



Последовательное применение рекомбинантных и плазматических факторов системы свертывания крови в интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения

А. В. КУЛИГИН, А. В. ЛУШНИКОВ, Е. Е. ЗЕУЛИНА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов, РФ

РЕЗЮМЕ

Массивные акушерские кровотечения (МАК) – одно из наиболее грозных осложнений беременности, родов и раннего послеродового периода, входящих в триаду ведущих причин материнской смертности как в мире, так и в Российской Федерации. В последние годы для купирования коагулопатии, являющейся одним из клинических проявлений МАК, успешно применяют рекомбинантные и плазматические факторы системы свертывания крови, к которым относят концентрат протромбинового комплекса и VII активированный фактор системы свертывания крови (эптаког-альфа активированный). Авторы приводят результаты успешного последовательного применения указанных факторов системы свертывания крови в комплексной интенсивной терапии коагулопатического синдрома у пациентки с МАК.

Ключевые слова: массивное акушерское кровотечение, коагулопатия, рекомбинантные и плазматические факторы системы свертывания крови

Для цитирования: Кулигин А. В., Лушников А. В., Зеулина Е. Е. Последовательное применение рекомбинантных и плазматических факторов системы свертывания крови в интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 101-108. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-101-108

The consistent use of recombinant and plasma coagulation factors in the intensive care of massive obstetric hemorrhage

A. V. KULIGIN, A. V. LUSHNIKOV, E. E. ZEULINA

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

ABSTRACT

Massive obstetric hemorrhage is one of the most threatening complications of pregnancy, delivery and early postpartum period, which are part of the triad of leading causes of maternal mortality both in the world and in the Russian Federation. In recent years, to stop coagulopathy, which is one of the clinical manifestations of massive obstetric hemorrhage, recombinant and plasma factors of the blood coagulation system are successfully used, which include a concentrate of prothrombin complex and activated coagulation factor VII (eptacog alfa activated). The authors present results of successful consistent use of the blood coagulation system factors within comprehensive intensive care of coagulopathy in a patient with massive obstetric hemorrhage.

Key words: massive obstetric hemorrhage, coagulopathy, recombinant and plasma factors of the blood coagulation system

For citations: Kuligin A. V., Lushnikov A. V., Zeulina E. E. The consistent use of recombinant and plasma coagulation factors in the intensive care of massive obstetric hemorrhage. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, Vol. 17, no. 3, P. 101-108. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-101-108

Для корреспонденции:

Кулигин Александр Валерьевич
E-mail: avkuligin@yandex.ru

Correspondence:

Aleksandr V. Kuligin
Email: avkuligin@yandex.ru

Массивные акушерские кровотечения (МАК) – одно из наиболее грозных осложнений беременности, родов и раннего послеродового периода, входящих в триаду ведущих причин материнской смертности как в мире, так и в Российской Федерации. Основной причиной развития этого осложнения (70%) является послеродовая гипотония матки, 20% приходится на отслойку плаценты и травматизацию матки и родовых путей, около 10% причин составляют аномальные положения и вращения плаценты с последующим нарушением отделения последней, около 1% приходится на коагулопатические кровотечения. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год в мире наблюдается 14 000 000 послеродовых кровотечений, из которых 120 000–140 000 заканчиваются материнской смертностью (в том числе 50% в первые 24 ч) и 20 000 – материнской заболеваемостью [16]. В США кровотечения в 12% случаев являются причиной материнской смертности, в Великобритании признаны третьей по частоте причиной материн-

ской смертности; в РФ в 2016 г. МАК стали второй среди причин материнской смертности, составив 18,6%. При этом в США предотвратимыми были признаны 73% случаев материнской смерти от МАК, в Великобритании – 53%, в РФ аналогичный показатель составил 62,2%, это свидетельствует о том, что при своевременной диагностике и комплексных анестезиолого-реанимационных, хирургических и трансфузиологических мероприятиях закономерно достижение благоприятного результата [5–7, 15].

Одно из направлений интенсивной терапии МАК – коррекция развивающейся коагулопатии, важным компонентом которой является применение рекомбинантных и плазматических факторов системы свертывания крови (ССК). Максимально раннее применение этого класса препаратов зафиксировано в отечественных клинических рекомендациях и протоколах лечения [1, 4, 6]. В настоящее время в лечебно-профилактических учреждениях родовспоможения РФ наиболее часто применяются VIIa рекомбинантный фактор (эптаког-альфа акти-

вированный, коммерческие названия «Коагил-VII» и «НовоСэвен») и концентрат протромбинового комплекса (КПК), содержащий комплекс II, VII, IX и X плазматических факторов ССК (коммерческие названия «Протромплекс 600», «Октаплекс», «Коаплекс»). Для указанных препаратов характерны следующие особенности действия: если концентрат факторов протромбинового комплекса способен быстро восполнить дефицит ряда плазменных факторов системы гемостаза (опережая эффект плазмы на 30–40 мин, фактически выигрывая время на размораживание плазмы), то эптаког-альфа активированный действует более локально, обеспечивая формирование «суперплотного» сгустка в зоне повреждения [3]. Указывается возможность повторного применения (в случае необходимости) КПК через 20 мин после введения, а эптаког-альфа активированного – через 2–3 ч после такового [2]. Отмечается большая вероятность развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений при применении КПК, но при этом он же содержит и естественные антикоагулянты. Следует отметить, что среди ряда врачей – анестезиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов бытует мнение о равнозначности действия этих препаратов и отсутствии разницы между ними. Приводимый нами случай последовательного применения КПК и эптаког-альфа активированного иллюстрирует нерациональность такого мнения и подтверждает наличие четких показаний к их применению, а также возможность последовательного применения с соблюдением требований динамического лабораторного мониторинга.

Приводим описание клинического наблюдения

Пациентка Б. (32 года; масса тела 82 кг; рост 176 см) поступила в акушерское отделение патологии беременности ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области» 09.01.2020 г. в плановом порядке из одного из близлежащих районов Саратовской области. По результатам осмотра и обследования в течение 1-х сут поставлен диагноз: беременность 40 недель, головное предлежание; хроническая гипоксия плода; нарушение гемодинамики Ia степени.

Сопутствующие заболевания: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез; миопия слабой степени; анемия беременных легкой степени (гемоглобин – 94 г/л, эритроциты – $3,49 \times 10^{12}/л$; гематокрит – 25,8%, при этом уровень тромбоцитов – $403 \times 10^9/л$); вегетососудистая дистония по гипотоническому типу.

В анамнезе – трое самопроизвольных неосложненных срочных родов (2006, 2011, 2017 гг.), два самопроизвольных выкидыша (2010 и 2017 гг., на сроке 3 и 6 недель беременности соответственно), замершая беременность в 2015 г. на сроке 7 недель. По поводу последнего выкидыша и замершей беременности выполнялись выскабливания полости матки. Гинекологический анамнез отягощен эрозией шейки матки, по поводу которой выполнена диатермокоагуляция в 2011 г., и эндометриозом,

осложнившимся эпизодом метроррагии в 2018 г. С настоящей беременностью встала на учет в женскую консультацию по месту жительства при сроке беременности 9 недель, наблюдение регулярное, течение беременности без осложнений. Составлен консервативный план ведения родов, отмечен повышенный риск гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде (учитывая предстоящие IV роды). Назначены спазмолитики (дротаверин 40 мг 3 р/д перорально), препараты железа (Феррум Лек 100 мг перорально 1 р/д), санация родовых путей хлоргексидином 160 мг/сут вагинально. С 09.01.2020 г. по 15.01.2020 г. пациентку лечили в условиях акушерского отделения патологии беременности. Исходные показатели системы гемостаза – в пределах нормы (фибриноген – 4,6 г/л; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 27 с; международное нормализованное отношение (МНО) – 0,92), равно как и данные биохимического анализа крови.

В 00:40 16.01.2020 г. с началом родовой деятельности пациентка переведена в родовое отделение, катетеризирована периферическая вена катетером 18G, внутримышечно введено 40 мг дротаверина. Начато КТГ-мониторирование. Однако при записи КТГ обращено внимание на имевшие место ранние децелерации после каждой схватки со снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) у плода до 80–90 в 1 мин с последующим восстановлением сердечного ритма. В 01:22 выполнена амниотомия, в результате которой установлен меконияльный характер околоплодных вод. Учитывая полученные данные клинических и инструментальных исследований, диагностирован острый дистресс плода, что потребовало изменения плана ведения родов на оперативный (кесарево сечение). В 01:30 16.01.2020 г. пациентка переведена в операционную.

По результатам осмотра врачом – анестезиологом-реаниматологом, учитывая прием жидкости менее 1 ч назад и обусловленный этим высокий риск аспирационных осложнений, принято решение о проведении спинальной анестезии с резервным вариантом перехода на тотальную внутривенную анестезию (ТВВА) с миоплегией и искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Субарахноидально введено 4 мл 0,5%-ного раствора бупивакаина на фоне стандартной премедикации (атропин сульфат 0,5 мг в/в, дексаметазон 8 мг в/в, феназепам 1 мг в/в). Начало операции через 9 мин от момента поступления пациентки в операционную.

Выполнены лапаротомия по Г. И. Пфанненштилю, кесарево сечение поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте. После извлечения ребенка, состояние которого оценено врачом-неонатологом на 3 – 5 – 5 баллов по шкале В. Ч. Апгар по причине аспирации меконияльными водами, учитывая особенности анамнеза, в качестве утеротоника введено в/в 100 мг карбетоцина. В ходе операции начата антибактериальная терапия цефтриаксоном 1,0 в/в и метронидазолом 500 мг в/в. Во время операции

отмечено варикозное расширение вен нижнего сегмента матки с кровотечением, что потребовало дополнительного гемостаза. Интраоперационная кровопотеря оценена в 700 мл.

Течение анестезии гладкое. Показатели гемодинамики при поступлении в операционную составляли: АД = 120/70 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 100 мин⁻¹. Колебания указанных параметров: АД = 90–120/55–70 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 92–116 мин⁻¹, SpO₂ = 97–99% без дополнительной оксигенотерапии. Объем инфузионной терапии – 1 250 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия и 500 мл 6%-ного раствора ГЭК 130 (суммарно 1 850 мл с учетом 100 мл 0,5%-ного раствора метронидазола). Учитывая повышенную кровоточивость при ушивании нижнего сегмента матки, введено 1 000 мг транексамовой кислоты. Диурез за время операции, оконченной в 02:30 (длительность 51 мин), составил 50 мл. На момент окончания оперативного вмешательства: АД = 90/60 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 100 мин⁻¹, SpO₂ = 98%. В 02:35 16.01.2020 г. пациентка переведена в палату реанимации и интенсивной терапии для динамического наблюдения с рекомендациями продолжения антибактериальной терапии сочетанием цефтриаксона 2 г/сут и метронидазола 1 500 мг/сут, обезболивания наркотическими анальгетиками, утеротонической терапии окситоцином по 5 ед 2 р/сут и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений дальтепарином 5 000 ед/сут с началом через 6 ч после окончания оперативного родоразрешения.

Через 1 ч после перевода в палату (03:35 16.01.2020 г.) дежурным врачом – анестезиологом-реаниматологом и врачом – акушером-гинекологом, осуществлявшими динамическое наблюдение за пациенткой, при массаже матки отмечено выделение обильных кровянистых лохий без сгустков. При этом матка после массажа плотная, хорошо сократившаяся. Пациентка в сознании. Кожа бледная, сухая, теплая. Учитывая развившееся кровотечение в раннем послеоперационном периоде, сразу же начата ингаляция O₂ через лицевую маску. Параметры гемодинамики на момент развития кровотечения составляли: АД = 90/60 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 84 мин⁻¹, SpO₂ = 98% на фоне оксигенотерапии. Катетеризированы дополнительно две периферические вены катетерами 16G, начата инфузия 500 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия и коллоидов (500 мл 6%-ного раствора ГЭК 130), дополнительно введено 1 000 мг транексамовой кислоты, начато размораживание свежезамороженной плазмы (СЗП) (четыре дозы, согласно «правилу четверок» [6]), забрана кровь для оценки общего анализа крови, тромбоэластограммы, коагулограммы, проведения биохимического анализа крови. К 04:00, несмотря на осуществленную к тому моменту трансфузию двух доз СЗП, кровотечение из половых путей продолжалось несмотря на хороший тонус матки. Отмечено диффузное промокание накладок на послеоперационной ране. Суммарная

кровопотеря (вместе с интраоперационным этапом) оценена в 1 200 мл (в палате реанимации кровопотерю оценивали с помощью гравиметрического метода). Коллективно дежурной бригадой принято решение о необходимости хирургического устранения источника кровотечения.

В 04:00 16.01.2020 г. пациентка повторно переведена в операционную для остановки кровотечения. Состояние оставалось тяжелым за счет массивной акушерской кровопотери. Перед переводом из палаты: АД = 100/60 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 94 мин⁻¹, SpO₂ = 98% на фоне оксигенотерапии через лицевую маску. Обратило на себя внимание, что в момент поступления в операционную, несмотря на продолжение инфузионно-трансфузионной терапии и повышение АД до 125/75 мм рт. ст. (при Ps = ЧСС = 115 мин⁻¹), уровень SpO₂ кратковременно снизился до 88% в ответ на прекращение оксигенотерапии в течение трехминутной транспортировки. Данные анализов к началу операции: снижение уровня гемоглобина до 69 г/л, эритроцитов до $2,54 \times 10^{12}$ /л, гематокрита до 14,7%. Это послужило основанием для трансфузии четырех доз эритроцитной взвеси. По результатам тромбоэластографии – выраженная гипокоагуляция с активацией фибринолиза (рис. 1): «К» не определялся, Angle = 10,3; MA = 4,2 мм; G = 0,2 EPL/LY30 = 57,2%, CI не определялся. Концентрация фибриногена по данным коагулограммы составляла 0,8 г/л, АЧТВ = 56 с, МНО = 2,46. Количество тромбоцитов снизилось до 147×10^9 /л, уровень общего белка – до 46,9 г/л, а уровень билирубина возрос до 21,7 мкмоль/л.

Решено провести ТВВА с миоплегией и ИВЛ, использованы кетамин (суммарно за время операции 500 мг) и фентанил (суммарно 0,6 мг). Осуществлялась ИВЛ аппаратом Dräger Fabius в режиме SIMV с параметрами: V_E = 600 мл, f = 14 мин⁻¹, Ri = 15–17 см H₂O, FiO₂ = 50%, SpO₂ = 97–99%. Пульс на лучевой артерии – 136–140 мин⁻¹, АД = 130–140/80–90 мм рт. ст.

Продолжена инфузия кристаллоидов (до 2 000 мл) в три периферические вены (катетеры 16G и 18G). Учитывая выраженную коагулопатию, выявленную перед релапаротомией, введено 1 000 МЕ концентрата протромбинового комплекса («Октаплекс»). Осуществлена трансфузия шести доз СЗП (1 200 мл), начата трансфузия эритроцитарной взвеси. С момента начала операции подключен Cell-Saver «Haemonetiks 5+» для реинфузии аутокрови. Диурез около 50 мл/ч. На фоне реализации программы в ране начал формироваться рыхлый нестойкий сгусток. Выполнено повторное исследование системы гемостаза – отмечена некоторая положительная динамика, однако сохранялась тенденция к гипокоагуляции (CI = -2,9, Angle = 47,9; MA = 34,5); G (плотность сгустка) недостаточна – 2,6; EPL/LY30 (активация фибринолиза) снизилась до 7% (рис. 2). Концентрация фибриногена возросла до 1,8 г/л. АЧТВ = 31 с, МНО = 1,23. В общем анализе крови, который взят еще до начала гемо-

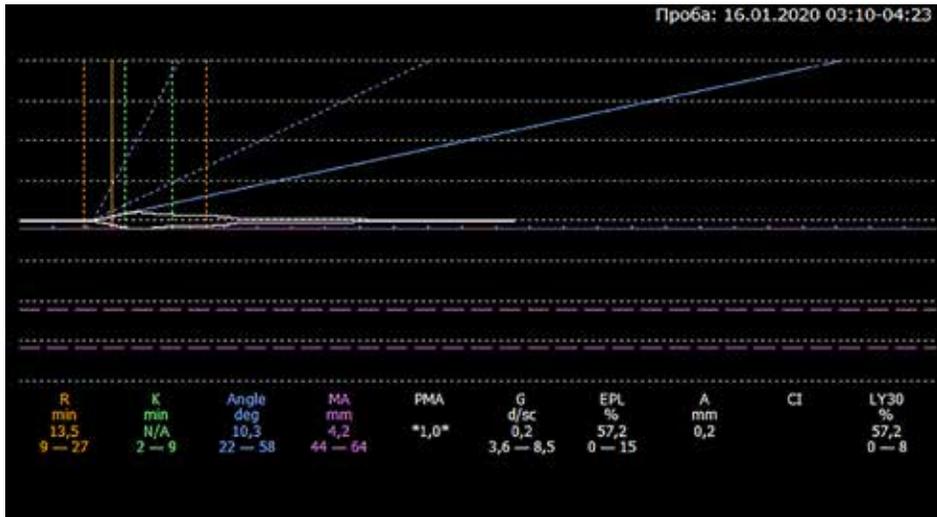


Рис. 1. Результат тромбоэластографии № 1 (состояние гемостаза у пациентки Б. при развитии гипотонического кровотечения в раннем послеоперационном периоде после кесарева сечения)

Fig. 1. The result of thromboelastography no. 1 (hemostasis in Patient B. who developed hypotonic bleeding in the early postoperative period after cesarean section)

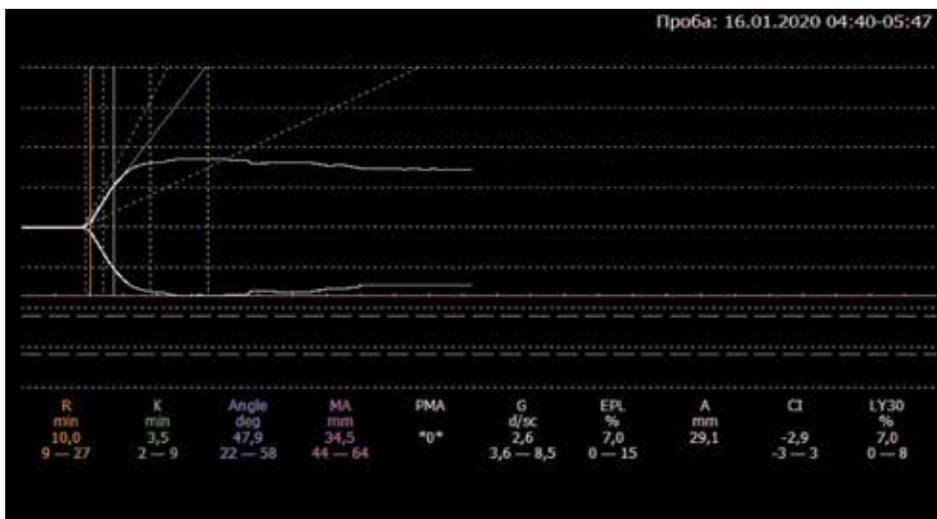


Рис. 2. Результат тромбоэластографии № 2 (состояние гемостаза у пациентки Б. после введения 1 000 МЕ КПК; «Октаплекс»)

Fig. 2. The result of thromboelastography no. 2 (hemostasis in Patient B. after the introduction of 1,000 IU of PCC, Octaplex)

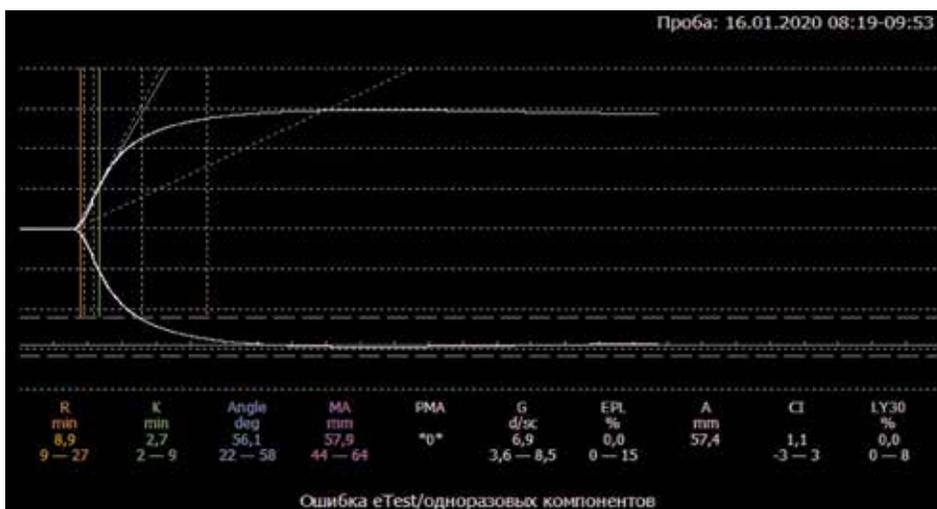


Рис. 3. Результат тромбоэластографии № 3 (состояние гемостаза у пациентки Б. после введения 4,8 мг эптакога-альфа; «Коагил VII»)

Fig. 3. The result of thromboelastography no. 3 (hemostasis in Patient B. after administration of 4.8 mg of eptacog alpha, Coagil VII)

трансфузии, – выраженная постгеморрагическая анемия (гемоглобин – 40 г/л; гематокрит – 11%; эритроциты – $1,4 \times 10^{12}$ /л).

Выявленные нарушения гемостаза и анемия, обусловившие проявления гемической гипоксии (выраженная тахикардия), явились показанием к немедленному восполнению дефицита переносчиков кислорода (трансфузия четырех доз эритроцезвеси на фоне проводимой реинфузии аутокрови), продолжению восполнения дефицита плазменных факторов системы гемостаза (дополнительно перелито еще три дозы СЗП – до 25 мл/кг). Наличие гипокоагуляции, рыхлого сгустка в ране явились показанием к применению двух доз (4,8 мг) эптакго-альфа активированного («Коагил»).

Объем повторного оперативного вмешательства – релапаротомия по Г. И. Пфанненштилю, экстирпация матки с левой маточной трубой (имбибированной кровью), дренирование брюшной полости. Длительность повторной операции составила 02 ч 02 мин (04:28 – 06:30 16.01.2020 г.).

На фоне проводимых мероприятий анестезиолого-реанимационного и хирургического характера отмечена положительная динамика – кровотечение остановлено. Состояние больной расценено как тяжелое за счет МАК. Сознание угнетено медикаментозно. Кожный покров бледный, сухой, теплый на ощупь. Видимые слизистые бледно-розовые. После завершения гемотрансфузии и реинфузии аутокрови – пульс удовлетворительных качеств, с частотой 92–100 мин⁻¹, АД = 130–140/75–85 мм рт. ст., диурез – 150 мл (за время операции). Общий объем кровопотери, с учетом двух оперативных вмешательств и межоперационного периода, оценен в 3 000 мл.

Инфузионно-трансфузионная программа в ходе релапаротомии составила 5 740 мл, в том числе кристаллоиды – 2 000 мл, СЗП – 2 000 мл, эритроцезвьезь – 1 300 мл, аутокровь – 440 мл.

Решено продолжить ИВЛ до восстановления сознания и адекватного мышечного тонуса. Через 1 ч после окончания операции (07:30 16.01.2020 г.) больная переведена в палату реанимации. В это же время повторена оценка системы гемостаза, выполнен общий и биохимический анализ крови. Отмечена положительная динамика: по данным тромбоэластограммы – нормокоагуляция (CI = 1,1, Angle = 56,1; MA = 57,9; G = 6,9; EPL/LY30 = 0) (рис. 3), уровень тромбоцитов несколько снизился до 119×10^9 /л; уровень фибриногена увеличился до 2,92 г/л; АЧТВ – 27,7 с, МНО – 0,65; гемоглобин – 97 г/л; гематокрит – 26,2%; эритроциты – $3,54 \times 10^{12}$ /л. Показатели газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови в пределах референтных значений.

В палате реанимации продолжена ИВЛ аппаратом в режиме SIMV с параметрами: $V_E = 600$ мл, $f = 12$ мин⁻¹, $R_i = 15$ –17 см H₂O, FiO₂ = 40% с последующим снижением до 25%. SpO₂ = 97–99%, показатели кислотно-основного и газового состава крови компенсированы. Гемодинамика устойчи-

ва, пульс удовлетворительных качеств, с частотой 88–96 мин⁻¹, АД = 120–135 и 75–85 мм рт. ст. Через 3 ч при восстановлении сознания, рефлексов, мышечного тонуса пациентка переведена на спонтанное дыхание с последующей экстубацией.

В течение 1-х сут после оперативного вмешательства терапия предусматривала антибактериальную терапию цефтриаксоном (4 г/сут) в сочетании с метронидазолом (1 500 мг/сут), обезболивание наркотическими анальгетиками, профилактику тромбоэмболических осложнений дальтепарином (5 000 ед/сут с началом через 6 ч после окончания повторного оперативного вмешательства), инфузионную терапию кристаллоидами (2 000 мл). Состояние пациентки за этот период оценивалось как стабильно тяжелое. Сознание ясное, пациентка ориентирована в собственной личности, пространстве и времени, неврологического дефицита не отмечалось. Функции систем внешнего дыхания и кровообращения устойчивы. Колебания показателей гемодинамики: АД = 110–120/65–75 мм рт. ст., Ps = ЧСС = 72–80 мин⁻¹, SpO₂ = 96–98% без дополнительной оксигенотерапии. Диурез за 1-е сут наблюдения составил 2 400 мл, по дренажу из брюшной полости получено 120 мл геморрагического отделяемого, что позволило удалить дренаж. К концу 1-х сут: АЧТВ – 27,7 с; гемоглобин – 78 г/л; гематокрит – 21,2%; эритроциты – $2,83 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 130×10^9 /л. Уровень общего белка – 50,5 г/л, билирубин – 13 мкмоль/л.

В дальнейшем состояние пациентки оставалось стабильным, на 3-и сут пациентка переведена в акушерское послеродовое отделение в удовлетворительном состоянии. Выписана из стационара на 8-е сут после оперативного вмешательства со следующими лабораторными показателями: гемоглобин – 83 г/л; гематокрит – 23,0%; эритроциты – $3,04 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 360×10^9 /л. АЧТВ – 30,2 с.

Результаты и обсуждение

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о высокой эффективности последовательного применения плазматических и рекомбинантных факторов ССК в комплексе интенсивной терапии для коррекции нарушений системы гемостаза, возникающих при МАК. Применение концентрата протромбинового комплекса позволило восстановить нарушенный коагуляционный потенциал и выиграть время для восполнения плазменных факторов ССК, а включение в программу интенсивной терапии эптакго-альфа активированного при недостаточной плотности сгустка в ране и тенденции к гипокоагуляции привело к быстрой коррекции указанных нарушений, что, несомненно, способствовало снижению объема кровопотери и положительно повлияло на благоприятный исход данного критического состояния.

Концентрат протромбинового комплекса и эптакго-альфа активированный чаще используют в качестве «терапии спасения» при массивных кровотечениях, которые не удается остановить пе-

реливацией компонентов крови, хирургическим путем. Какой препарат может применяться и в каких ситуациях? В исследовании, выполненном I. Baugam et al. [8], сравнили эффективность применения концентрата протромбинового комплекса (25 больных, доза 50–100 МЕ/кг) и эптакога-альфа активированного (10 больных, доза 60–120 мкг/кг) у детей с кровотечением или коагулопатией, которым проводили хирургические вмешательства или инвазивные процедуры. После введения обоих препаратов достигалось уменьшение протромбинового времени, АЧТВ. Нормализация гемостаза или остановка кровотечения была достигнута у 7 из 10 детей (70%), получивших эптаког-альфа активированный, и у 18 из 25 детей (72%), получивших концентрат протромбинового комплекса, т. е. оба препарата оказались одинаково эффективны.

Концентрат протромбинового комплекса и эптаког-альфа активированный для лечения кровотечения во время оперативных вмешательств у кардиохирургических больных сравнивали в исследовании S. L. Mehringer et al. [13]. Больные получали концентрат протромбинового комплекса (средняя доза 26,5 МЕ/кг) или эптаког-альфа активированный (средняя доза 66,2 мкг/кг), решение о введении концентратов факторов принимал хирург. Между группами не было различий в величине кровопотери, поступлении отделяемого по дренажам в течение первых 24 ч после операции, частоте реэксplorации. Однако в группе концентрата протромбинового комплекса, по сравнению с эптакогом-альфа активированным, меньше потребовалось СЗП (2,4 и 4,2 дозы соответственно; $p = 0,016$) и был меньше срок пребывания в стационаре (11,7 и 15 сут; $p = 0,048$). Частота тромбоэмболических осложнений в группах не различалась. Авторы сделали вывод, что в отношении лечения кровотечений при кардиохирургических операциях концентрат протромбинового комплекса столь же эффективен, как и эптаког-альфа активированный.

Вместе с тем в современной литературе не существует единого мнения о применении концентрата протромбинового комплекса в акушерстве, хотя публикации с описанием клинических случаев применения концентрата протромбинового комплекса в терапии МАК встречаются. G. Michalska-Krzanowska [14] описала случаи проведения акушерских хирургических вмешательств, которые связаны с повышенным риском нарушений гемостаза, где польза от применения препаратов концентрата протромбинового комплекса (в описанных случаях – Октаплекс) не ограничивается гемостатическим эффектом. Применение этого препарата приводило к уменьшению потребности в средствах для трансфузионной терапии и препаратах крови и тем самым – к снижению рисков, связанных с иммунизацией и инфекциями, а также к снижению вероятности развития ранних

и поздних осложнений, обусловленных массивной кровопотерей и трансфузиями. Это позволяло на раннем этапе прервать порочный круг развития гемодилюционной коагулопатии и уменьшить затраты на трансфузию эритроцитарной массы и СЗП. Тем не менее автор обращает внимание на то, что точная оценка соотношения польза – риск в отношении применения препаратов концентрата протромбинового комплекса при МАК отсутствует и их следует использовать только в ситуациях, когда традиционно проводимое лечение неэффективно.

Максимально раннее применение эптакога-альфа активированного и концентрата протромбинового комплекса при МАК и связанной с ней коагулопатии внесено в большинство отечественных и зарубежных руководств [1, 4, 6, 7, 9–12, 15]. При этом применение концентрата протромбинового комплекса рекомендуется как временная мера до трансфузии СЗП (ссылаясь на недостаточную изученность действия препарата в акушерстве), а активированный эптаког-альфа не рассматривается как рутинная мера по остановке кровотечения (вводится при неконтролируемом кровотечении). Оговаривается возможность повторного применения указанных препаратов. В инструкции по применению препарата «Коагил-VII» при регламентации взаимодействия с другими препаратами не рекомендуется одновременное введение эптакога-альфа активированного и концентрата протромбинового комплекса в силу неизученности взаимодействия препаратов этих категорий (равно как и с антифибринолитиками). Вместе с тем в инструкциях по применению концентрата протромбинового комплекса нет прямых указаний на нежелательность его использования с эптакогом-альфа активированным. В нашем случае последовательное применение концентрата протромбинового комплекса и эптакога-альфа активированного в условиях назначения в послеоперационном периоде у пациентки низкомолекулярных гепаринов не сопровождалось системной гиперкоагуляцией. Очевидно, что последовательное применение указанных рекомбинантных и плазматических факторов ССК при МАК требует дополнительного изучения и возможно только в условиях всестороннего динамического лабораторного мониторинга показателей системы гемостаза и проведения тромбопрофилактики в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Клиническое наблюдение демонстрирует возможность и хорошую клиническую эффективность последовательного применения концентрата протромбинового комплекса и VII активированного фактора в комплексной интенсивной терапии МАК.
2. Для успешного последовательного применения указанных препаратов необходим динамический контроль системы гемостаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Баринов С. В. Эмболия амниотической жидкостью: интенсивная терапия и акушерская тактика. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 20.10.2017 г. № 15-4/10/2-7317. В книге: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание третье, дополненное и переработанное / Под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – М.: Медицина, 2018. – С. 238–269.
2. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. Педиатрия. 2019; 98(1): 9-17.
3. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018. – 524 с.
4. Куликов А. В., Шифман Е. М., Буланов А. Ю. и др. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протокол). В книге: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание второе, дополненное и переработанное / Под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – М.: Медицина, 2017. – С. 462–489.
5. Филиппов О. С., Гусева Е. В., Малышкина А. И. и др. Материнская смертность в Российской Федерации в 2016 г. Методическое письмо МЗ РФ от 23.10.2017 г. № 15-4/10/2-7339. В книге: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание третье, дополненное и переработанное / Под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – М.: Медицина, 2018. – С. 6–101.
6. Шифман Е. М., Куликов А. В., Проценко Д. Н. и др. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол). В книге: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание третье, дополненное и переработанное / Под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – М.: Медицина, 2018. – С. 152–198.
7. 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 // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 122, №2. – P. 241–275. doi: 10.1097/ALN.0000000000000463.
8. Bayram I, Erbey F, Erdem S. et al. Recombinant factor VIIa and activated prothrombin-complex concentrate administration in the management of bleeding, coagulopathy and intractable coagulopathy in pediatric patients undergoing invasive medical procedures or surgery // *Int. J. Hematol. Oncol.* – 2009. – № 19. – P. 205–212.
9. California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC). Improving Health Care Response to Obstetric Hemorrhage, Version 2.0. <https://www.cmqcc.org/resources-tool-kits/toolkits/ob-hemorrhage-toolkit>.
10. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice Bulletins No 183: Postpartum Haemorrhage // *Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 130, №4. – e. P. 168-e 186. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351.
11. Likis F. E., Sathe N. A., Morgans A. K. et al. Management of Postpartum Hemorrhage. Comparative Effectiveness Review No. 151. AHRQ Publication No. 15-EHC013-EF. Rockville, MD // Agency for Healthcare Research and Quality. – 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294465/>.
12. Mavrides E., Allard S., Chandraran E. et al. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124. – P. e106–e149. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
13. Mehringer S. L., Klick Z., Bain J. et al. Activated Factor 7 versus 4-factor prothrombin complex concentrate for critical bleeding post-cardiac surgery // *Ann. Pharmacother.* – 2018. – № 52. – P. 533–537. doi: 10.1177/1060028017752365.
14. Michalska-Krzanowska G. Use of octaplex in obstetrical hemorrhage – preliminary report from a case series. *Paripex // Indian J. Research.* – 2014. – Vol. 3, № 7. – P. 215–217.
15. Shaylor R., Weininger C. F., Austin N. et al. National and international guidelines for patient blood management in obstetrics: A qualitative review // *Anesth. Analg.* – 2017. – Vol. 124, № 1. – P. 216–232. doi: 10.1213/ANE.0000000000001473.
1. Adamyant L.V., Artyumuk N.V., Barinov S.V. *Emboliya amnioticheskoy zhidkostyu: intensivnaya terapiya i akusherskaya taktika. Klinicheskie rekomendatsii (protokol) utv. MZ RF 20.10.2017 g. no. 15-4/10/2-7317. V khige: Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya.* [Amniotic fluid embolism: intensive care and obstetric tactics. Clinical recommendations (protocol) approved. Ministry of Health of the Russian Federation 20/10/2017, no. 15-4/10/2-7317. In: Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical guidelines. Treatment protocol.] 3rd ed., suppl. and revised, A.V. Kulikov, E.M. Shifman, eds., Moscow, Meditsina Publ., 2018, pp. 238-269.
2. Kudlay D.A. Development and use of the Russian recombinant agents of blood-coagulation factors VII, VIII, IX in children with hemophilia A and B. *Pediatriya*, 2019, no. 98(1), pp. 9-17. (In Russ.)
3. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlay D.A. *Gemorragicheskie i tromboticheskie zabolevaniya i sindromy u detey i podrostkov: patogenez, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika.* [Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: pathogenesis, symptoms, diagnosis, therapy, and prevention]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2018, 524 p.
4. Kulikov A.V., Shifman E.M., Bulanov A.Yu. et al. *Intensivnaya terapiya ostrykh narushenij gemostaza v akusherstve (DVS-sindrom). Klinicheskie rekomendatsii (protokol). V khige: Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya.* [Intensive care of acute hemostatic disorders in obstetrics (DIC). Clinical guidelines. (protocol). In: Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Treatment protocol.] 3rd ed., suppl. and revised, A.V. Kulikov, E.M. Shifman, eds., Moscow, Meditsina Publ., 2017, pp. 462-489.
5. Filippov O.S., Guseva E.V., Malysheva A.I. et al. *Materinskaya smertnost v Rossiyskoy Federatsii v 2016 g. Metodicheskoe pismo MZ RF ot 23.10.2017 g. no. 15-4/10/2-7339. V khige: Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya.* [Maternal mortality in the Russian Federation in 2016. Guideline letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 23.10.2017 no. 15-4/10/2-7339. In: Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Treatment protocol.] 3rd ed., suppl. and revised, A.V. Kulikov, E.M. Shifman, eds., Moscow, Meditsina Publ., 2018, pp. 6-101.
6. Shifman E.M., Kulikov A.V., Protsenko D.N. et al. *Anesteziya i intensivnaya terapiya pri massivnoy krvopotere v akusherstve. Klinicheskie rekomendatsii (protokol). V khige: Anesteziya, intensivnaya terapiya i reanimatsiya v akusherstve i ginekologii. Klinicheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya.* [Anesthesia and intensive care for massive blood loss in obstetrics. Clinical guidelines (protocol). In: Anesthesia and intensive care in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Treatment protocol.] 3rd ed., suppl. and revised, A.V. Kulikov, E.M. Shifman, eds., Moscow, Meditsina Publ., 2018, pp. 152-198.
7. 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. *Anesthesiology*, 2015, vol. 122, no. 2, pp. 241-275. doi: 10.1097/ALN.0000000000000463.
8. Bayram I, Erbey F, Erdem S. et al. Recombinant factor VIIa and activated prothrombin-complex concentrate administration in the management of bleeding, coagulopathy and intractable coagulopathy in pediatric patients undergoing invasive medical procedures or surgery. *Int. J. Hematol. Oncol.*, 2009, no. 19, pp. 205-212.
9. California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC). Improving Health Care Response to Obstetric Hemorrhage, Version 2.0. <https://www.cmqcc.org/resources-tool-kits/toolkits/ob-hemorrhage-toolkit>.
10. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. Practice Bulletins No 183: Postpartum Haemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 2017, vol. 130, no. 4, e, pp. 168-e 186. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351.
11. Likis F.E., Sathe N.A., Morgans A.K. et al. Management of Postpartum Hemorrhage. Comparative Effectiveness Review No. 151, AHRQ Publication No. 15-EHC013-EF. Rockville, MD. *Agency for Healthcare Research and Quality*. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294465/>.
12. Mavrides E., Allard S., Chandraran E. et al. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. *BJOG*, 2017, vol. 124, pp. e106-e149. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
13. Mehringer S.L., Klick Z., Bain J. et al. Activated Factor 7 versus 4-factor prothrombin complex concentrate for critical bleeding post-cardiac surgery. *Ann. Pharmacother.*, 2018, no. 52, pp. 533-537. doi: 10.1177/1060028017752365.

16. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization. – 2017. – 41 p. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/tranexamic-acid-pph-treatment/en/>
14. Michalska-Krzanowska G. Use of octaplex in obstetrical hemorrhage – preliminary report from a case series. *Paripex. Indian J. Research*, 2014, vol. 3, no. 7, pp. 215-217.
15. Shaylor R., Weininger C.F., Austin N. et al. National and international guidelines for patient blood management in obstetrics: A qualitative review. *Anesth. Analg.*, 2017, vol. 124, no. 1, pp. 216–232. doi: 10.1213/ANE.0000000000001473.
16. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization. 2017, 41 p. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/tranexamic-acid-pph-treatment/en/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ,
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.
Тел.: 8 (8452) 56–93–62.

Кулигин Александр Валерьевич

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой
скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной
помощи и симуляционных технологий в медицине.
E-mail: avkuligin@yandex.ru

Лушников Александр Владимирович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой
неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи
и симуляционных технологий в медицине.
E-mail: avel1971@rambler.ru

Зеулина Екатерина Евгеньевна

кандидат медицинских наук, доцент кафедры скорой
неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи
и симуляционных технологий в медицине.
E-mail: zeulina@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012.
Phone: +7 (8452) 56–93–62.*

Aleksandr V. Kuligin

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Department for Intensive and Anaesthesiologic Care
and Simulation Technology in Medicine.
Email: avkuligin@yandex.ru*

Aleksandr V. Lushnikov

*Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Department for Intensive and
Anaesthesiologic Care and Simulation Technology in Medicine.
Email: avel1971@rambler.ru*

Ekaterina E. Zeulina

*Candidate of Medical Sciences,
Associate Professor of Department for Intensive and
Anaesthesiologic Care and Simulation Technology in Medicine.
Email: zeulina@list.ru*