

УДК 616-08-039.35:618.2-005.1

КЛИГУНЕНКО Е.Н., СЕДИНКИН В.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования

О КОМПОНЕНТНОСТИ ВОСПОЛНЕНИЯ МАССИВНОЙ АКУШЕРСКОЙ КРОВОПОТЕРИ¹

Резюме. В статье освещены современные принципы инфузионно-трансфузионной терапии острой акушерской кровопотери, организационные аспекты ее проведения. Представлены характеристика препаратов и компонентов для крововосполнения, алгоритм применения рекомбинантного фактора VIIa.

Ключевые слова: острая кровопотеря, акушерские кровотечения, инфузионно-трансфузионная терапия, компоненты кровезамещения.

Кровотечения входят в большую пятерку причин материнской смертности Всемирной организации здравоохранения: сепсис, эклампсия, клинически узкий таз, опасный аборт [1]. Доля кровотечений в структуре материнской летальности достигает 17 % в США [2], 21,7 % — в России [3], 12,6 % — в Украине [4]. То есть из 530 тысяч женщин, погибающих в мире в связи с беременностью и родами, 140–200 тысяч умирает от кровотечений [5–9]. При этом более чем в 50 % случаев смерть наступает в первые 24 часа после родов [10]. Количество несмертельных кровотечений составляет 125 тысяч в год [11, 12] или 1 на 1000 родов [13].

До 70 % всех кровотечений в акушерстве относятся к послеродовым гипотоническим кровотечениям, 20 % обусловлены отслойкой плаценты, разрывом матки, травмой родовых путей, 10 % приходится на долю приращения плаценты и нарушений ее отделения, 1 % — на коагулопатию [14–18].

В Украине, несмотря на совершенствование методов профилактики и лечения, снижение материнской летальности от данного осложнения родов не наблюдается [4]. Вместе с тем в США кровопотеря выступает одной из основных предотвратимых причин материнской смертности. Так, в Северной Каролине 90 % всех материнских смертей, ассоциированных с кровопотерей, потенциально можно было бы избежать [19]. Основные причины неудовлетворительных результатов лечения заключались в несвоевременной постановке правильного диагноза, в затягивании с началом медикаментозной терапии, в запаздывании с хирургическим вмешательством и, что чрезвычайно важно, в отсутствии слаженной работы в команде. Ведение родов и родоразрешение требуют эффективного общения и совместной работы врачей различных специальностей: акушеров-гинекологов, анестезиологов, неонатологов, терапевтов и др. [20, 21]. По мнению специалистов Американского колледжа акушеров и гинекологов, только тщательно спланированные совместные

действия могут уменьшить количество медицинских ошибок, обусловленных непреднамеренными событиями, отсутствием адекватного плана действия, ошибок в трактовке клинической ситуации [22, 23]. Таким образом, в акушерской практике сочетание административных и лечебных мероприятий должно неуклонно соблюдаться при оказании помощи в неотложных ситуациях.

Кровотечение при беременности и в родах — это специфический процесс, развивающийся при нормально протекающей беременности на фоне физиологической гиперволемии или увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК) на 1000–1200 мл сверх нормы. При этом до 80 % (800–850 мл) от прироста ОЦК приходится на плазму и только 20 % (200–350 мл) — на эритроциты. Физиологическая гиперволемия затрудняет правильную оценку величины кровопотери, ведет к позднему началу восполнения дефицита ОЦК, ускоряет формирование коагулопатии при агрессивном восполнении [24, 25]. Неблагоприятным фоном выступает так называемая летальная триада (гипотермия, ацидоз, коагулопатия), открывающая «ворота смерти» и ставящая под сомнение эффективность хирургического контроля над кровотечением [26]. Отрицательное влияние гипотермии на коагуляцию обусловлено тем, что она снижает синтез белков острой фазы и факторов свертывания, уменьшает активность факторов коагуляции [27]. При этом снижение температуры на каждый 1 °C приводит к снижению активности факторов свертывания на 10 % [28]. Гипотермия замедляет коагуляционный каскад за счет удлинения начальной фазы коагуляции [29], удлиняет время свертывания при снижении температуры менее 33 °C [30], уменьшает скорость метаболизма цитрата [27].

Отрицательное влияние метаболического ацидоза на коагуляцию заключается в снижении образования тромбина [29] и активности комплекса «фактор VIIa — тканевый фактор». Так, снижение pH с 7,4 до 7,0

¹ Доложено на XIII конгрессе акушеров-гинекологов Украины, г. Одесса, 21.09.2011 г.

уменьшает активность комплекса «фактор VIIa — тканевый фактор» на 55 % [31]. Метаболический ацидоз угнетает коагуляционный каскад из-за воздействия на фазу распространения [29]; снижает активность фактора VII [31]. При снижении pH с 7,4 до 7,0 активность фактора VIIa уменьшается более чем на 90 %. Отмечается снижение активности комплекса «Ха — Va»: снижение pH с 7,4 до 7,0 уменьшает активность комплекса «Ха — Va» на 70 % [31].

Алгоритм возмещения острой акушерской кровопотери согласно приказу МЗ Украины № 782 от 29.12.2005 года [32] предполагает определение уровня кровезамещения (от I до V) по объему кровопотери или дефициту ОЦК (от 10 до 70 % и более) и составление программы инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) (табл. 1).

Согласно программе компонентами выполнения выступают:

I. Кристаллоиды (0,9% раствор NaCl, раствор Рингера).

II. Коллоиды:

— синтетические (растворы желатина и гидроксиэтилкрахмала (ГЭК));

— естественные (свежзамороженная плазма, альбумин).

III. Компоненты крови:

— эритроцитсодержащие среды;

— концентрат тромбоцитов.

IV. Дополнительные факторы свертывания:

— естественные (криопреципитат);

— искусственные (rFVIIa).

Расположение препаратов в табл. 1 соответствует последовательности их введения. Несмотря на дискуссию о том, с какого раствора необходимо начинать возмещение дефицита ОЦК, и проведение на эту тему

с апреля 2010 года крупного (7 тысяч пациентов) рандомизированного мультицентрового исследования CHEST [33], мы рекомендуем начинать возмещение дефицита ОЦК с растворов, содержащих воду и электролиты, т.е. с кристаллоидов. Это соответствует требованиям целевой или дифференцированной стратегии возмещения объема, направленной на сохранение перфузии тканей на минимально адекватном уровне. Стратегия целевой или дифференцированной инфузионной терапии подразумевает целевое возмещение водосодержащих пространств организма с учетом распределения вводимых жидкостей по физиологическим пространствам. Выделяют объемное, жидкостное и электролитное возмещение дефицита жидкости в организме [34].

Традиционными кристаллоидами выступают 0,9% раствор NaCl и раствор Рингера, состав которых не соответствует составу плазмы, что позволяет относить их к несбалансированным солевым растворам. Анализ распределения их по физиологическим пространствам организма показал, что только 17 % от вводимого объема остается в сосудистом русле (плазма), 53 % перемещается в интерстициальное пространство, 30 % — во внутриклеточное [34].

К положительным эффектам кристаллоидов относят быстрое восстановление сердечного выброса и создание гемодилюции. Среди недостатков и отрицательных эффектов кристаллоидов выделяют: формирование отека тканей за счет быстрого перемещения жидкости во внесосудистое пространство; аккумуляция в тканях (кожа, соединительная ткань, легкие); снижение коллоидного онкотического давления. Они не восстанавливают кислородно-транспортную функцию крови, не обеспечивают продолжительного гемодинамического эффекта и могут вызывать дилю-

Таблица 1. Программа инфузионно-трансфузионной терапии при возмещении острой акушерской кровопотери

Уровень кровезамещения	Объем кровопотери			Общий объем трансфузии (% к дефициту ОЦК)	Кристаллоиды (физиол. р-р, р-р Рингера), мл/кг	Инфузионно-трансфузионные среды					
	Дефицит ОЦК, %	Процент от массы тела	Кровопотеря, мл			Коллоиды			Эритроцитарная масса, мл/кг	Криопреципитат	Тромбоконцентрат
						Синтетические	Естественные				
							Гелофузин, р-ры ГЭК II–III поколения, мл/кг	Плазма, мл/кг			
I	10–20	1,0–1,5	500,0–1000,0	До 2,5 л (200–300)	10–15	10	–	–	–	–	–
II	20–30	1,5–2,0	1000,0–1500,0	До 3 л (200)	10	10	5–10	–	5–10	–	–
III	30–40	2,0–2,5	1500,0–2000,0	До 4 л (180)	7	7	10–15	200	15–20	–	–
IV	40–70	2,5–3,6	2500,0–3000,0	До 5 л (170)	7	10–15	15–20	200	30	5–7 доз	–
V	Свыше 70	Свыше 3,6	Свыше 3000,0	Свыше 5 л (150)	До 10	До 20	Свыше 20	Свыше 200	Свыше 30	До 10 доз	4–10 ед.

ционную гипопроотеинемию, сердечно-сосудистые и легочные нарушения [35–37]. Введение больших объемов физиологического раствора как самого широко-применяемого раствора в инфузионно-трансфузионной терапии не рекомендуется также из-за угрозы развития гиперхлоремического ацидоза, снижения оксигенации тканей, повышения воспаления и эндотелиальной дисфункции, увеличения болевого синдрома [38, 39]. Поэтому все большую популярность приобретают так называемые сбалансированные солевые растворы, состав которых соответствует плазме человека (стерофундин, В. Вауп, Германия). После их введения до 25 % от введенного объема остается в сосудистом русле (плазма), 75 % перемещается в интерстициальное пространство, 0 % — во внутриклеточное. Это обеспечивает устойчивый клинический эффект при относительном уменьшении объема вводимого препарата.

Параллельно с кристаллоидами для восполнения ОЦК применяют искусственные коллоиды (растворы ГЭК или желатин), которые эффективно восстанавливают преднагрузку и сердечный выброс, быстро обеспечивая адекватную перфузию тканей. Согласно Е.М. Шифману [40], растворы ГЭК в акушерстве применяют с целью:

— терапии дефицита внутрисосудистого объема (возмещение кровопотери в родах и во время операции кесарева сечения);

— профилактики дефицита внутрисосудистого объема (предоперационная подготовка у беременных женщин с признаками гемоконцентрации и гиповолемии);

— превентивной инфузионной терапии перед выполнением эпидуральной и спинальной анестезии для уменьшения тяжести артериальной гипотонии;

— терапии нарушений в системе микроциркуляции, в том числе и плацентарного кровообращения;

— профилактики тромбоэмболических осложнений;

— инфузионной терапии в условиях генерализованного повреждения эндотелия: преэклампсия, эклампсия, септический шок;

— проведения нормоволемической гемодилюции за счет экономии донорской крови;

— замещения плазмы при проведении у беременных процедуры аутодонорства и плазмафереза;

— инфузионной терапии у беременных, рожениц и родильниц с хронической артериальной гипертензией.

В зависимости от качественного состава, молекулярной массы, степени замещения и времени циркуляции в русле (табл. 2) растворы ГЭК делятся на три поколения [41].

Препараты I поколения с высоким молекулярным весом и высокой степенью замещения имеют ряд недостатков: депонирование в тканях организма [42, 43], длительное циркулирование в кровотоке [44]. Применение их ухудшает диурез и экскрецию натрия, усиливает почечную внутритканевую пролиферацию, макрофагальную инфильтрацию и повреждение канальцев [45–47], значительно снижает активность факторов свертывания и тромбоцитов (табл. 3), угнетает полимеризацию фибрина и повышает фибринолитическую активность крови [48–50]. Поэтому предпочтение отдают ГЭК II и III поколений, которые в меньшей степени влияют на коагуляцию [51, 52].

Таблица 2. Классификация препаратов гидроксипропилированных крахмалов [41]

Поколение ГЭК	Группа	Молекулярная масса, кДа	Степень замещения	Время T _{1/2} , ч	Представители
I	Hetastarch (гетакрахмалы)	450 000	0,7	10–48	Стабизол
II	Pentastarch (пентакрахмалы)	200 000	0,5	4–8	Гекодез, рефортан, ХАЕС-стерил, инфукол
III	Tetrastarch (тетракрахмалы)	130 000	0,4	3	Венофундин, волювен

Таблица 3. Влияние препаратов ГЭК на гемостаз [24]

Вид гемостаза	Показатели гемостаза	Препараты ГЭК		
		III поколение (130/0,42)	II поколение (200/0,5)	I поколение (450/0,7)
Сосудисто-тромбоцитарный	Активность фактора Виллебранда	↓	↓↓	↓↓↓
	Адгезия тромбоцитов	↓	↓↓	↓↓↓
	Агрегация тромбоцитов	↓	↓↓	↓↓↓
	Длительность кровотечения	↑	↑↑	↑↑↑
Коагуляционный	Строение фибринового сгустка	↓	↓↓	↓↓↓
	Плотность тромба	↓	↓↓	↓↓↓
	Активность фактора VIII	↓	↓↓	↓↓↓
	Протромбиновое время	↑	↑↑	↑↑↑
	АЧТВ	↑	↑↑	↑↑↑

Примечания: ↓ — незначительное снижение активности; ↓↓ — умеренное снижение активности; ↓↓↓ — выраженное снижение активности; ↑ — незначительное повышение активности; ↑↑ — умеренное повышение активности; ↑↑↑ — выраженное повышение активности; АЧТВ — активированное частичное тромбoplastиновое время.

Согласно концепции сбалансированного замещения объема [53] оптимальным является использование ГЭК 130/0,4, растворенного в электролитном растворе, соответствующем по составу плазме крови. Таким раствором является тетраспан 6 (B. Braun, Германия), количественный и качественный состав которого отражен в табл. 4.

К преимуществами препарата тетраспан 6 относят:

- изотоничность, что предупреждает развитие отека тканей головного мозга и легких, устраняя угрозу возникновения дыхательной недостаточности [55];

- изоионность, что исключает развитие гиперхлоремического ацидоза, гипокальциемии и нарушения времени свертывания крови [53];

- сохранение кислотно-основного равновесия [34, 53] благодаря носителям резервной щелочности (ацетат, малат);

- уменьшение активности воспалительного ответа [56].

Исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, показали эффективность использования сбалансированных растворов в программах ИТТ. Так, *in vitro* при сравнении влияния на гемостаз раствора тетраспан 6, несбалансированного солевого раствора ГЭК 130/0,4 и раствора Рингера лактата установлено, что препарат тетраспан 6 имел минимальное воздействие на время формирования тромба [57], оказывал наименьшее влияние на агрегацию эритроцитов [58].

В исследованиях Е.Ю. Сорокиной [59] доказано, что уменьшение объема вводимой жидкости за счет включения в состав ИТТ сбалансированных солевых растворов предупреждает развитие внутриклеточного и интерстициального отека тканей и, как следствие, развитие острой дыхательной, сердечной, почечной недостаточности. Введение больших объемов ГЭК при запаздывании введения препаратов крови и ее компонентов может приводить к острой левожелудочковой недостаточности из-за гиперволемии [60–62]. Поэтому чрезвычайно важно иметь научно обоснованные программы рестриктивного поликомпонентного замещения острой акушерской кровопотери.

Восполнение дефицита ОЦК должно быть направлено не только на коррекцию внутрисосудистого объема, доставки кислорода, поддержание адекватной тка-

невой перфузии, но и на коррекцию гемостатического потенциала крови. Поэтому третьим компонентом в программе ИТТ выступает естественный коллоид — свежемороженая плазма (СЗП). СЗП содержит физиологические уровни всех плазменных белков, включая прокоагулянтные и ингибиторные компоненты коагуляционного каскада. В ней в оптимальном соотношении сохраняются лабильные (V и VIII) и стабильные (I, II, VII, IX) факторы свертывания. В процессе приготовления СЗП факторы коагуляции разбавляются. Дальнейшие потери могут происходить при замораживании и оттаивании плазмы. В размороженной плазме должно быть не менее 0,7 Ед/мл фактора VIII (70 % содержания в плазме перед замораживанием). Активность коагуляционных факторов зависит также от их исходной концентрации в крови донора [63].

В модели на клеточной культуре было показано, что в отличие от кристаллоидов плазма уменьшает проницаемость эндотелиальной клетки [64]. В эксперименте также выявлен такой протективный эффект плазмы, как способность восстанавливать эндотелиальный гликокаликс и сохранять синдекан-1 при геморрагическом шоке [65]. Раннее введение СЗП увеличивает прокоагулянтную активность и антитромботический потенциал крови [66, 67].

Традиционным показанием к трансфузии СЗП является дефицит факторов свертывания, который возникает при остром синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), острой массивной кровопотере (более 25 % ОЦК) с развитием геморрагического шока и ДВС-синдрома, гемодилюционной коагулопатии, коагулопатии, обусловленной прямым отрицательным воздействием кровезаместителей (декстраны, ГЭК I поколения) на первичный и вторичный гемостаз. Поэтому руководства по лечению массивных кровотечений рекомендуют введение СЗП только после достижения специфического лабораторного порога: удлинение протромбинового времени (АЧТВ) более чем в 1,5 раза от нормальных значений на фоне продолжающегося кровотечения [68–72]. То есть СЗП не была предназначена для раннего восполнения дефицита ОЦК, который компенсировался исключительно введением искусственных коллоидов и кристаллоидов. Однако с 2005 года это незыбле-

Таблица 4. Электролитный состав препарата тетраспан 6, плазмы и 6% ГЭК, растворенного в 0,9% растворе NaCl [54]

Электролиты	Тетраспан 6% р-р в сбалансированном кристаллоиде	Плазма крови	ГЭК (II–III поколения), растворенный в 0,9% р-ре NaCl
Na ⁺ (ммоль/л)	140	142	154
K ⁺ (ммоль/л)	4	4,5	–
Ca ⁺⁺ (ммоль/л)	2,5	2,5	–
Mg ⁺⁺ (ммоль/л)	1	0,85	–
Cl ⁻ (ммоль/л)	118	103	154
HCO ₃ (ммоль/л)	–	24	–
Лактат (ммоль/л)	–	1,5	–
Ацетат (ммоль/л)	24	–	–
Малат (ммоль/л)	5	–	–
Коллоид (г/л)	ГЭК : 60	Альбумин 30–52	ГЭК : 60

мое правило было пересмотрено в стратегии Damage control resuscitation, о которой будет сказано ниже.

С целью восстановления сниженной вследствие потери эритроцитов газотранспортной функции крови используют эритроцитсодержащие среды. К ним относят эритроцитарную массу (ЭМ), эритроцитарную взвесь, отмые эритроциты, эритроцитарную массу, обедненную лейкоцитами (ЭМОЛ), эритроцитарную массу обедненную лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ). Эритроцитарная масса — основная гемотрансфузионная среда, гематокрит которой составляет 65–75 %, содержание гемоглобина — не менее 45 г в 1 дозе. Трансфузия 1 дозы ЭМ (250–300 мл) повышает уровень гемоглобина примерно на 10 г/л, уровень гематокрита — на 3 % при условии отсутствия продолжающегося кровотечения [63]. Показанием к введению эритроцитсодержащих сред при кровопотере является острая анемия вследствие потери более 20 % ОЦК. При кровотечении вне родов решение о необходимости ее принимают, ориентируясь на уровень гемоглобина в крови. Трансфузия крови является обязательной при уровне гемоглобина менее 70 г/л и не показана при уровне гемоглобина, превышающем 100 г/л [73, 74]. Кроме этого учитывают возраст пациента, сопутствующую

сердечно-сосудистую и респираторную патологию. Трансфузия крови показана при уровне гемоглобина менее 80 г/л пациентам, плохо переносящим кровопотерю. К ним относятся пациенты с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем и старше 65 лет. В случаях массивной кровопотери на фоне восполнения дефицита ОЦК кристаллоидами и коллоидами уровень гемоглобина крови не всегда отражает истинную газотранспортную функцию крови. Поэтому было предложено дополнительно оценивать содержание кислорода в артериальной крови, которое доставляется к периферическим тканям [54]. Критическим уровнем считается содержание кислорода в артериальной крови, равное 10 мл/дл, так как при этом развивается существенное кислородное голодание периферических тканей, независимое от гемодинамического компонента доставки кислорода к ним. При условии нормального газообмена в легких такое содержание кислорода в артериальной крови соответствует уровню гемоглобина, равному 70 г/л.

Характерными особенностями акушерских кровотечений являются внезапность, массивность и коагулопатический компонент. С учетом короткого временного фактора для принятия решения о трансфузии

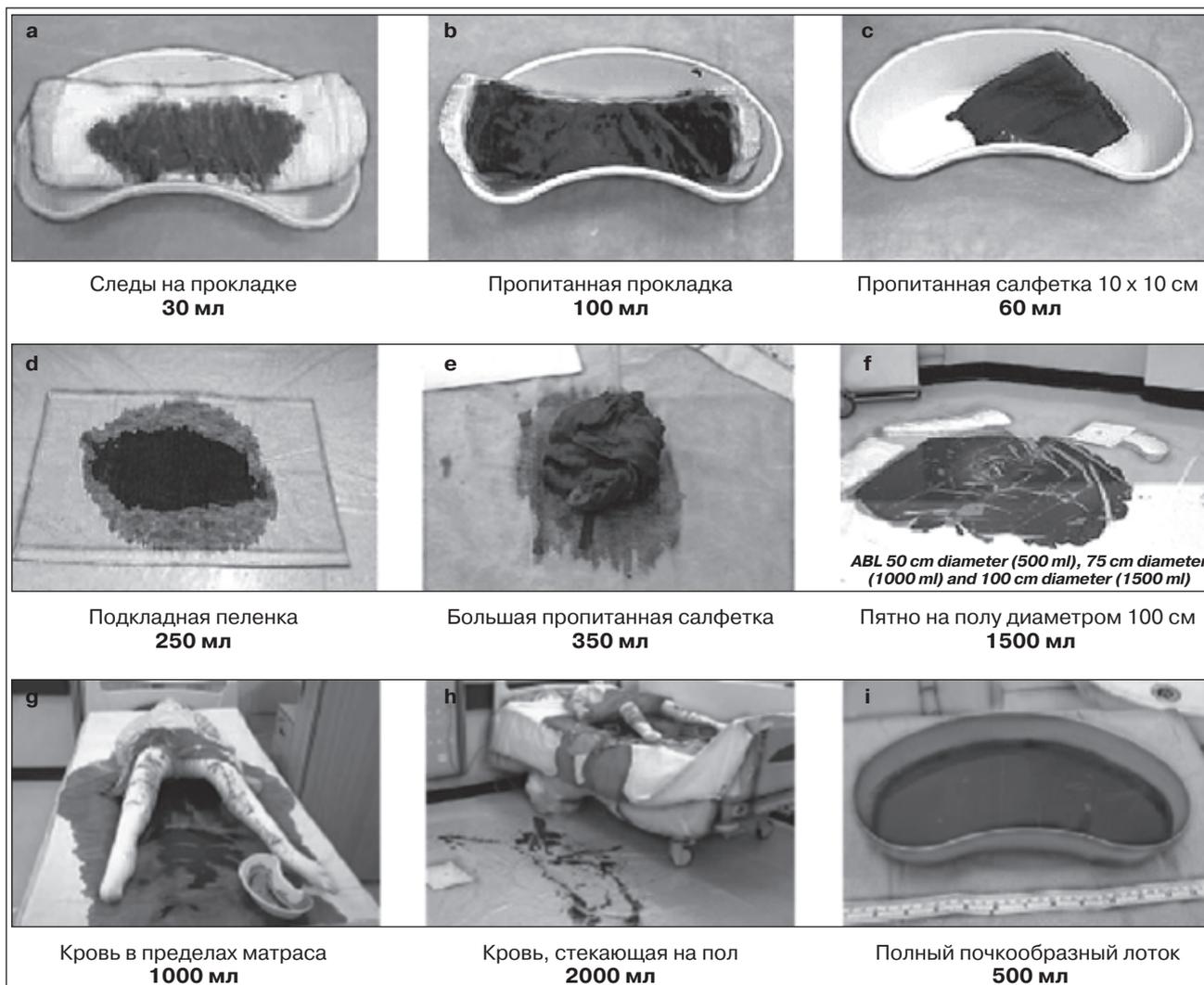


Рисунок 1. Визуальная оценка объема кровопотери при кровотечении в акушерстве [75]

ЭМ, исходной анемии при беременности оценка объема кровопотери по гемоглобину, как правило, является неточной. С практической точки зрения необходимо ориентироваться на клинические критерии (шоковый индекс, тест «белого пятна», АД) и визуальную оценку объема кровопотери по ориентирам, представленным на рис. 1.

Поэтому, исходя из принципа восполнения акушерской кровопотери на уровень, превышающий установленный уровень кровопотери, трансфузию ЭМ следует начинать при объеме потери крови до 1000 мл [76]. При остановленном кровотечении в первые 12 часов необходимо восполнить 70 % потерянной крови. Восполнение до 100 % осуществляется в течение последующих 2 суток [63].

Потеря цельной крови снижает количество тромбоцитов. Ресусцитация кристаллоидами, коллоидами, СЗП и ЭМ дополнительно приводит к дилуционной тромбоцитопении. При объемном замещении примерно двух ОЦК количество тромбоцитов может снижаться менее $50 \times 10^9/\text{л}$. К тому же функция тромбоцитов нарушается вследствие повышения уровня продуктов деградации фибриногена [77]. Поэтому для поддержания уровня тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ требуется переливание тромбоцитного концентрата (ТК) — суспензии жизнеспособных и гемостатически активных тромбоцитов в плазме. В зависимости от способа приготовления ТК (методом серийного центрифугирования консервированной крови или методом афереза), содержание тромбоцитов в 1 дозе составляет $50\text{--}70 \times 10^9$ в $60\text{--}70$ мл ТК. Показанием к применению ТК при острой кровопотере служит повышенное потребление тромбоцитов (ДВС-синдром в фазе гипокоагуляции), когда наблюдается не только снижение до критического уровня количества тромбоцитов, но и изменение их функциональной активности. Рекомендуемое минимальное количество тромбоцитного концентрата — 1 доза ($50\text{--}70 \times 10^9$ тромбоцитов) на 10 кг массы тела [63].

Вероятность возникновения кровотечения в родах достоверно зависит от исходного уровня фибриногена [78]. Доказано, что уровень фибриногена 2 г/л и ниже ассоциируется со 100% вероятностью развития массивного кровотечения в родах [79]. И если до 2009 года (табл. 5) международные руководства считали минимально безопасным уровень фибриногена от 0,8 до 1,0 г/л, то в настоящее время минимально безопасным считается уровень фибриногена в 2,0 г/л.

Для повышения уровня фибриногена в крови на 1 г/л требуется введение около 30 мл/кг СЗП. Это резко увеличивает объем жидкостной ресусцитации, создавая угрозу развития острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Поэтому рекомендуется введение сред, содержащих концентраты естественных факторов свертывания, в частности криопреципитата. Криопреципитат — препарат плазмы крови, содержащий ее криоглобулиновую фракцию, выделенный из свежезаготовленной крови и сконцентрированный до объема 10–20 мл. Он содержит антигемофильный глобулин (фактор VIII) — не менее 90 МЕ в 1 дозе, фибриноген — 250 мг, фактор Виллебранда, фибронектин, IgA и IgG, ингибиторы фибринолиза и протеаз [63, 87–89]. Коррекцию коагулопатии при акушерской кровопотере необходимо начинать с помощью «резкого старта», который заключается в быстром введении 5–10 доз криопреципитата. Доказано, что введение до 3 мл/кг криопреципитата или 1 дозы препарата на 10 кг массы тела обеспечивает повышение уровня фибриногена в крови на 1 г/л [90, 91].

При продолжающемся кровотечении и неэффективности заместительной терапии используют искусственные факторы свертывания, к которым относится рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa). Он выступает как препарат 2-й линии для коррекции коагулопатии при акушерских кровотечениях [92–100]. Введение препарата обеспечивает немедленное начало действия при отсутствии системной активации свертывания крови (запуск каскада свертывания крови происходит только в месте повреждения тканей), вирусную безопасность [101]. Доза препарата в 81,5–92 мкг/кг уменьшает кровопотерю у 76–85 % женщин без повышения частоты тромбоэмболических событий [102].

Рекомендации по введению rFVIIa [103]:

а) применять до принятия решения о выполнении гистерэктомии;

б) если для гистерэктомии есть показания, то непосредственно перед разрезом кожи ввести 60–90 мкг/кг препарата, что уменьшит кровопотерю;

в) применять дополнительно в случаях нарастающего кровотечения при недоступности препаратов крови, а также у женщин, отказывающихся от введения крови по религиозным мотивам (свидетели Иеговы);

г) вводить в случаях приобретенной гемофилии;

д) вводить при тромбоцитопатиях.

Таблица 5. Минимальные уровни фибриногена в различных международных руководствах

Исследование	Год	Уровень фибриногена (г/л)	Источник
ASA	2006	> 0,8–1	[80]
O'Shaughnessy et al.	2004	1	[81]
American Red Cross	2007	1	[82]
Spahn et al.	2007	1	[83]
Bundesärztekammer	2009	1,5	[84]
öGARI	2010	1,5–2	[85]
Rossaint et al.	2010	1,5–2	[86]

Условия применения гFVIIa [103, 104]:

- 1) коррекция ацидоза ($\text{pH} \geq 7,2$);
- 2) устранение гипотермии путем соблюдения надлежащего температурного режима или согревания больной;
- 3) содержание фибриногена в крови не менее 0,5–1 г/л, уровень тромбоцитов — не менее $50 \times 10^9/\text{л}$, уровень гематокрита — более 24 %.

Методика использования гFVIIa (рис. 2):

А. Стандартно в дозе 40–60 мкг/кг. При отсутствии улучшения через 15–30 мин введение препарата можно повторить при условии, что источником кровотечения не являются крупный сосуд или вросшая плацента.

Б. В случаях запаздывания терапии стартовая доза составляет 90–120 мкг/кг. Количество доз может быть увеличено до 4–5.

В. На фоне гипотонического кровотечения гFVIIa можно вводить вместе с препаратами, сокращающими матку.

Наш опыт использования гFVIIa (новосэвен) охватывает 83 женщины с акушерскими кровотечениями. У 28 из них (33,7 % случаев) раннее введение препарата позволило сохранить репродуктивную функцию.

Стратегия *Damage control resuscitation* и ее связь с приказом МЗ Украины № 782 от 29.12.2005

По международным рекомендациям [105–109] до 2005 года основными средами для восполнения дефицита ОЦК при острой кровопотере выступали кристаллоиды, коллоиды и эритроцитсодержащие среды. СЗП вводили только при лабораторно доказанном дефиците факторов свертывания, т.е. практически после восполнения дефицита объема. Поэтому объемное отношение СЗП к ЭМ составляло 1 : 6.

В 2005 году Институтом хирургических исследований армии США по результатам анализа оказания помощи военным с острой кровопотерей во время боевых действий в Ираке была предложена новая стратегия трансфузий у раненых [110, 111]. Суть стратегии *Damage control resuscitation* сводится к изменению объемного соотношения между СЗП и ЭМ до 1 : 1 или 1 : 1,5 и к раннему введению СЗП без учета данных лабораторного контроля. Применение ее позволило снизить летальность среди раненых с 65 до 19 % [112], т.е. дополнительно сохранить жизнь каждому второму пациенту. Результаты подобного исследования, опубликованные в 2006 году [113], показали снижение с 87,5 до 26 % летальности в 1-е сутки после гражданской травмы, сопровождающейся массивными гемотрансфузиями. Большой (466 пациентов) ретроспективный анализ, проведенный в 16 центрах травмы 1-го уровня, показал снижение смертности с 42 до 2 % к 6 часам после травмы, с 50 до 14 % — к первым посттравматическим суткам, с 57 до 27 % — к 30-м суткам после травмы при условии использования вышеуказанной стратегии [114]. Более того, не было выявлено увеличения смертности от полиорганной недостаточности среди пациентов, получавших большое количество СЗП и тромбомассы [115, 116].

Согласно стратегии *Damage control resuscitation* смесь из 1 единицы ЭМ (250 мл), 1 единицы СЗП (250 мл) и 1 единицы тромбомассы имеет гематокрит, равный 29 %. Количество тромбоцитов в ней достигает 85×10^9 , активность факторов свертывания (ПТИ) — 62 %, что снижает риск коагуляционных нарушений и обеспечивает стабильный клинический эффект [27, 90]. Таким образом, гемостатическая ресусцитация, включающая переливание СЗП и тромбоцитов в дополнение к эритроцитам в пропорции, подобной цельной крови, предотвращает и гиповолемию, и коагулопатию [117].

Сегодня такой подход, основанный на опыте, полученном при лечении пациентов как с военной, так и гражданской политравмой, показывает, что раннее использование СЗП эффективно при массивных кровотечениях, а также то, что ЭМ в сочетании с естественными коллоидами и с факторами свертывания должна применяться примерно в равных пропорциях [118, 119].

Анализ количественного состава и объемов ИТТ, разработанных нами еще в 2002 году и рекомендуемых приказом МЗ Украины № 782 от 29.12.2005 по лечению острой акушерской кровопотери, выявил полную идентичность их стратегии *Damage control resuscitation*. Последнее объясняет высокую эффективность при акушерской кровопотере алгоритма ИТТ, утвержденного МЗ Украины.

Вместе с тем несвоевременная постановка правильного диагноза, затягивание с началом инфузионной терапии, запаздывание с хирургическим вмешательством, отсутствие слаженной работы в команде, как правило, приводит к потере контроля за кровопотерей. Это требует увеличения объема крововосполнения, массивных трансфузий и способствует развитию таких осложнений, как перегрузка жидкостью и трансфузионно-ассоциированное повреждение легких (TRALI). TRALI развивается в срок от 2 до 10 часов после переливания крови [120–122]. Р. Marik и Н. Corwin предложили расширить определение, включив понятие «синдром задержки TRALI», который развивается от 6 до 72 ч после трансфузии [123]. По данным FDA, данное посттрансфузионное осложнение является ведущей причиной смерти от трансфузий в США [120].

Синдром TRALI характеризуется некардиогенным отеком легких, протекающим с явлениями гипоксии и двусторонними инфильтратами на рентгенограмме грудной клетки. Данное осложнение классифицируется как негемолитическая, иммунологически обусловленная посттрансфузионная реакция, поскольку в основе его лежит повреждение легких антителами к антигенам лейкоцитов человека (HLA-антитела). Риск возникновения TRALI зависит от типа используемого продукта крови и колеблется от 1 случая на 5000 единиц ЭМ до 1 случая на 2000 единиц СЗП и 1 — на 400 единиц тромбоцитов [124]. Отношение шансов возникновения TRALI составляло 1,39 при трансфузии ЭМ, 2,48 — при переливании для СЗП и 3,89 — при трансфузии тромбоцитов [125].

Мультицентровые исследования компонентов крови и доноров этих компонентов позволили с высо-

кой степенью достоверности связать появление HLA-антител в крови доноров с предшествующими донорскими беременностями и считать анализ генеративной функции доноров высокочувствительным (чувствительность 96,7 %) методом прогноза развития TRALI. При общем объеме выборки в 5834 женщины-доноров HLA-антитела были выявлены в 11,2 % случаев у женщин, имевших одну беременность, в 22,3 % случаев — две беременности, в 27,5 % — три беременности и в 32,2 % — четыре беременности. Было доказано, что эти антитела сохраняются в крови женщин неопределенно долгое время без существенного уменьшения титра в зависимости от давности последней беременности. Поэтому более 10 лет назад в США, Канаде, Великобритании, Германии и ряде других европейских стран была принята инициатива «Плазма мужчин», подразумевающая выдачу для трансфузий только плазмы доноров-мужчин. Благодаря этому частота TRALI в указанных странах существенно снизилась [126–128].

Клиническими симптомами TRALI выступают одышка, кашель, озноб, тахикардия, гипертензия (на поздних стадиях — гипотензия). Диагностическими критериями TRALI являются [122]:

а) острое начало (клинические проявления могут развиваться как непосредственно во время инфузии, так и спустя несколько часов), отсутствие клинических признаков острого повреждения легких до момента проведения инфузии;

б) гипоксемия, $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт.ст., $SaO_2 < 90$ % при $FiO_2 0,21$, увеличение $PaCO_2$;

в) билатеральная легочная инфильтрация на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки;

г) отсутствие признаков гипертензии левого предсердия (инфузионной перегрузки), давление заклинивания легочной артерии ≤ 18 мм рт.ст.

Лечение синдрома TRALI включает кислородотерапию, адекватную респираторную поддержку — неинвазивная или инвазивная ИВЛ (рекомендуется малый дыхательный объем), инфузионной терапии. Исклю-

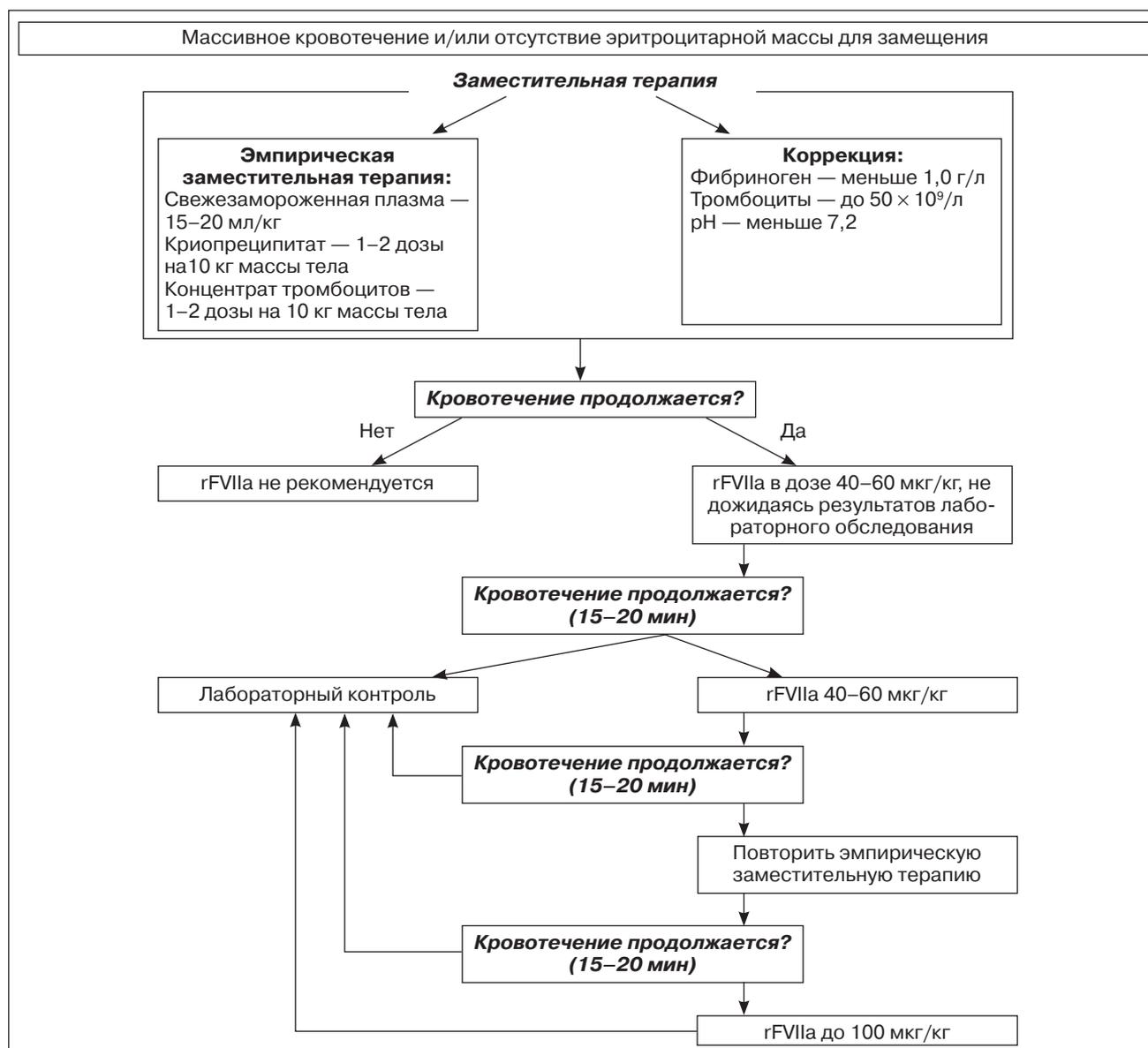


Рисунок 2. Алгоритм применения rFVIIa при лечении рефрактерного кровотечения [103]

чается применение мочегонных препаратов (фуросемид) из-за риска развития тяжелой гипотензии.

Вышеизложенное позволяет нам при лечении острой кровопотери у рожениц соблюдать следующие принципы:

1. Обучение на кратковременных курсах тематического усовершенствования врачебной бригады (акушер-гинеколог и анестезиолог) для повышения взаимопонимания и слаженности в работе команды, ускоренного принятия тактических решений.

2. В ходе восполнения дефицита ОЦК уменьшать вводимые объемы коллоидов и кристаллоидов для снижения риска развития дилуционной коагулопатии.

3. Придерживаться объемного отношения между СЗП и ЭМ, рекомендуемого приказом МЗ Украины № 782 от 29.12.2005 по лечению острой акушерской кровопотери, для снижения риска коагуляционных нарушений при реанимации массивных кровотечений.

4. Обязательно использовать концентрат естественных факторов свертывания (криопреципитат) для поддержания уровня фибриногена в крови не ниже 2 г/л.

5. Своевременно (до развития необратимых метаболических изменений) использовать rFVIIa (новосэвен), адекватно корригируя гипотермию, ацидоз и низкий уровень фибриногена.

Список литературы

1. World Health Organization: Maternal Morbidity and Mortality. — Accessed January 3, 2007. <http://www.emro.who.int/rhrn/presentation/decision/maternalmorbidity/andmortality.202.pdf>
2. Wali A., Suresh M.S. Maternal morbidity, mortality, and risk assessment // *Anesthesiol. Clin.* — 2008. — Vol. 26(1). — P. 197-230.
3. Юсупова А.Н., Токова З.З., Фролова О.Г. Предотвратимые случаи материнской смерти // *Акушерство и гинекология.* — 2009. — № 2. — С. 53-57.
4. Каміньський В.В., Голяновський О.В., Ткаченко Р.О., Чернов А.В. Масивні акушерські кровотечі / Під ред. В.В. Каміньського. — К.: РВА «Тріумф», 2010. — 232 с.
5. Heinonen S., Tyrvaainen E., Saarikoski S. et al. Need for maternal critical care in obstetrics: a population based analysis // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2002. — Vol. 11(4). — P. 260-264.
6. Zhang W.H., Alexander S., Bouvier-Colle M.H., Macfarlane A. MOMS-B Group: Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey // *BJOG.* — 2005. — Vol. 112. — P. 89-96.
7. Walfish M., Neuman A., Wlody D. Maternal haemorrhage // *Br. J. Anaesth.* — 2009. — Vol. 103, Suppl. 1. — P. 47-56.
8. Пырегов А.В., Куликов А.В., Баранов И.И., Серов В.Н. Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве // *Анестезиология и реаниматология.* — 2010. — № 6. — С. 58-64.
9. Bais J.M., Eskes M., Pel M. et al. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard (> or = 500 mL) and severe (> or = 1000 mL) postpartum haemorrhage // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — Vol. 115. — P. 166-172.
10. Abou Zahr C. Global burden of maternal death and disability // *Br. Med. Bull.* — 2003. — Vol. 67. — P. 1-11.
11. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 108(4). — P. 1039-1047.

12. Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on Obstetric Anesthesia // *Anesthesiology.* — 2007. — Vol. 106(4). — P. 1-21.

13. Karalappillai D., Popham P. Recombinant factor VIIa in massive postpartum haemorrhage // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2007. — Vol. 16. — P. 29-34.

14. Oyelese Y., Scorza W.E., Mastrolia R. Postpartum hemorrhage // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* — 2007. — Vol. 34(3). — P. 421-441.

15. Айламазян Э.К., Репина М.А., Кузьминых Т.У. Еще один взгляд на проблему акушерских кровотечений // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2008. — Т. 57, № 3. — С. 3-11.

16. Solaz P.A., Comes F.R., Pitarch L.J.V. et al. Obstetric bleeding: an update // *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* — 2010. — Vol. 57(4). — P. 224-235.

17. Mercier F.J., Van de Velde M. Major obstetric hemorrhage // *Anesthesiol. Clin.* — 2008. — Vol. 26(1). — P. 53-66.

18. Hull A.D., Resnik R. Placenta accreta and postpartum hemorrhage // *Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 53. — P. 228-236.

19. Berg C.J., Harper M.A., Atkinson S.M. Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 106. — P. 1228-1234.

20. Birnbach D.J., Salas E. Can medical simulation and team training reduce errors in labor and delivery? // *Anesthesiol. Clin.* — 2008. — Vol. 26(1). — P. 159-168.

21. Nielsen P.E., Goldman M.B., Mann S. et al. Effects of teamwork training on adverse outcomes and process of care in labor and delivery: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 109. — P. 48-55.

22. Morgan P.J., Pittini R., Regehr G. et al. Evaluating teamwork in a simulated obstetric environment // *Anesthesiology.* — Vol. 106. — P. 907-915.

23. Baker D.P., Day R., Salas E. Teamwork as an essential component of high reliability organizations // *Health Serv. Res.* — 2006. — Vol. 41. — P. 1576-1598.

24. Барышев Б.А., Айламазян Э.К. Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений. — СПб.: изд-во Н-Л., 2008. — 58 с.

25. Holmes V., Wallace J. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? // *Biochem. Soc. Trans.* — 2005. — Vol. 33. — P. 428-432.

26. Eddy V.A., Morris J.A., Cullinane D.C. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis // *Surg. Clin. North Am.* — 2000. — Vol. 80(3). — P. 845-854.

27. Sihler K.C., Napolitano L.M. Massive transfusion // *Chest.* — 2009. — Vol. 136(6). — P. 1654-1667.

28. Watts D.D., Trask A., Soeken K. et al. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity // *J. Trauma.* — 1998. — Vol. 44. — P. 846-854.

29. Bolliger D., Görlinger K., Tanaka K.A. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution // *Anesthesiology.* — 2010. — Vol. 113(5). — P. 1205-1219.

30. Wolberg A.S., Meng Z.H., Monroe D.M., Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function // *J. Trauma.* — 2004. — Vol. 56. — P. 1221-1228.

31. Meng Z.H., Wolberg A.S., Monroe D.M., Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients // *J. Trauma.* — 2003. — Vol. 55. — P. 886-891.

32. Наказ МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. «Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги». — К., 185 с.

33. Myburgh J., Bellomo R., Cass A. et al. The Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial: protocol for a multi-centre randomised controlled trial of fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) compared to 0.9% sodium chloride (saline) in intensive care patients on mortality. Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial (CHEST) Management Committee // *Intensive Care Med.* — 2011. — Vol. 37(5). — P. 816-823.

34. Zander R. Fluid management // *Medizinische verlagsgesellschaft mbH, Melsungen,* 2006.

35. Решетников С.Г., Бабаянц А.В., Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р. Инфузионная терапия в периоперационном периоде // *Интенсивная терапия: научно-практический журнал*. — 2008. — Специальный выпуск. — С. 12-26.
36. Tataru T., Tsunetoh T., Tashiro C. Crystalloid infusion rate during fluid resuscitation from acute haemorrhage // *Br. J. of Anaesth.* — 2007. — Vol. 99(2). — P. 212-217.
37. Ткаченко Р.А. Выбор инфузионных сред при массивной кровопотере в акушерстве // *Мистецтво лікування*. — 2006. — № 1. — С. 74-77.
38. Stephens R., Mythen M. Optimizing intraoperative fluid therapy // *Curr. Opin. in Anesthesiology*. — 2003. — Vol. 16. — P. 385-392.
39. Ickx В.Е. Fluid and blood transfusion management in obstetrics // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2010. — Vol. 27(12). — P. 1031-1035.
40. Шифман Е.М., Тиканадзе А.Д., Вартапов В.Я. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2001. — 304 с.
41. Шлапак І.П., Галушко О.А. Застосування розчинів гідроксиетильованого крохмалю (Рефортану) в анестезіології та інтенсивній терапії. Огляд міжнародних досліджень // *Мистецтво лікування*. — 2005. — № 6(22).
42. Dart A.V., Mutter T.C., Ruth C.A. et al. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: Effects on kidney function // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — CD007594.
43. Dieterich H.J., Weissmüller T., Rosenberger P., Eltzschig H.K. Effect of hydroxyethylstarch on vascular leak syndrome and neutrophil accumulation during hypoxia // *Critical Care Medicine*. — 2006. — Vol. 34(6). — P. 1775-1782.
44. Yuruk K., Almac E., Ince C. Hydroxyethyl starch solutions and their effect on the microcirculation and tissue oxygenation // *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. — 2007. — 9(3). — P. 164-172.
45. Jacob L., Heming N., Guidet B. Hydroxyethyl starch and renal dysfunction // *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. — 2007. — Vol. 9(3). — P. 182-188.
46. Schabinski F., Oishi J., Tuche F. et al. Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly nonHES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients // *Intensive Care Med.* — 2009. — Vol. 35. — P. 1539-1547.
47. Huter L., Simon T.P., Weinmann L. et al. Hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model // *Crit. Care*. — 2009. — Vol. 13(1). — P. 23.
48. Westphal M., James M.F.M., Kozek-Langenecker S. et al. Hydroxyethylstarches // *Anesthesiology*. — 2009. — Vol. 111. — P. 187-202.
49. Franz A., Bräunlich P., Gamsjäger T. et al. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function // *Anesth. Analg.* — 2001. — Vol. 92. — P. 1402-1407.
50. Entholzner E.K., Mielke L.L., Calatzis A.N. et al. Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 2000. — Vol. 44. — P. 1116-1121.
51. Kozek-Langenecker S.A., Scharbert G. Effects of hydroxyethyl starches on hemostasis // *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. — 2007. — 9(3). — P. 173-181.
52. Mittermayr M., Streif W., Haas T. et al. Effects of colloid and crystalloid solutions on endogenous activation of fibrinolysis and resistance of polymerized fibrin to recombinant tissue plasminogen activator added ex vivo // *Br. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 100(3). — P. 307-314.
53. Boldt J. The balanced concept of fluid resuscitation // *Br. J. of Anaesth.* — 2007. — Vol. 99. — P. 312-315.
54. Барышев Б.А. Кровезаменители. Компоненты крови: справочник для врачей. — СПб.: Изд-во Н-Л., 2010. — 204 с.
55. Zander R. Infusion fluid: why should they be balanced solution? // *EJHP Pract.* — 2006. — № 12. — P. 1-4.
56. Lang K., Suttner S., Boldt J. et al. Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery // *Can. J. Anaesth.* — 2003. — Vol. 50. — P. 1009-1016.
57. Boldt J., Wolf M., Mengist A. A new plasma-adapted hydroxyethylstarch preparation: In vitro coagulation studies using thrombelastography and whole blood aggregometry // *Anesth. Analg.* — 2007. — Vol. 104. — P. 425-430.
58. Base E., Standl T., Lassnigg A. et al. Comparison of 6% HES 130/0.4 in a balanced electrolyte solution versus 6% HES 130/0.4 in saline solution in cardiac surgery // *Crit. Care*. — 2006. — Vol. 10. — P. 176.
59. Сорокіна О.Ю. Органопротекторна інтенсивна терапія при оперативному лікуванні важких опіків: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Дніпропетровськ, 2011. — 40 с.
60. Черний В.И., Кабанько Т.П., Балацко В.С., Агафонов Ю.Н. Ятрогенные осложнения инфузионной терапии у больных, находящихся в критических состояниях // *Український журнал хірургії*. — 2008. — № 1. — С. 47-50.
61. Siem S.A. Low-volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful? // *Curr. Opin. Crit. Care*. — 2001. — Vol. 7. — P. 422-430.
62. Nohe B., Ploppa A., Schmidt V., Unertl K. Volume replacement in intensive care medicine // *Anaesthesist*. — 2011. — Vol. 60(5). — P. 457-473.
63. Шевченко Ю.Л., Шабалин В.Н., Заривчацкий М.Ф., Селиванов Е.А. Руководство по общей и клинической трансфузиологии. — СПб.: Фолиант, 2003. — 608 с.
64. Bayer O., Reinhart K., Sakr Y. et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison // *Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 39(6). — P. 1335-1342.
65. Kozar R.A., Peng Z., Zhang R. et al. Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock // *Anesth. Analg.* — 2011. — Vol. 112(6). — P. 1289-1295.
66. Bolliger D., Szlam F., Levy J.H. et al. Haemodilution-induced profibrinolytic state is mitigated by fresh-frozen plasma: Implications for early haemostatic intervention in massive haemorrhage // *Br. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 104. — P. 318-325.
67. Roback J.D., Caldwell S., Carson J. et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion // *Transfusion*. — 2010. — Vol. 50(6). — P. 1227-1239.
68. Nascimento B., Callum J., Rubenfeld G. et al. Clinical review: Fresh frozen plasma in massive bleedings — more questions than answers // *Crit. Care*. — 2010. — Vol. 14(1). — P. 202.
69. Wise A., Clark V. Strategies to manage major obstetric haemorrhage // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* — 2008. — Vol. 21(3). — P. 281-287.
70. Stanworth S.J., Walsh T.S., Prescott R.J. et al. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time // *Crit. Care*. — 2011. — Vol. 15(2). — R108.
71. Silver R.M., Major H. Maternal coagulation disorders and postpartum hemorrhage // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 53(1). — P. 252-264.
72. Fuller A.J., Bucklin B.A. Blood product replacement for postpartum hemorrhage // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 53(1). — P. 196-208.
73. Allman K.G., Wilson I.N. *Oxford Handbook of Anaesthesia*, second edition. — Oxford University Press, 2006. — 1204 p.
74. Welte M. Erythrocyte transfusion: update of the guidelines «therapy with blood components and plasma derivatives» // *Anaesthesist*. — 2009. — Vol. 58(11). — P. 1150-1158.
75. Bose P., Regan F. Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss of obstetric haemorrhage using clinical reconstructions // *VJOG*. — 2006. — Vol. 113. — P. 919-924.
76. Клузгенко О.М., Кравець О.В. Інтенсивна терапія крововтрати: Навчально-методичний посібник. — Дніпропетровськ: Пороги, 2004. — 145 с.
77. Tanaka K.A., Key N.S., Levy J.H. Blood coagulation: Hemostasis and thrombin regulation // *Anesth. Analg.* — 2009. — Vol. 108. — P. 1433-1446.
78. Godier A., Ozier Y., Susen S. Massive transfusion: assessing higher plasma: blood ratios and earlier plasma administration // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2011. — Vol. 28(3). — P. 149-151.
79. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E. et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum

- hemorrhage // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5(2). — P. 266-273.
80. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies: Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies // *Anesthesiology*. — 2006. — Vol. 105. — P. 198-208.
81. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P. et al. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant // *Br. J. Haematol.* — 2004. — Vol. 126. — P. 11-28.
82. <http://www.redcross.org/www-files/Documents/Working-WiththeRedCross/practiceguidelinesforbloodtrans.pdf>
83. Spahn D.R., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J. et al. Management of bleeding following major trauma: A European guideline // *Crit. Care*. — 2007. — Vol. 11. — R17.
84. Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives: Chapter 7. Procoagulants // *Transfus. Med. Hemother.* — 2009. — Vol. 36. — P. 419-436.
85. <http://www.oegari.at/arbeitsgruppe.aspx?id=116>
86. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V. et al. Management of bleeding following major trauma: An updated European guideline // *Crit. Care*. — 2010. — Vol. 14. — R52.
87. Ketchum L., Hess J.R., Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma // *J. Trauma*. — 2006. — Vol. 60. — P. 51-58.
88. Alport E.C., Callum J.L., Nahirniak S. et al. Cryoprecipitate use in 25 Canadian hospitals: commonly used outside of the published guidelines // *Transfusion*. — 2008. — Vol. 48(10). — P. 2122-2127.
89. James A.H., Paglia M.J., Gernsheimer T. et al. Blood component therapy in postpartum hemorrhage // *Transfusion*. — 2009. — Vol. 49(11). — P. 2430-2433.
90. Snegovskikh D., Clebone A., Norwitz E. Anesthetic management of patients with placenta accreta and resuscitation strategies for associated massive hemorrhage // *Current Opinion in Anesthesiology*. — 2011. — Vol. 24. — P. 274-281.
91. Solomon C., Pichlmaier U., Schoechl H. et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery // *Br. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 104. — P. 555-562.
92. Bouwmeester F.W., Jonkhoff A.R., Verheijen R.H.M. et al. Successful treatment of life threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 101. (6). — P. 1174-1176.
93. Price G., Kaplan J., Skowronski G. Use of recombinant factor VIIa to treat life-threatening non-surgical bleeding in a post-partum patient // *Br. J. Anaesth.* — 2004. — Vol. 93. — P. 298-300.
94. Uharcek P., Mlyncek M., Kellner M., Lajtman E. The use of recombinant factor VIIa in the therapy of massive bleeding after cesarean section // *Ceska Gynekol.* — 2007. — Vol. 72(3). — P. 200-202.
95. Bouma L.S., Bolte A.C., van Geijn H.P. Use of recombinant activated factor VII in massive postpartum haemorrhage // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2008. — Vol. 137(2). — P. 172-177.
96. Franchini M., Franchi M., Bergamini V. et al. A critical review on the use of recombinant factor VIIa in life-threatening obstetric postpartum hemorrhage // *Semin. Thromb. Haemost.* — 2008. — Vol. 34. — P. 104-112.
97. McMorro R.C., Ryan S.M., Blunnie W.P. et al. Use of recombinant factor VIIa in massive post-partum haemorrhage // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2008. — Vol. 25(4). — P. 293-298.
98. Welsh A., McLintock C., Gatt S. et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage // *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 2008. — Vol. 48. — P. 12-16.
99. Lewis N.R., Brunner P., Lemire S.J., Kaufman R.M. Failure of recombinant factor VIIa to correct the coagulopathy in a case of severe postpartum hemorrhage // *Transfusion*. — 2009. — Vol. 49. — P. 689-695.
100. Phillips L.E., McLintock C., Pollock W. et al. Australian and New Zealand Haemostasis Registry: Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: Experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry // *Anesth. Analg.* — 2009. — Vol. 109. — P. 1908-1915.
101. Hedner U. Recombinant factor VIIa: its background, development and clinical use // *Curr. Opin. Hematol.* — 2007. — Vol. 14(3). — P. 225-229.
102. O'Connell K.A. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295(3). — P. 293-298.
103. Vincent J.L., Rossaint R., Riou B. et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding — a European perspective // *Crit. Care*. — 2006. — Vol. 10(4). — P. 120.
104. Bormanis J. Development of a massive transfusion protocol // *Transfus. Apher. Sci.* — 2008. — Vol. 38(1). — P. 57-63.
105. Malone D.L., Dunne J., Tracy J.K. et al. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma // *J. Trauma*. — 2003. — Vol. 54. — P. 898-905.
106. Iorio A., Basileo M., Marchesini E. et al. The good use of plasma. A critical analysis of five international guidelines // *Blood Transfus.* — 2008. — Vol. 6(1). — P. 18-24.
107. O'Keefe T., Refaai M., Tchorz K. et al. A massive transfusion protocol to decrease blood component use and costs // *Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 143(7). — P. 686-690.
108. Biscopio J. Therapy with blood components and plasma derivatives: the current cross-sectional guidelines // *Anaesthesist*. — 2009. — Vol. 58(11). — P. 1083-1084.
109. Daban J.L., Clapson P., Ausset S. et al. Freeze dried plasma: a French army specialty // *Crit. Care*. — 2010. — Vol. 14(2). — P. 412.
110. Hess J.R., Holcomb J.B., Hoyt D.B. Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma // *Transfusion*. — 2006. — Vol. 46. — P. 685-686.
111. Holcomb J.B., Jenkins D., Rhee P. et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma // *J. Trauma*. — 2007. — Vol. 62. — P. 307-310.
112. Borgman M.A., Spinella P.C., Perkins J.G. et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital // *J. Trauma*. — 2007. — Vol. 63. — P. 805-813.
113. Duchesne J.C., Islam T.M., Stuke L. et al. Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy // *J. Trauma*. — 2009. — Vol. 67(1). — P. 33-37.
114. Holcomb J.B., Wade C.E., Michalek J.E. et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients // *Ann. Surg.* — 2008. — Vol. 248(3). — P. 447-458.
115. Zehtabchi S., Nishijima D.K. Impact of transfusion of fresh-frozen plasma and packed red blood cells in a 1:1 ratio on survival of emergency department patients with severe trauma // *Acad. Emerg. Med.* — 2009. — Vol. 16(5). — P. 371-378.
116. Johnson J.L., Moore E.E., Kashuk J.L. et al. Effect of blood products transfusion on the development of postinjury multiple organ failure // *Arch. Surg.* — 2010. — Vol. 145(10). — P. 973-977.
117. Johansson P.I. Goal-directed hemostatic resuscitation for massively bleeding patients: the Copenhagen concept // *Transfus. Apher. Sci.* — 2010. — Vol. 43(3). — P. 401-405.
118. Murad M.H., Stubbs J.R., Gandhi M.J. et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Transfusion*. — 2010. — Vol. 50(6). — P. 1370-1383.
119. Mitra B., Mori A., Cameron P.A. et al. Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation // *Injury*. — 2010. — Vol. 41(1). — P. 35-39.
120. Toy P., Popovsky M.A., Abraham E. et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33(4). — P. 721-726.
121. Goodnough L.T. Risks of blood transfusion // *Anesthesiol. Clin. North America*. — 2005. — Vol. 23(2). — P. 241-252.

122. Moore S.B. *Transfusion-related acute lung injury (TRALI): clinical presentation, treatment, and prognosis* // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34 (Suppl.). — P. 114-117.

123. Marik P.E., Corwin H.L. *Acute lung injury following blood transfusion: expanding the definition* // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36(11). — P. 3080-3084.

124. Gazmuri R.J., Shakeri S.A. *Blood transfusion and the risk of nosocomial infection: an underreported complication?* // *Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 30(10). — P. 2389-2391.

125. Wallis J.P., Lubenko A., Wells A.W., Chapman C.E. *Single hospital experience of TRALI* // *Transfusion.* — 2003. — Vol. 43(8). — P. 1053-1059.

126. Khan H., Belsher J., Yilmaz M. et al. *Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients* // *Chest.* — 2007. — Vol. 131(5). — P. 1308-1314.

127. Nathens A.B. *Massive transfusion as a risk factor for acute lung injury: association or causation?* // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34 (Suppl. 5). — P. 144-150.

128. Mair D.C., Hirschler N., Eastlund T. *Blood donor and component management strategies to prevent transfusion-related acute lung injury (TRALI)* // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34 (Suppl. 5). — P. 137-143.

Получено 29.04.12 □

Клигуненко О.М., Седінкін В.А.

ДУ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України,
кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини
невідкладних станів факультету післядипломної освіти

ПРО КОМПОНЕНТНІСТЬ ВІДНОВЛЕННЯ МАСИВНОЇ АКУШЕРСЬКОЇ КРОВОВТРАТИ

Резюме. У статті висвітлені сучасні принципи інфузійно-трансфузійної терапії гострої акушерської крововтрати, організаційні аспекти її проведення. Подані характеристики препаратів і компонентів для кровозаміщення, алгоритм застосування рекомбінантного фактора VIIa.

Ключові слова: гостра крововтрата, акушерські кровотечі, інфузійно-трансфузійна терапія, компоненти кровозаміщення.

Kligunenko Ye.N., Sedinkin V.A.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy»
of Ministry of Public Health of Ukraine, Chair
of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine
of Faculty of Postgraduate Education, Dnipropetrovsk, Ukraine

ABOUT COMPONENTS OF BLOOD REPLACEMENT AFTER MASSIVE OBSTETRIC HAEMORRHAGE

Summary. The article deals with the modern principles of infusion-transfusion therapy of acute obstetric blood loss and organizational aspects of its implementation. The characteristics of products and components for blood replacement and the algorithm of using of recombinant factor VIIa were presented.

Key words: acute blood loss, obstetric hemorrhage, infusion-transfusion therapy, components for blood replacement.