий, но и темп оказания помощи. При определении темпа оказания помощи становятся более ясными приоритеты каждого этапа, что позволяет планировать необходимый запас как лекарственных препаратов, так и расходного материала.

2. Интенсивная терапия массивной кровопотери также должна строиться с учетом использования современных препаратов для проведения инфузионной терапии, таких как транексамовая кислота, концентраты фибриногена и протромбинового комплекса, четкого определения показаний для применения компонентов крови и изолированных факторов свертывания, эффективных гемостатических препаратов.

3. Своевременная остановка кровотечения в сочетании с адекватной интенсивной терапией позволяет реализовать органосохраняющую тактику и предотвратить развитие критического состояния даже в условиях ограниченных возможностей.

4. Комбинированное использование всех доступных современных методов интенсивной терапии акушерского кровотечения позволяет существенно уменьшить объем кровопотери и улучшить результаты лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Marr L. *Quantifying severe maternal morbidity in Scotland: a continuous audit since 2003* / L. Marr, C. Lennox, A.K. McFadyen // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2014. — Vol. 27. — P. 275-281. — doi: 10.1097/ACO.000000000000079.
2. Su L.L. *Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy* / L.L. Su, Y.S. Chong // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 26(1). — P. 77-90. — doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.008.
3. Say L., Chou D., Gemmill A. et al. *Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis* // *Lancet Glob Health.* — 2014. — Vol. 2. — P. 323-33. — doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
4. Alison M., Ayadi E., Nuriya R. et al. *Advances in the treatment of postpartum hemorrhage* // *Obstet Gynecol.* — 2013 — Vol. 8(6). — P. 525-537.
5. Potts M. *Maternal mortality: one death every 7 min* / M. Potts, N. Prata, N.N. Sahin-Hodoglugil // *Lancet.* —

2010. — Vol. 375. — P. 1762-1763. — doi: 10.1016/S0140-6736(10)60750-7.

6. *Obstetric patients requiring intensive care: a one year retrospective study in a tertiary care institute in India* / N. Ashraf, S.K. Mishra, P. Kundra et al. // *Anesthesiol Res. Pract.* — 2014. — 789450. — doi: 10.1155/2014/789450.

7. *Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review* / G. Carroli, C. Cuesta, E. Abalos, A.M. Gulmezoglu // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 22(6). — P. 999-1012. — doi: 10.1016/j.bpobgyn.2008.08.004.

8. Schött Ulf. *Principal component analysis to improve treatment of postpartum haemorrhages* // *J. of Case Reports and Clinical Research Studies.* — 2014. — Vol. 1(1). — E2.

9. *The epidemiology and outcomes of women with postpartum haemorrhage requiring massive transfusion with eight or more units of red cells: a national cross-sectional study* / L. Green, M. Knight, F.M. Seeney et al. // *BJOG.* — 2016. — Vol. 123(13). — P. 2164-2170. — doi: 10.1111/1471-0528.13831.

10. *Beyond the numbers: classifying contributory factors and potentially avoidable maternal deaths in New Zealand, 2006–2009* / C. Farquhar, L. Sadler, V. Masson et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 205. — P. 331, e1-331, e8.

11. *Postpartum hemorrhage resulting from uterine atony after vaginal delivery: factors associated with severity* / M. Driessen, M.-H. Bouvier-Colle, C. Dupont et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 117. — P. 21-31.

12. Upadhyay K. *Risk management and medicolegal issues related to postpartum haemorrhage* / K. Upadhyay, H. Scholefield // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 1149-1169.

13. *Incidence and management of postpartum haemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France* / C. Dupont, S. Touzet, C. Colin et al. // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2009. — Vol. 18. — P. 320-327.

14. Guasch E. *Massive obstetric hemorrhage: Current approach to management* / E. Guasch, F. Gilsanz // *Med Intensiva.* — 2016. — Vol. 40. — P. 298-310. — doi: 10.1016/j.medint.2016.02.010.

15. *WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage* / World Health Organization. — Geneva, 2012. — 41 p. — PMID: 23586122. — http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548502/en/

16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Prevention and management of postpartum haemorrhage* / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists // *BJOG.* — 2016. — doi: 10.1111/1471-0528.14178.

17. *Cutting-Edge Strategies in Massive Transfusion in Patients of Obstetric Hemorrhage* / R. Saxena, A. Saxena, R. Raj, T. Marcelle // *J. Gen. Pract. (Los Angel).* — 2016. — Vol. 4. — P. 280. — doi:10.4172/2329-9126.1000280.

18. *The use of postpartum hemorrhage protocols in United States academic obstetric anesthesia units* / R.M. Kacmar, J.M. Mhyre, B.M. Scavone et al. // *Anesth. Analg.* — 2014. — Vol. 119(4). — P. 906-10.

19. Girard T. *New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm* / T. Girard, M. Mörtl, D. Schlembach // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2014. — Vol. 27(3). — P. 267-74.

20. *Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document)* / J.V. Llau,

- F.J. Acosta, G. Escolar et al. // *Med Intensiva*. — 2015. — Vol. 39(8). — P. 483-504. — doi: 10.1016/j.medin.2015.05.002.
21. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology / S.A. Kozek-Langenecker, A. Afshari, P. Albaladejo et al. // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2013. — Vol. 30. — P. 270-382. — doi: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b.
22. Israeli survey of anesthesia practice related to placenta previa and accrete / A. Ioscovich, D. Shatalin, A.J. Butwick et al. // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2015. — Vol. 24.
23. Методы аутогемодонорства в акушерстве и гинекологии / Т.А. Федорова, В.Н. Серов, О.В. Рогачевский, М.В. Грибова // *Материалы научно-практической конференции «Критические состояния в акушерстве и неонатологии»*. — Петрозаводск, 2004. — С. 185-188.
24. Ivens F.C. Human albumin and colloid fluid replacement: their use in general surgery / F.C. Ivens, F. Christiaens // *Acta Anasth. Belg.* — 1995. — Vol. 46. — P. 3-18.
25. High incidence of myocardial ischemia during postpartum hemorrhage / P.C. Karpati, M. Rossignol, M. Pirot et al. // *Anesthesiology*. — 2004. — Vol. 100. — P. 30-36.
26. Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient — a retrospective audit / C. So-Osman, J. Cicilia, A. Brand et al. // *Vox Sang.* — 2010. — Vol. 98. — P. 65-69.
27. Retrospective analysis of transfusion outcomes in pregnant patients at a tertiary obstetric center / A.J. Butwick, P. Aleshi, M. Fontaine et al. // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2009. — Vol. 18. — P. 302-308.
28. Parker J. A retrospective one-year single-centre survey of obstetric red cell transfusions / J. Parker, J. Thompson, S. Stanworth // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2009. — Vol. 18. — P. 309-313.
29. New insights into fatigue and health-related quality of life after delivery / A.J. Jansen, J.J. Duvetkot, W.C. Hop et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2007. — Vol. 86. — P. 579-584.
30. Bonnet M.P. Prohemostatic interventions in obstetric hemorrhage / M.P. Bonnet, O. Basso // *Semin Thromb. Hemost.* — 2012. — Vol. 38. — P. 259-64. — doi: 10.1055/s-0032-1302441.
31. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol / M. Burtelow, E. Riley, M. Druzin et al. // *Transfusion*. — 2007. — Vol. 47(9). — P. 1564-1572. — doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01404.x.
32. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients / M. Maegele, R. Lefering, N. Yucel et al. // *Injury*. — 2007. — Vol. 38(3). — P. 298-304. — doi: 10.1016/j.injury.2006.10.003.
33. Шифман Е.М. Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации / Е.М. Шифман, А.В. Куликов, С.П. Беломестнов // *Анестезиология и реаниматология*. — 2014. — № 1. — P. 76-78.
34. Кровопотеря в акушерстве: главные этапы оказания помощи / А.В. Куликов, Е.М. Шифман, С.П. Беломестнов и др. // *Гинекология*. — 2015. — № 17(6). — С. 22-26.
35. Collis R.E. Haemostatic management of obstetric haemorrhage / R.E. Collis, P.W. Collins // *Anaesthesia*. — 2015. — Vol. 70, Suppl. 1. — P. 78-86, e27-8. — doi: 10.1111/anae.12913.
36. Hemostatic resuscitation in postpartum hemorrhage — a supplement to surgery / K. Ekelund, G. Hanke, J. Stensballe et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2015. — Vol. 94(7). — P. 680-92. — doi: 10.1111/aogs.12607.
37. Shah M. Surgical intervention in the management of postpartum hemorrhage / M. Shah, J.D. Wright // *Semin. Perinatol.* — 2009. — Vol. 33(2). — P. 109-15.
38. Saule I. Transfusion practice in major obstetric haemorrhage: lessons from trauma / I. Saule, N. Hawkins // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2012. — Vol. 21. — P. 79-83.
39. Современные аспекты терапии маточных кровотечений при предлежании плаценты / О.В. Рязанова, Ю.С. Александрович, Е.М. Шифман и др. // *Педиатр*. — 2016. — Т. 7(3). — С. 117-127.
40. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage / N.M. De Lange, M.D. Lancé, R. de Groot et al. // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2012. — Vol. 67(7). — P. 426-35.
41. How we manage the haematological aspects of major obstetric haemorrhage / S. Allard, L. Green, B.J. Hunt // *Br. J. Haematol.* — 2014. — Vol. 164. — P. 177-88. — doi: 10.1111/bjh.12605.
42. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management / American Society of Anesthesiologists // *Anesthesiology*. — 2015. — Vol. 122(2). — P. 241-75.
43. Jadon A. Blood transfusion practices in obstetric anaesthesia / A. Jadon, R. Bagai // *Indian J. Anaesth.* — 2014. — Vol. 58(5). — P. 629-36.
44. The use of postpartum hemorrhage protocols in United States academic obstetric anesthesia units / R.M. Kacmar, J.M. Mhyre, B.M. Scavone et al. // *Anesth. Analg.* — 2014. — Vol. 119(4). — P. 906-10.
45. Management of major postpartum hemorrhage / S. Nebout, N. Merbai, V. Faitot, H. Keita // *Presse Med.* — 2014. — Vol. 43(2). — P. 111-7. — doi: 10.1016/j.lpm.2013.06.026.
46. An Update on the use of Massive Transfusion Protocols in Obstetrics / L.D. Pacheco, G.R. Saade, M.M. Costantine et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 214(3). — P. 340-344. — doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.068.
47. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety / L.E. Shields, S. Wiesner, J. Fulton, B. Pelletreau // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 212(3). — P. 272-80. — doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.012.
48. Study protocol. TRAAP — TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial / L. Sentilhes, V. Daniel, A. Darsonval et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2015. — Vol. 14(15). — P. 135.
49. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systemic review and meta-analysis / R. Zarychanski, A.M. Abou-Setta, A.F. Turgeon et al. // *JAMA*. — 2013. — Vol. 309. — P. 678-688.
50. Routine cell salvage during elective caesarean section: a pilot randomised trial / J. Geoghegan, L. Middleton, P. Moore et al. // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2015. — Vol. 24. — P. 86-7. — doi: 10.1016/j.ijoa.2014.08.003.
51. Ashworth A. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia / A. Ashworth, A.A. Klein // *British Journal of Anaesthesia*. — 2010. — Vol. 105. — P. 401-16.

52. Cell Salvage in Obstetrics / H. Goucher, C.A. Wong, S.K. Patel, P. Toledo // *Anesth. Analg.* — 2015. — Vol. 121(2). — P. 465-8.
53. Milne M.E. Red blood cell salvage during obstetric hemorrhage / M.E. Milne, M.H. Yazer, J.H. Waters // *Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 125. — P. 919-923. — doi: 10.1097/AOG.0000000000000729.
54. Malik S. Cell saver use in obstetrics / S. Malik, H. Brooks, T. Singhal // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2010. — Vol. 30. — P. 826-828.
55. The development and implementation of an obstetric cell salvage service / N.J. McDonnell, D. Kennedy, L.J. Long et al. // *Anaesth. Intensive Care.* — 2010. — Vol. 38. — P. 492-499.
56. Audit of cell salvage use in obstetric patients: adding experience / N. Parry, C. Junghans, V. Skelton, A. Okunuga // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2010. — Vol. 19. — P. 238-239.
57. Lockhart E. Postpartum hemorrhage: a continuing challenge / E. Lockhart // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 132-137.
58. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage / B.J. Hunt, S. Allard, D. Keeling et al. // *Br. J. Haematol.* — 2015. — Vol. 170. — P. 788-803. — doi: 10.1111/bjh.13580.
59. Goobie S.M. Tranexamic acid: still far to go // *Br. J. Anaesth.* — 2017. — Vol. 118(3). — P. 293-295. — doi: 10.1093/bja/aew470.
60. The use of recombinant factor VIIa on the therapy of massive bleeding after cesarean section / P. Uharcek, M. Mlynec, M. Kellner, E. Lajtman // *Ceska Gynekol.* — 2007. — Vol. 72(3). — P. 200-202.
61. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII / F. Moscardo, F. Perez, J. de la Rubia et al. // *Br. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 114(1). — P. 174-176. — doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02878.x.
62. Breborowicz G.H. Efficacy of recombinant activated factor VII (rFVIIa, NovoSeven) in prenatal medicine / G.H. Breborowicz, S. Sobieszczyk, M. Szymankiewicz // *Arch. Perinat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 21-27.
63. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding — a European perspective / J.L. Vincent, R. Rossaint, B. Riou et al. // *Crit. Care.* — 2006. — Vol. 10. — P. 120.
64. Ahonen J. The role of recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2012. — Vol. 25. — P. 309-14. — doi: 10.1097/ACO.0b013e3283532007.
65. Advances in the treatment of postpartum hemorrhage / M. Alison, El. Ayadi, R. Nuriya et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 8(6). — P. 525-537.
66. Uterine balloon tamponade in combination with topical administration of tranexamic acid for management of postpartum hemorrhage / M. Kinugasa, H. Tamai, M. Miyake, T. Shimizu // *Case Rep. Obstet. Gynecol.* — 2015. — 195036. — doi: 10.1155/2015/195036.
67. Tranexamic acid for hyperfibrinolytic hemorrhage during conservative management of placenta percreta / L. Schröder, B. Pötzsch, H. Rühl, U. Gembruch // *Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 126(5). — P. 1012-5. — doi: 10.1097/AOG.0000000000000915.
68. Ng W.C. Tranexamic acid: a clinical review / W.C. Ng, A. Jerath, M. Wasowicz // *Anesthesiol Intensive Ther.* — 2015. — Vol. 47(4). — P. 339-50. — doi: 10.5603/AIT.a2015.0011.
69. Guasch E. Treatment of postpartum hemorrhage with blood products in a tertiary hospital: outcomes and predictive factors associated with severe hemorrhage / E. Guasch, F. Gilsanz // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2016. — Vol. 22(7). — P. 685-692. — doi: 10.1177/1076029615573303.
70. Onwuemene O. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future / O. Onwuemene, D. Green, L. Keith // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 2012. — Vol. 119(1). — P. 3-5. — doi: 10.1016/j.ijgo.2012.07.001.
71. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage / B. Charbit, L. Mandelbrot, E. Samain et al. // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5. — P. 266-73. — doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.
72. National survey of fibrinogen concentrate usage for postpartum hemorrhage in Japan: investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology / S. Maki-no, S. Takeda, T. Kobayashi et al. // *J. Obstet. Gynecol. Res.* — 2015. — Vol. 41(8). — P. 1155-60. — doi: 10.1111/jog.12708.
73. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage — an observational study / S. Ahmed, C. Harrity, S. Johnson et al. // *Transfus Med.* — 2012. — Vol. 22. — P. 344-9.
74. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate / P.W. Collins, C. Solomon, K. Sutor et al. // *Br. J. Anaesth.* — 2014. — Vol. 113. — P. 585-95.
75. The haematological features and transfusion management of women who required massive transfusion for major obstetric haemorrhage in the UK: a population based study / L. Green, M. Knight, F. Seeney et al. // *Br. J. Haematol.* — 2016. — Vol. 172. — P. 616-24.
76. Mercier F.J. Use of clotting factors and other prohemostatic drugs for obstetric hemorrhage / F.J. Mercier, M.P. Bonnet // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2010. — Vol. 23(3). — P. 310-6. — doi: 10.1097/ACO.0b013e32833835a2.
77. FIB-PPH trial group. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial / A.J. Wikkelsø, H.M. Edwards, A. Afshari // *Br. J. Anaesth.* — 2015. — Vol. 114. — P. 623-33. — doi: 10.1093/bja/aeu444.
78. The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenemia rapidly during obstetric haemorrhage / S.F. Bell, R. Rayment, P.W. Collins, R.E. Collis // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2010. — Vol. 19(2). — P. 218-223. — doi: 10.1016/j.ijoa.2009.08.004.
79. Effects of fibrinogen concentrate administration during severe hemorrhage / H.R. Thorarinsdottir, F.T. Sigurbjornsson, K. Hreins-son et al. // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2010. — Vol. 54(9). — P. 1077-1082. — doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02289.x.
80. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations / C. Fenger-Eriksen, M. Lindberg-Larsen, A. Q. Christensen et al. // *Br. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 101. — P. 769-773. — doi: 10.1093/bja/aen270.
81. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage / S. Mallaiah, P. Barclay, I. Harrod et al. // *Anaesthesia.* — 2015. — Vol. 70(2). — P. 166-175. — doi: 10.1111/anae.12859.
82. Levy J.H. Perioperative hemostatic management of patients treated with vitamin K antagonists / J.H. Levy, K.A. Tanaka, W. Dietrich // *Anesthesiology.* — 2008. — Vol. 109. — P. 918-926.

83. Bruce D., Nokes T.J.C. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital // *Crit. Care.* — 2008. — Vol. 12. — P. 105. — doi: 10.1186/cc6987.
84. Larrain C. Congenital blood coagulation factor X deficiency. Successful result of the use of prothrombin concentrated complex in the control of caesarean section hemorrhage in 2 pregnancies / C. Larrain // *Revista Medica de Chile.* — 1994. — Vol. 122. — P. 1178-1183.
85. Postpartum acquired hemophilia (factor VIII inhibitors): a case report and review of the literature / S.A. Shobeiri, E.C. West, M.J. Kahn, T.E. Nolan // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2000. — Vol. 55. — P. 729-737.
86. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016 / A.A. Klein, P. Arnold, R. Bingham et al. // *Anaesthesia.* — 2016. — Vol. 71. — P. 829-842. — doi: 10.1111/anae.13489.
87. Hardy J.F. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management / J.F. Hardy, P. de Moerloose, M. Samama // *Can. J. Anaesth.* — 2004. — Vol. 51(4). — P. 293-310. — doi: 10.1007/BF03018233.
88. Nearwall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood / W.S. Uijtewaal, E.J. Nijhof, P.J. Bronkhorst et al. // *Am. J. Physiol.* — 1993. — Vol. 264(4, Pt 2). — P. 1239-44.
89. Windsperger K. The fibrinogen/CRP ratio as a new parameter for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in patients with HELLP syndrome and as a predictive factor for neonatal outcome / K. Windsperger, R. Lehner // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Vol. 208(2). — P. 118, e1-7. — doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.025.
90. Karlsson O. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? / O. Karlsson, A. Jeppsson, M. Hellgren // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2014. — Vol. 23(1). — P. 10-17. — doi: 10.1016/j.ijoa.2013.07.003.
91. Overview on the use of recombinant factor VIIa in obstetrics and gynecology. *Expert Rev. / S. Scarpelini, B. Nascimento, H. Tien et al.* // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 2(2). — P. 217-226.
92. Dutta T.K. Rational Use of Recombinant Factor VIIa in Clinical Practice / T.K. Dutta, S.P. Verma // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* — 2014. — Vol. 30(2). — P. 85-90.
93. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial / G. Lavigne-Lissalde, A.G. Aya, F.J. Mercier et al. // *J. Thromb. Haemost.* — 2015. — Vol. 13. — P. 520-9. — doi: 10.1111/jth.12844.
94. Ghorashian S. Off-license use of recombinant activated factor VII / S. Ghorashian, B.J. Hunt // *Elsevier Blood Reviews.* — 2004. — Vol. 18. — P. 245-259.
95. Logan A.C. Off-label use of recombinant factor VIIa in U.S. hospitals: analysis of hospital records / A.C. Logan, V. Yank, R.S. Stafford // *Ann. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 154(8). — P. 516-522.
96. Johansson P.I. Off-label use of recombinant factor VIIa for treatment of haemorrhage: results from randomized clinical trials // *Vox Sang.* — 2008. — Vol. 95(1). — P. 1-7.
97. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta / *World Health Organization.* — 2009, Geneva. — 56 p.
98. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric hemorrhage / A. Welsh, C. McLintock, S. Gatt et al. // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology.* — 2008. — Vol. 48. — P. 12-16.

Получено 19.03.2017 ■

Седінкін В.А., Клігуненко О.М.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Огляд рекомендацій з інтенсивної терапії гострої масивної крововтрати в акушерстві

Резюме. У статті подано сучасні рекомендації з інтенсивної терапії гострої крововтрати в акушерстві. Акушерські кровотечі залишаються провідною причиною материнської смертності в усьому світі. Нові стратегії лікування кровотеч передбачають використання гемостатичної реанімації з визначенням оптимального співвідношення для введення різних компонентів і препаратів крові. Масивні протоколи трансфузії рекомендують раннє використання продуктів крові й обмежують традиційний підхід ранньої масивної інфузійної терапії на основі кристалоїдів. За

останні кілька років змінилися дані про гемостатичну реанімацію, і тепер ведуться обговорення щодо оптимальних стратегій інфузійно-трансфузійної терапії. Використання транексамової кислоти, концентрату фібриногену і концентрату протромбінового комплексу стало потенційно новою альтернативною стратегією лікування з поліпшеними профілями безпеки.

Ключові слова: акушерська кровотеча; крововтрата; коагулопатія; інфузійно-трансфузійна терапія; інтенсивна терапія; огляд

V.A. Sedyukin, O.M. Klygunenko

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Review of recommendations on the intensive care for acute massive hemorrhage in obstetrics

Abstract. The article presents current recommendations on the intensive therapy of acute blood loss in obstetrics. Obstetric haemorrhage remains a leading cause of maternal mortality worldwide. New strategies in hemorrhage treatment include the use of hemostatic resuscitation, although the optimal ratio to administer the various blood products is still unknown. Massive transfusion protocols involve the early utilization of blood products and limit the traditional approach of early massive

crystalloid-based resuscitation. The evidence behind hemostatic resuscitation has changed in the last few years, and debate is ongoing regarding optimal transfusion strategies. The use of tranexamic acid, fibrinogen concentrates, and prothrombin complex concentrates has emerged as new potential alternative treatment strategies with improved safety profiles.

Keywords: obstetric haemorrhage; blood loss; coagulopathy; infusion-transfusion therapy; intensive care; review