

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

УДК 618.346–008.8–005.7:612.115]–039.72 (045)

Клинический случай

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСА И ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ ПРИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

А. В. Кулигин — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, доцент, доктор медицинских наук; **А. В. Лушников** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, кандидат медицинских наук; **И. А. Аржаева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **Н. В. Щуковский** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. Н. К. Третякова, кандидат медицинских наук; **А. М. Гурьянов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, кандидат медицинских наук; **И. А. Морозов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, кандидат медицинских наук; **Е. Е. Зеулина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине, доцент, кандидат медицинских наук.

SEQUENCE OF APPLICATION OF PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE AND BLOOD COAGULATION FACTORS IN OBSTETRIC BLEEDINGS (CLINICAL CASES)

A. V. Kuligin — Saratov State Medical University, Head of the Department of Emergency, Anesthesiology and Resuscitation Care and Simulation Technologies in Medicine, Associate Professor, DSc; **A. V. Lushnikov** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Emergency, Anesthesiology and Resuscitation Care and Simulation Technologies in Medicine, PhD; **I. A. Arzhaeva** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, PhD; **N. V. Shchukovsky** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Neurology n. a. K. N. Tretiakoff, PhD; **A. M. Guryanov** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Emergency, Anesthesiology and Resuscitation Care and Simulation Technologies in Medicine, PhD; **I. A. Morozov** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Emergency, Anesthesiology and Resuscitation Care and Simulation Technologies in Medicine, PhD; **E. E. Zeulina** — Saratov State Medical University, Assistant Professor of the Department of Emergency, Anesthesiology and Resuscitation Care and Simulation Technologies in Medicine, Associate Professor, PhD.

Дата поступления — 04.05.2022 г.

Дата принятия в печать — 27.05.2022 г.

Кулигин А. В., Лушников А. В., Аржаева И. А., Щуковский Н. В., Гурьянов А. М., Морозов И. А., Зеулина Е. Е. Последовательность применения концентрата протромбинового комплекса и факторов свертывания крови при акушерских кровотечениях (клинические случаи). Саратовский научно-медицинский журнал 2022; 18 (2): 215–222.

В настоящее время в интенсивной терапии коагулопатии как клинического проявления массивного акушерского кровотечения с хорошим эффектом применяются плазматические и рекомбинантные концентраты факторов системы свертывания крови, к которым относятся, соответственно, концентрат протромбинового комплекса «Протромплекс 600» и рекомбинантный фактор (rFVIIa) «Коагил-VII». При регламентации взаимодействия препаратов не рекомендуется одновременное введение концентрата протромбинового комплекса и rFVIIa в силу неизученности взаимодействия этих категорий препаратов (равно как и с антифибринолитиками), тогда как в инструкциях по применению концентрата протромбинового комплекса нет прямых указаний на нежелательность их использования с rFVIIa. Приводимые авторами случаи последовательного применения концентрата протромбинового комплекса и rFVIIa подтверждают наличие четких показаний к их применению, а также возможность последовательного использования с соблюдением требований динамического лабораторного мониторинга у женщин с массивными акушерскими кровотечениями, обусловленными аномальным расположением плаценты и эмболией амниотической жидкостью.

Ключевые слова: массивное акушерское кровотечение, коагулопатия, рекомбинантные и плазматические концентраты факторов системы свертывания крови.

Kuligin AV, Lushnikov AV, Arzhaeva IA, Shchukovsky NV, Guryanov AM, Morozov IA, Zeulina EE. Sequence of application of prothrombin complex concentrate and blood coagulation factors in obstetric bleedings (clinical cases). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2022; 18 (2): 215–222.

Currently, in the intensive care of coagulopathy, as a clinical manifestation of massive obstetric bleeding, plasma and recombinant concentrates of factors of the blood coagulation system are used with good effect, which include, respectively, the concentrate of the prothrombin complex "Prothromplex 600" and the recombinant factor (rFVIIa) "Coagil-VII". When regulating the interaction of drugs, the simultaneous administration of the prothrombin complex concentrate and rFVIIa is not recommended, due to the lack of knowledge of the interaction of these categories of drugs (as well as with antifibrinolytics), while in the instructions for the use of the prothrombin complex concentrate there are no direct indications of the undesirability of using it with rFVIIa. The cases cited by the authors of the sequential use of prothrombin complex concentrate and rFVIIa confirm the presence of clear indications for their use, as well as the possibility of consistent use in compliance with the requirements of dynamic laboratory monitoring in women with massive obstetric bleeding caused by an abnormal location of the placenta and amniotic fluid embolism.

Key words: massive obstetric bleeding, coagulopathy, recombinant and plasma concentrates of blood coagulation factors.

Введение. Массивные акушерские кровотечения (МАК) — жизнеугрожающее осложнение течения беременности и родов, а также раннего послеродового периода [1–4]. Массивные акушерские кровотечения входят в триаду главных причин материнской смертности как в мире, так и в Российской Федерации [5–8]. Одной из составляющих комплексного лечения МАК является трансфузиологическая поддержка, включающая методы кровесбережения, заместительную терапию компонентами крови, медикаментозную коррекцию системы гемостаза. Цель трансфузиологической поддержки — минимизировать объем интраоперационной кровопотери и сохранить коагуляционный потенциал крови [9]. Одно из направлений интенсивной терапии МАК — коррекция развивающейся коагулопатии, в том числе путем применения рекомбинантных и плазматических факторов системы свертывания крови (РиПФССК). Использование этих классов препаратов зафиксировано в отечественных клинических рекомендациях и протоколах лечения [9–12]. Наибольшее распространение в лечебно-профилактических учреждениях родовспоможения России имеют: из рекомбинантных — VIIa рекомбинантный фактор (rFVIIa, эптаког — альфа активированный, коммерческие названия «Коагил-VII» и «НовоСэвен»), из плазматических — концентрат протромбинового комплекса (КПК), содержащий комплекс II, VII, IX и X факторов системы свертывания крови (коммерческие названия «Протромплекс 600», «Октаплекс», «Коаплекс»). Особенности фармакологического действия указанных препаратов: КПК способен быстро восполнить дефицит ряда плазменных факторов системы гемостаза (опережая эффект свежезамороженной плазмы (СЗП) на 30–40 мин), rFVIIa действует более локально, обеспечивая формирование «суперплотного» сгустка в зоне повреждения. Учитывая неоднозначный и противоречивый характер современных данных о трансфузиологической поддержке коагулопатий, в частности указаний клинических рекомендаций, что повторное применение КПК возможно через 20 мин после введения, а rFVIIa через два — три часа после такового, при этом отмечается большая вероятность развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при применении КПК [9, 13, 14]. Однако в случае МАК, ввиду скоротечности процесса, при соблюдении последовательности и преемственности применения РиПФССК в условиях периоперационного динамического мониторинга показателей системы гемостаза, с последующей эффективной профилактикой ВТЭО возможно избежать риска развития летального исхода рожениц.

Цель — на примере представленных клинических случаев оценить эффективность и безопасность по-

следовательного применения КПК и факторов свертывания при МАК.

Описание клинических случаев. При описании клинических случаев учтено право пациентов на защиту информации личного характера, на публикацию данных из истории болезни получено их информированное согласие.

Анализируемые случаи трансфузиологической поддержки пациенток из медицинского учреждения «Клинический перинатальный центр Саратовской области» (ГУЗ КПЦСО). Пациентка Ж., 31 года (05.12.2017–09.01.2018), с аномальным расположением плаценты, и пациентка Б., 32 лет (09.01.2020–23.01.2020), у которой оперативное родоразрешение путем кесарева сечения, выполненное по экстренным показаниям, осложнилось эмболией амниотической жидкостью. Пациентки поступали в акушерское отделение патологии беременности. Диагнозы, росто-весовые показатели, особенности анамнеза, лечение на этапе акушерского отделения патологии беременности, исходное состояние эритроцитарного ростка и системы гемостаза представлены в табл. 1.

Исходные сведения о пациентках, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о наличии у женщин факторов риска МАК и различных осложнений акушерско-гинекологического анамнеза. К экстренному оперативному родоразрешению явились следующие показания: у пациентки Ж. — кровотечение при сроке беременности 26 недель; у пациентки Б. — признаки острого дистресса плода.

Большая Ж., в 03 ч 35 мин 29.12.2017 предъявила жалобы на кровянистые выделения из половых путей. При осмотре дежурного врача — акушера-гинеколога выявлено кровотечение из половых путей, в общем количестве 200 мл. Для экстренного родоразрешения переведена в операционную. В течение 4 мин после перевода освоены две периферические вены катетерами 16G, начата инфузия кристаллоидов (р-р хлорида натрия 0,9%-м) и коллоидов (р-р гидроксипропилкрахмала (ГЭК) 6%). По результатам осмотра врача — анестезиолога-реаниматолога в качестве метода хирургического обезболивания избрана тотальная внутривенная анестезия с миоплегией и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), что и выполнено на фоне стандартной премедикации (атропина сульфатом 0,5 мг в/в, Феназепамом® 1 мг в/в) сочетанием введения кетамина (суммарно, за время операции, 600 мг) и фентанила (суммарно 0,7 мг). Осуществлялась ИВЛ в режиме синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции (SIMV), с параметрами: дыхательный объем (ДО) = 600 мл, частота дыхания (ЧД) = 14 в мин, резистентность на вдохе (P) = 15–17 см H₂O, фракция вдыхаемого кислорода в газовой-воздушной смеси (FiO₂) = 50%. Вентиляция проводилась равномерно на оба легких, насыщение артериальной крови кислородом (SaO₂) = 97–99%. Пульс учащен до 108–112 в мин, артериальное давление (АД) = 130–145 и 80–90 мм

Ответственный автор — Екатерина Евгеньевна Зеулина
Тел.: +7 (906) 3062872
E-mail: zeulina@list.r

Таблица 1

Исходные сведения о пациентках

Показатели	Пациентка Ж., 31 год	Пациентка Б., 32 года
Диагнозы		
Основное заболевание	Беременность 23 недели. Неустойчивое положение плода. Центральное предлежание плаценты.	Беременность 40 недель. Головное предлежание
Осложнения основного заболевания	Хроническая внутриутробная гипоксия плода. Анемия беременных легкой степени.	Хроническая гипоксия плода. Нарушение гемодинамики Ia степени. Анемия беременных легкой степени
Сопутствующее заболевание	Отягощенный акушерский анамнез. Избыточная масса тела	Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Миопия слабой степени. Вегетососудистая дистония по гипотоническому типу
Росто-весовые показатели		
Рост, см	169	176
Масса тела, кг	82	81
Особенности анамнеза		
Самопроизвольные роды	—	3
Артифициальные аборты	6	—
Самопроизвольные выкидыши	—	2
Замершая беременность	—	1
Гинекологическая патология	—	Эрозия шейки матки диатермокоагуляци, эндометриоз
Постановка на учет при данной беременности	11 недель	9 недель
Терапия, проводимая в акушерском отделении патологии беременности		
Гормональная: Утрожестан	200 мг в сут. вагинально	—
Спазмолитическая: Дротаверин	—	120 мг в сут. перорально
Антианемическая: Феррум Лек®	100 мг в сут. перорально	100 мг в сут. перорально
Исходные показатели эритроцитарного роста и системы гемостаза		
Гемоглобин, г/л	105	94
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,3	3,49
Гематокрит, %	27	25,8
Тромбоциты, $10^9/л$	196	403
Фибриноген, г/л	3,3	4,6
АЧТВ, с	23,5	27
МНО	0,86	0,92

рт. ст. Начало операции через 15 мин с момента поступления пациентки в операционную.

Выполнены нижнесрединная лапаротомия, кесарево сечение поперечным разрезом в нижнем маточном сегменте. Извлечен ребенок массой 950 г, состояние которого оценено врачом-неонатологом на 4–4 балла по шкале В. Апгар по причине недоношенности. Отделение плаценты выполнено с техническими трудностями по причине интимного прикрепления по всей ее площади. В качестве утеротоника введено в/в 5 мг окситоцина. В ходе операции начата антибактериальная терапия (АБТ) цефтазидимом 2,0 в/в.

После отделения плаценты, несмотря на хорошее сокращение матки, отмечено диффузное кровотечение по всей зоне прикрепления плаценты. Осуществлен контрольный кюретаж полости матки, выполнена билатеральная перевязка маточных артерий. В качестве утеротоника дополнительно применен Метилэргобревин (0,2 мг в/в). Все указанные мероприятия эффекта не имели, кровотечение

продолжалось, суммарная кровопотеря — 1200 мл. Принято решение о расширении объема операции до экстирпации матки без придатков. Начат процесс интраоперационной аппаратной аутореинфузии.

Учитывая темп и объем МАК, производится размораживание СЗП (четыре единицы, согласно «правилу четверок», взяты общий анализ крови (ОАК) (Hb = 99 г/л, Эр = $2,9 \times 10^{12}/л$; Ht = 24%; при этом уровень Тр = $156 \times 10^9/л$), данные тромбоэластографии (ТЭГ) в начальный период развившегося кровотечения высокой диагностической ценности не имели и отражали процесс исходного состояния гемостаза). Принимая во внимание время, необходимое для размораживания СЗП, введено 600 МЕ КПК (Протромплекс). Результат ТЭГ был получен к началу экстирпации матки, на фоне отмеченного хирургами продолжающегося диффузного кровотечения и прогрессирующего снижения показателей ОАК (Hb = 78 г/л, Эр = $2,3 \times 10^{12}/л$; Ht = 19%, Тр = $151 \times 10^9/л$). Однако предпринятое введение КПК и после-

Динамика показателей тромбозластографии у пациентки Ж., 31 года, при последовательном применении концентрата протромбинового комплекса и rFVIIa на фоне свежезамороженной плазмы

Показатели	Исходно	После КПК	После rFVIIa
R, мин	14	7,2	5,1
K, мин	9,2	5,4	1,5
Angle, °	24,2	46,5	68,4
MA, мм	4,0	36,8	66,1
G, дин/см ²	1,5	2,9	9,8
Cl	-3,5	-1,7	3,0
EPL/LY30, %		0	
Заключение	Выраженная гипокоагуляция	Тенденция к гипокоагуляции с низкой плотностью сгустка	Стабилизация гемостаза с формированием «суперплотного» сгустка

Примечание: R — время до начала формирования сгустка, K — время образования фиксированного сгустка, Angle — угол, скорость образования фиксированного сгустка, MA — максимальная амплитуда, агрегация тромбоцитов, G — максимальная прочность сгустка, Cl — интегральный показатель состояния системы гемостаза, EPL/LY30 — фибринолиз.

дующая трансфузия СЗП в количестве 850 мл позволили сохранить коагуляционный потенциал крови, что подтверждено коагулограммой (фибриноген 2,6 г/л; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) = 26,4 с; международное нормализованное отношение (МНО) = 1,18) и данными ТЭГ (табл. 2).

В итоге сохраняющаяся диффузная кровоточивость в зоне оперативного вмешательства, несмотря на показатели коагулограммы, стала основанием для применения двух доз (4,8 мг) rFVIIa (Коагил-VII), что составило 58,5 мкг/кг, эффективность наглядно подтверждена ТЭГ (табл. 2). Дополнительно введена единица СЗП (230 мл) и, несмотря на осуществленную реинфузию (240 мл), выполнена трансфузия двух единиц эритроцитарной массы (660 мл).

На фоне проводимых мероприятий 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 интраоперационной аппаратной аутореинфузии пульс удовлетворительных качеств 72–88 мин, АД = 130–140 и 80–85 мм рт. ст. По уркатетеру в хорошем темпе выделяется прозрачная желтая моча (800 мл за время операции 50 мин: 03 ч 55 мин — 06 ч 50 мин 29.12.2017).

Общий объем кровопотери — 2100 мл. Инфузионно-трансфузионная программа составила 4230 мл, из которых кристаллоиды — 2250, СЗП — 1080, эритроцитарная масса — 660, аутореинфузия — 240 мл.

К моменту окончания операции в ОАК: Hb = 79 г/л, Эр = $2,57 \times 10^{12}/л$; Ht = 21%, уровень тромбоцитов увеличился до $284 \times 10^9/л$.

Достигнутый уровень переносчиков кислорода и тромбоцитарного компонента гемостаза, наряду со стабильной гемодинамикой за все время операции и к моменту ее окончания, позволил обойтись без продленной ИВЛ. Через 30 мин с момента окончания операции на фоне восстановления адекватного сознания, рефлексов, миотонуса, устойчивости внешнего дыхания и гемодинамики пациентка переведена на спонтанное дыхание с последующей экстубацией трахеи. Через 10 мин после экстубации трахеи больная переведена в палату реанимации и интенсивной терапии (РиИТ). К 12 ч 00 мин

29.12.2017 в ОАК: Hb = 100 г/л; Ht = 25%; Эр = $3,03 \times 10^{12}/л$; Тр = $138 \times 10^9/л$.

В течение первых суток после операции проводилась АБТ цефтазидимом, 4 г в сут., обезболивание наркотическими анальгетиками, профилактика ВТЭО Далтепарином 2500 МЕ/сут с началом через 6 ч после окончания оперативного вмешательства, инфузионная терапия кристаллоидами (1200 мл). Состояние пациентки в этот период оценивалось как стабильно тяжелое. Сознание ясное. Жизненно важные функции систем внешнего дыхания и кровообращения устойчивы. Колебания показателей гемодинамики: АД = 115–120 и 70–80 мм рт. ст., пульс = 72–92 в мин, SaO₂ = 96–98% без оксигенотерапии. Диурез за первые сутки — 4000 мл. К концу указанного периода наблюдалась динамика лабораторных показателей: АЧТВ = 27 с; в ОАК: Hb = 98 г/л; Ht = 24%; Эр = $2,93 \times 10^{12}/л$; Тр = $115 \times 10^9/л$. Уровень белка 49,9 г/л.

Пациентка переведена в акушерское послеродовое отделение в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжения АБТ цефтазидимом в прежней дозе, продолжения антикоагулянтной терапии Далтепарином 2500 МЕ/сут до шести недель после родоразрешения, обезболивания ненаркотическими анальгетиками. Выписана из стационара на 12 сутки после оперативного вмешательства (с задержкой по состоянию ребенка, впоследствии выписанного из ГУЗ КПЦСО по достижении массы в 2500 г) в удовлетворительном состоянии со следующими показателями ОАК: Hb = 111 г/л; Ht = 29%; Эр = $3,62 \times 10^{12}/л$; Тр = $344 \times 10^9/л$.

Пациентка Б. в 00 ч 40 мин 16.01.2020, с началом родовой деятельности, переведена в родовое отделение. В течение 10 мин после перевода освоена периферическая вена катетером 18G, в/м введено 40 мг дроперидола. Начато кардиотокографическое мониторирование. Тем не менее при записи кардиотокографии отмечены ранние децелерации после каждой схватки с падением числа сердечных сокращений плода (ЧСС) до 80–90 в мин, с последующим восстановлением сердечного ритма. В 01 ч 22 мин выполнена амниотомия, в результате которой установлен мекониальный характер околоплодных вод. Учитывая полученные данные клинических и инструментальных исследований, диагностирован респираторный дистресс плода, что потребовало изменения плана ведения родов на оперативный, принимая

Таблица 3

Динамика показателей тромбоэластографии у пациентки Б., 32 лет, при последовательном применении концентрата протромбинового комплекса и rFVIIa на фоне свежзамороженной плазмы

Показатели	Исходно	После КПК	После rFVIIa
R, мин	13,5	10,0	8,9
K, мин	Не определяется	3,5	2,7
Angle, °	10,3	47,9	56,1
MA, мм	4,2	34,5	57,9
G, дин/см ²	0,2	2,6	6,9
CI	Не определяется	-2,9	1,1
EPL/LY30, %	57,2	7,0	0
Заключение	Выраженная гипокоагуляция с активацией фибринолиза	Тенденция к гипокоагуляции с низкой плотностью сгустка	Стабилизация гемостаза с формированием плотного сгустка

во внимание отсутствие условий для быстрого родоразрешения пациентки через естественные родовые пути (открытие шейки матки составляло 3 см). В 01 ч 30 мин 16.01.2020 пациентка переведена в операционную.

По результатам осмотра врача — анестезиолога-реаниматолога, учитывая прием жидкости менее одного часа назад и обусловленный этим высокий риск аспирационных осложнений, в качестве метода хирургического обезболивания избрана спинальная анестезия с резервным вариантом обезболивания в виде тотальной внутривенной анестезии с миоплегией и ИВЛ, что и выполнено путем субарахноидального введения 4 мл 0,5%-го раствора бупивакаина на фоне стандартной премедикации (атропина сульфатом 0,5 мг в/в, дексаметазоном 8 мг в/в, Феназепамом® 1 мг в/в). Начало операции — через 9 мин с момента поступления пациентки в операционную.

Выполнены лапаротомия по 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. Аппар по причине аспирации мекониальными водами, в качестве утеротоника введено в/в 100 мг карбетоцина. В ходе операции начата АБТ цефтриаксоном 1,0 в/в и метронидазолом 500 мг в/в. Из особенностей оперативного вмешательства отмечено варикозное расширение вен нижнего сегмента матки, что потребовало дополнительного гемостаза. Интраоперационная кровопотеря — 700 мл.

Течение анестезиологического пособия гладкое. Показатели гемодинамики при поступлении в операционную: АД = 120 и 70 мм рт. ст., пульс = ЧСС = 100 мин. Колебания указанных параметров в ходе анестезиологического пособия составляли: АД = 90–120 и 55–70 мм рт. ст., пульс = 92–116 мин, SaO₂ = 97–99% без дополнительной оксигенотерапии. Объем инфузионной терапии — 1250 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия и 500 мл 6%-го раствора ГЭК 130 (суммарно 1850 мл с учетом 100 мл 0,5%-го раствора метронидазола). Учитывая повышенную кровоточивость при ушивании нижнего сегмента матки, введено 1000 мг транексамовой кислоты. Диурез за время операции, оконченной в 02 ч 30 мин (длительность 51 мин), составил 50 мл. На момент окончания оперативного вмешательства: АД = 90 и 60 мм рт. ст., пульс = 100 мин, SaO₂ = 98%. В 02 ч 35 мин 16.01.2020 пациентка переведена в палату РиИТ для динамического наблюдения с рекомендациями продолжения

АБТ сочетанием цефтриаксона и метронидазола, обезболивания наркотическими анальгетиками, утеротонической терапии окситоцином и профилактики ВТЭО Далтепарином с началом через 6 ч после окончания оперативного родоразрешения.

Через 1 ч после перевода в палату РиИТ (03 ч 35 мин 16.01.2020) дежурным врачом — акушером-гинекологом при массаже матки отмечено выделение обильных кровянистых лохий без сгустков, при этом матка плотная, хорошо сократившаяся. Пациентка в сознании. Кожа бледная, сухая, теплая. Учитывая развившееся кровотечение в ранний послеоперационный период, которое было расценено как коагулопатическое, сразу же начата ингаляция кислорода через лицевую маску. Параметры гемодинамики на момент развития кровотечения: АД = 90 и 60 мм рт. ст., пульс = 84 мин, SaO₂ = 98% на фоне оксигенотерапии указанным способом. Освоены две периферические вены катетерами 16G, начата дополнительная инфузия кристаллоидов 500 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия и коллоидов 500 мл 6%-го раствора ГЭК 130, повторно введено 1000 мг транексамовой кислоты, начато размораживание СЗП (четыре единицы, согласно «правилу четверок»), взяты ОАК, ТЭГ (табл. 3), коагулограмма, биохимический анализ крови. К 04 ч 00 мин, несмотря на осуществленную к тому моменту трансфузию двух единиц СЗП, продолжалось кровотечение из половых путей, несмотря на хороший тонус матки; отмечено диффузное промокание накладок на послеоперационной ране. Суммарная кровопотеря (вместе с интраоперационным этапом) оценена в 1200 мл (в палате РиИТ кровопотеря оценивалась гравиметрическим методом). Коллегиально дежурной бригадой принимается решение о необходимости хирургического устранения источника кровотечения.

В 04 ч 00 мин 16.01.2020 пациентка повторно была переведена в операционную для удаления источника кровотечения. Состояние остается тяжелым за счет МАК. Перед переводом из палаты РиИТ, АД = 100 и 60 мм рт. ст., пульс = 94 мин, SaO₂ = 98% на фоне оксигенотерапии через лицевую маску. Обращает на себя внимание то, что в момент поступления в операционную на фоне продолжавшейся инфузионно-трансфузионной терапии и увеличения АД до 125 и 75 мм рт. ст. при тахикардии = 115 мин в течение 3 мин транспортировки без оксигенотерапии SaO₂ кратковременно снизилась до 88%, что, наряду с выраженной коагулопатией, стало дополнитель-

ным диагностическим критерием эмболии амниотической жидкостью. К моменту перевода в операционную были получены следующие анализы: снижение Hb до 69 г/л, Эр до $2,54 \times 10^{12}/л$; Ht до 14,7%, что послужило основанием для трансфузии четырех единиц эритроцитарной массы (согласно упомянутому «правилу четверок»), по результатам ТЭГ (табл. 3) — выраженная гипокоагуляция с активацией фибринолиза. Концентрация фибриногена 0,8 г/л, АЧТВ = 56 с, МНО = 2,46. Количество тромбоцитов упало до $147 \times 10^9/л$. Уровень белка снизился до 46,9 г/л, билирубина возрос до 21,7 мкмоль/л.

Концепцией анестезии — тотальная внутривенная анестезия с миоплегией и ИВЛ, выполненная сочетанием введения кетамина (суммарно 500 мг) и фентанила (суммарно 0,6 мг). Осуществлялась ИВЛ в режиме SIMV, с параметрами: ДО = 600 мл, ЧД = 14 в мин, P = 15–17 см H₂O, FiO₂ = 50%. Вентиляция проводилась равномерно на оба легких, SaO₂ = 97–99%. Пульс учащен до 136–140 мин, АД = 130–140 и 80–90 мм рт. ст.

Продолжена инфузионно-трансфузионная программа с целью коррекции гиповолемии кристаллоидами (до 2000 мл). Учитывая выраженную коагулопатию, выявленную перед релапаротомией, введено 1000 МЕ КПК (Октаплекс®). Осуществлена трансфузия шести единиц СЗП (1200 мл), начата трансфузия эритроцитарной массы, с момента начала повторной операции производилась интраоперационная аппаратная аутореинфузия крови. Моча отделялась по постоянному катетеру Фолея, около 50 мл/ч. На фоне выполненных мероприятий в ране начал формироваться рыхлый нестойкий сгусток. При повторном исследовании системы гемостаза методом ТЭГ (табл. 3) отмечена некоторая положительная динамика, но сохраняется тенденция к гипокоагуляции. Концентрация фибриногена возросла до 1,8 г/л, АЧТВ = 31 с, МНО = 1,23. В ОАК, который взят еще до начала гемотрансфузии — постгеморрагическая анемия (Hb = 40 г/л; Ht = 11%; Эр = $1,4 \times 10^{12}/л$).

Обнаруженные нарушения гемостаза и показатели клеток эритроцитарного ростка, обусловившие проявления гемической гипоксии (выраженная тахикардия), стали показанием к немедленному восполнению переносчиков кислорода (трансфузия четырех единиц эритроцитарной массы на фоне интраоперационной аппаратной аутореинфузии), продолжению восполнения дефицита плазменных факторов системы гемостаза (дополнительно три единицы СЗП — до 25 мл/кг). Наличие гипокоагуляции, рыхлого сгустка в ране явилось показанием к применению двух доз (4,8 мг) rFVIIa (Коагил-VII), что составило 58,5 мкг/кг.

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

На фоне проводимых мероприятий 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 интраоперационной аппаратной аутореинфузии пульс удовлетворительных

качеств 92–100 мин, АД = 130–140 и 75–85 мм рт. ст. По мочевого катетеру в умеренном темпе выделялась прозрачная желтая моча (150 мл за время операции). Общий объем кровопотери с учетом двух оперативных вмешательств и межоперационного периода — 3000 мл.

Инфузионно-трансфузионная программа за время релапаротомии составила 5740 мл, из которых кристаллоиды — 2000, СЗП — 2000, эритроцитарная масса — 1300, реинфузия — 440 мл.

Решено продолжить респираторную поддержку в виде продленной ИВЛ до восстановления внешнего дыхания, кровообращения, сознания и рефлекторной деятельности, адекватного мышечного тонуса. Через 1 ч после окончания операции (07 ч 30 мин 16.01.2020) больная переведена в палату РиИТ. В это же время повторены анализы системы гемостаза, ОАК и биохимические показатели крови.

В результате проведенной коррекции системы гемостаза, массивной заместительной терапии и аутореинфузии отмечена следующая положительная динамика: по данным ТЭГ — нормокоагуляция (табл. 3), уровень тромбоцитов — $119 \times 10^9/л$; фибриноген 2,92 г/л; АЧТВ = 27,7 с, МНО = 0,65; в ОАК — Hb = 97 г/л; Ht = 26,2%; Эр = $3,54 \times 10^{12}/л$. Уровень белка увеличился до 56,4 г/л; билирубин снизился до 17,1 мкмоль/л. Показатели газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови в пределах нормальных значений.

В палате РиИТ продолжена ИВЛ в режиме SIMV, с параметрами: ДО = 600 мл, ЧД = 12 в мин, P = 15–17 см H₂O, FiO₂ = 40% с последующим снижением до 25%, SaO₂ = 97–99%, показатели кислотно-основного и газового состава крови компенсированы. Гемодинамика устойчива, пульс удовлетворительных качеств 88–96 мин, АД = 120–135 и 75–85 мм рт. ст. Через три часа на фоне восстановления сознания, рефлексов, миотонуса, функций систем внешнего дыхания и гемодинамики пациентка переведена на спонтанное дыхание с последующей экстубацией трахеи.

В течение первых суток после оперативного вмешательства проводилась АБТ цефтриаксоном с увеличением дозы до 4 г в сутки в сочетании с метронидазолом 1500 мг/сут., обезболивание наркотическими анальгетиками, профилактика ВТЭО Далтепарином 5000 МЕ/сут. с началом через шесть часов после окончания повторного оперативного вмешательства, инфузионная терапия кристаллоидами (2000 мл). Состояние пациентки оценивалось как стабильно тяжелое. Сознание ясное. Жизненно важные функции систем внешнего дыхания и кровообращения устойчивы. Колебания показателей гемодинамики: АД = 110–120 и 65–75 мм рт. ст., пульс = 72–80 мин, SaO₂ = 96–98% без дополнительной оксигенотерапии. Диурез за первые сутки — 2400 мл. По дренажу из брюшной полости за сутки получено 120 мл геморрагического отделяемого, что позволило удалить дренаж. К концу первых суток наблюдения за пациенткой отмечена следующая динамика лабораторных показателей: АЧТВ = 27,7 с; в ОАК — Hb = 78 г/л; Ht = 21,2%; Эр = $2,83 \times 10^{12}/л$; Тр = $130 \times 10^9/л$. Уровень белка 50,5 г/л; билирубин 13 мкмоль/л.

В дальнейшем, во время нахождения в палате РиИТ, состояние пациентки оставалось стабильным. В течение вторых суток продолжено выполнение ука-

занных назначений с сокращением объема инфузионной терапии кристаллоидами до 1300 мл/сут. Сознание ясное, дыхание и гемодинамика устойчивы (АД = 115–125 и 70–75 мм рт. ст., пульс = 72–80 мин, $\text{SaO}_2 = 97\text{--}99\%$ без дополнительной оксигенотерапии). Пациентка активизирована. Диурез — 3100 мл. Лабораторные показатели к исходу вторых суток после операции: АЧТВ = 26,3 с; в ОАК — Нб = 78 г/л; Нт = 21,2%; Эр = $2,82 \times 10^{12}/\text{л}$; Тр = $150 \times 10^9/\text{л}$. Уровень белка 47,4 г/л; билирубин снизился до 4,5 мкмоль/л. В течение третьих суток наблюдения объем инфузионной терапии сокращен до 300 мл. Сознание ясное, АД = 110–115 и 70–75 мм рт. ст., пульс = 72–80 мин, $\text{SaO}_2 = 97\text{--}99\%$ без дополнительной оксигенотерапии. Диурез — 1800 мл. В ОАК к исходу третьих суток послеоперационного периода: Нб = 78 г/л; Нт = 21,7%; Эр = $2,9 \times 10^{12}/\text{л}$; Тр = $203 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка переведена в акушерское послеоперационное отделение в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжения АБТ двумя препаратами в прежних дозах, антикоагулянтной терапии Далтепарином 5000 МЕ/сут до шести недель после родоразрешения, при необходимости — обезболивание ненаркотическими анальгетиками. Выписана из стационара на восьмые сутки в удовлетворительном состоянии со следующими лабораторными показателями: Нб = 83 г/л; Нт = 23,0%; Эр = $3,04 \times 10^{12}/\text{л}$; Тр = $360 \times 10^9/\text{л}$, АЧТВ = 30,2 сек, на фоне продолжения введения Далтепарина в указанной дозировке.

Обсуждение. Представленные клинические наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности последовательного применения РипФССК в комплексе интенсивной терапии для коррекции нарушений системы гемостаза, возникающих при МАК. Введение КПК пациенткам позволило восстановить нарушенный коагуляционный потенциал и выиграть время для восполнения плазменных факторов системы свертывания крови, а включение в программу интенсивной терапии rFVIIa в условиях недостаточной плотности сгустка в ране и тенденции к гипокоагуляции привело к быстрой коррекции указанных нарушений, что способствовало снижению объема кровопотери и положительно повлияло на благоприятный исход критического состояния.

Применение rFVIIa и КПК при МАК и связанной с ней коагулопатией внесено в большинство отечественных [7, 9, 14] и зарубежных руководств [6, 8, 10–13]. При этом введение КПК рекомендуется как временная мера до трансфузии СЗП (ссылаясь на недостаточную изученность действия препарата в акушерстве), а rFVIIa не рассматривается как рутинная мера по остановке кровотечения (вводится при неконтролируемом кровотечении). В инструкции по применению препарата «Коагил-VII», при регламентации взаимодействия с другими препаратами, не рекомендуется одновременное введение rFVIIa и КПК в силу неизученности взаимодействия этих категорий препаратов (равно как и с антифибринолитиками), тогда как в инструкциях по применению КПК нет прямых указаний на нежелательность использования с rFVIIa. Возможно, что такое мнение по отношению к КПК обусловлено влиянием последнего на показатели системы свертывания крови и большую вероятность ВТЭО, чем у rFVIIa, действующего преимущественно в области операционной раны.

В наших случаях последовательное применение КПК и rFVIIa в условиях назначения в послеоперационный период у пациенток низкомолекулярных гепаринов не сопровождалось системной гиперкоагуляцией. Очевидно, что последовательное применение указанных РипФССК при МАК требует дополнительного изучения и возможно только в условиях динамического мониторинга показателей системы гемостаза и проведения профилактики ВТЭО в послеоперационный период.

Заключение. Клинические случаи показывают возможность и эффективность последовательного применения КПК и rFVIIa при МАК, при обязательном соблюдении динамического контроля системы гемостаза методом ТЭГ, а для снижения риска ВТЭО в послеоперационный период — назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах.

Конфликт интересов не заявлен.

References (Литература)

1. Kuligin AV, Lushnikov AV, Zeulina EE, Prodanova EV. Transfusiological support for massive obstetric bleeding: a guide. Saratov: Publishing Center of Saratov State Medical University, 2020; 136 p. Russian (Кулигин А.В., Лушников А.В., Зеулина Е.Е., Проданова Е.В. Трансфузиологическая поддержка при массивных акушерских кровотечениях: руководство. Саратов: Изд. центр Саратов. гос. мед. ун-та, 2020; 136 с.).
2. Kuligin AV, Lushnikov AV, Zeulina EE. Anesthesiological allowance for high-risk operations of massive obstetric blood loss: a guide. Saratov: Publishing Center of Saratov State Medical University, 2021; 148 p. Russian (Кулигин А.В., Лушников А.В., Зеулина Е.Е. Анестезиологическое пособие при операциях высокого риска массивной акушерской кровопотери: руководство. Саратов: Изд. центр Саратов. гос. мед. ун-та, 2021; 148 с.).
3. Yun X, Peijie H, Jiang D, et al. Massive obstetric hemorrhage in maternal near miss in ICU: a retrospective analysis from a maternity center in Shanghai, China. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11 (9): 9638–45.
4. Gillissen A, van den Akker T, Caram-Deelder C, et al. Coagulation parameters during the course of severe postpartum hemorrhage: a nationwide retrospective cohort study. *Blood Adv* 2018; 2 (19): 2433–42.
5. Filippov O.S., Guseva E.V., Malyshkina A.I. Maternal mortality in the Russian Federation in 2016. Methodical Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 23/10/2017 № 15–4/10/2–7339. In: Kulikov AV, Shifman EM, eds. Anesthesia, intensive care and resuscitation in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Treatment protocols. Moscow: Medicine, 2018; p. 6–101. Russian (Филиппов О.С., Гусева Е.В., Малышкина А.И. Материнская смертность в Российской Федерации в 2016 г. Методическое письмо Минздрава России от 23.10.2017 г. №15–4/10/2–7339. В кн.: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения/под ред. А.В. Куликова, Е.М. Шифмана. М.: Медицина, 2018; с. 6–101).
6. Practice Guidelines for Perioperative Blood Management. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management/The American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters and the Task Force on Perioperative Blood Management Anesthesiology. *Anesthesiology* 2015; 122 (2): 241–75.
7. Shifman EM, Kulikov AV, Protsenko DN. Anesthesia and intensive therapy for massive blood loss in obstetrics. Clinical guidelines (protocol). In: Kulikov AV, Shifman EM, eds. Anesthesia, intensive care and resuscitation in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Treatment protocols. Moscow: Medicine, 2018; p. 152–98. Russian (Шифман Е.М., Куликов А.В., Проценко Д.Н. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол). В кн.: Анестезия, интенсивная те-

рапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения/под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. М.: Медицина, 2018; с. 152–98.

8. Afshan B, Hameed MD, Christine HM. California Maternal Quality Care Collaborative (CMQCC). Cardiovascular Disease in Pregnancy and Postpartum Toolkit. 2017; 134 p.

9. Kulikov AV, Shifman EM, Bulanov AYU, et al. Intensive therapy of acute disorders of hemostasis in obstetrics (DIC syndrome). Clinical guidelines (Treatment protocols). In: Kulikov AV, Shifman EM, eds. Anesthesia, intensive care and resuscitation in obstetrics and gynecology. Clinical guidelines. Treatment protocols. Moscow: Medicine, 2017; 462–89. Russian (Куликов А. В., Шифман Е. М., Буланов А. Ю. и др. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протоколы лечения). В кн.: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения/под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. М.: Медицина, 2017; с. 462–89).

10. Practice Bulletin №183: Postpartum Hemorrhage Committee on Practice Bulletins Obstetrics. *Obstet Gynecol* 2017; 130 (4): 168–86.

11. WHO Reproductive Health Library. WHO recommendation on tranexamic acid for treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization, 2017; 41 p.

12. Collins P, Collis R. Management of obstetric hemorrhage: Hemostatic management. In: Pavord S, Hunt B, eds. *The obstetric hematology manual*. Cambridge: Cambridge University Press, 2018; p. 217–26.

13. Shaylor R, Weininger CF, Austin N. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative. *Anesth Analg* 2017; 124 (1): 216–32.

14. Adamyantseva LV, Artymuk NV, Barinov SV. Embolism with amniotic fluid: intensive therapy and obstetric tactics. Clinical guidelines (protocol) approved Ministry of Health of the Russian Federation 10/20/2017 № 15–4/10/2–7317. In: Kulikov AV, Shifman EM, eds. Anesthesia, intensive care and resuscitation in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations. Treatment protocols. Moscow: Medicine, 2018; p. 238–69 Russian (Адамян Л. В., Артымук Н. В., Баринов С. В. Эмболия амниотической жидкостью: интенсивная терапия и акушерская тактика. Клинические рекомендации (протокол): утв. Минздравом России 20.10.2017 №15–4/10/2–7317. В кн.: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения/под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. М.: Медицина, 2018; с. 238–69).