

Клинические рекомендации. Протоколы лечения (СБОРНИК!!!)

1. Анестезия при операции кесарева сечения. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
2. Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
3. Анестезия и аналгезия при гипоксии и асфиксии плода. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
4. Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
5. Неотложная помощь при преэклампсии и её осложнениях (эклампсия, HELLP-синдром). Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
6. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
7. Анестезиологическое обеспечение беременных женщин с ожирением. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
8. Анестезия и интенсивная терапия беременных, рожениц и родильниц с опухолями головного мозга. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
9. Анестезия при неакушерских операциях у беременных. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
10. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
11. Периоперационное ведение пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
12. Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
13. Анестезия и интенсивная терапия у беременных с мальформацией Арнольда-Киари. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
14. Анестезия и интенсивная терапия у беременных с синдромом Ландри-Гийена-Барре-Штроля (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия). Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
15. Тромбоз венозных синусов мозга (синус-тромбоз) у беременных, рожениц и родильниц. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
16. Анестезиологическое обеспечение у ВИЧ-инфицированных беременных при абдоминальном родоразрешении. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
17. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). Федеральные клинические рекомендации.
18. Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
19. Клинические рекомендации по реанимации и интенсивной терапии анафилактического шока. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
20. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (коагулопатия, ДВС-синдром). Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
21. Анестезия и интенсивная терапия при острой жировой дистрофии печени у беременных. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
22. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома.
23. Эмболия??? Баялиева – письмо!!! Уточняю год на первой странице.
24. Тромбоэластографии в практике анестезии и интенсивной терапии в акушерстве. Клинические рекомендации.

Клинические рекомендации. Протоколы лечения (СБОРНИК!!!)

1. Анестезия при операции кесарева сечения. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
2. Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
3. Анестезия и аналгезия при гипоксии и асфиксии плода. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
4. Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
5. Неотложная помощь при преэклампсии и её осложнениях (эклампсия, HELLP-синдром). Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
6. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
7. Анестезиологическое обеспечение беременных женщин с ожирением. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
8. Анестезия и интенсивная терапия беременных, рожениц и родильниц с опухолями головного мозга. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
9. Анестезия при неакушерских операциях у беременных. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
10. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
11. Периоперационное ведение пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
12. Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
13. Анестезия и интенсивная терапия у беременных с мальформацией Арнольда-Киари. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
14. Анестезия и интенсивная терапия у беременных с синдромом Ландри-Гийена-Барре-Штроля (острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия). Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
15. Тромбоз венозных синусов мозга (синус-тромбоз) у беременных, рожениц и родильниц. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
16. Анестезиологическое обеспечение у ВИЧ-инфицированных беременных при абдоминальном родоразрешении. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
17. Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
18. Клинические рекомендации по реанимации и интенсивной терапии анафилактического шока. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
19. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (коагулопатия, ДВС-синдром). Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
20. Анестезия и интенсивная терапия при острой жировой дистрофии печени у беременных. Клинические рекомендации. Протоколы лечения.
21. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за центральным венозным катетером (ЦВК). Федеральные клинические рекомендации.
22. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома.

4. Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве

Клинические рекомендации. Протоколы лечения

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г.

Утверждены решением Президиума Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 15 сентября 2013 г.

*При участии Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов:
проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.*

Коды МКБ X, которые относятся к кровопотере в акушерстве: O.00–O.03, O.07 – 07., O.08 – O.08.1, O20 – O20.9, O44 – O44.1, O45 – O45.9, O46 – O46.9, O67 – O67.9, O69.4, O70, O71 – O71.7, O72 – O72.3, D68.9, R57.1, O75.1

Общие положения

ПОЛОЖЕНИЕ 1

На всех этапах беременности (а иногда и до её наступления) обязательно следует выявлять факторы риска массивной кровопотери, как на амбулаторном, так и стационарном уровне оказания помощи беременным женщинам (табл.3).

Мнемоническое обозначение причин послеродовых кровотечений «4Т»

«Тонус» — снижение тонуса матки;

«Ткань» — наличие остатков плаценты в матке;

«Травма» — разрывы мягких родовых путей и матки;

«Тромбы» — нарушение гемостаза.

Таблица 3

Факторы риска послеродового кровотечения (SOGC, 2000)

Факторы риска послеродового кровотечения		
	Этиологический фактор	Клинические проявления
Тонус – нарушение сократительной способности матки	Перерастяжение матки	Многоводие Многоплодие Крупный плод
	Истощение миометрия	Быстрые роды Длительные роды Многорожавшие
	Функциональная или анатомическая деформация матки	Миома матки Предлежание плаценты Аномалии матки
Ткань – сохранение продуктов плацентации в матке	Сохранение частей последа Аномалии плаценты Сохранение добавочной доли	Нарушение целостности плаценты после родов Последствия операций на матке Многорожавшие Аномалии плаценты по данным УЗИ
	Оставшийся сгусток крови	Гипотония/атония матки
Травма – травма родовых путей	Стремительные роды Оперативные роды	Разрывы шейки матки, влагалища и промежности
	Неправильное положение Глубокое вставление	Растяжение, разможнение при кесаревом сечении
	Предыдущие операции на матке Многорожавшие	Разрыв матки Выворот матки
Тромбин – нарушения	Существовавшие ранее заболевания:	Врожденные коагулопатии Патология печени

коагуляции	Гемофилия ингибиторная Болезнь Виллебранда	
	Приобретенные коагулопатии: Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Гестационная тромбоцитопения Тромбоцитопения при преэклампсии ДВС-синдром: преэклампсия, мертвый плод, тяжелые инфекции, отслойка плаценты, эмболия амниотической жидкостью, HELLP-синдром	Подкожные гематомы Подъем АД Задержка развития плода Лихорадка, лейкоцитоз Дородовое кровотечение Шок
	Применение антикоагулянтов	Отсутствие образования сгустка

Факторы риска послеродового кровотечения (RCOG, 2009)

Высокий риск:

- Отслойка плаценты (OR-13,0(7,61-12,9))
- Предлежание плаценты (OR-12,0(7,17-23,0))
- Многоплодная беременность (OR-5,0 (3,0-6,6))
- Преэклампсия/артериальная гипертензия во время беременности (OR-4,0)

Умеренный риск:

- Послеродовое кровотечение в анамнезе (OR-3,0)
- Принадлежность к азиатской расе (OR-2,0 (1,48-2,12))
- Ожирение (ИМТ более 35) – (OR-2,0 (1,24-2,17))
- Анемия (гемоглобин менее 90 г/л) – (OR- 2,0 (1,63-3,15))

Факторы риска, возникающие во время родоразрешения:

- Экстренная операция кесарева сечения (OR-4,0 (3,28-3,95)).
- Плановая операция кесарева сечения (OR-2,0 (2,18-2,80)).
- Индуцированные роды (OR-2,0 (1,67-2,95)).
- Оставшиеся части плаценты (OR-5,0 (3,35-7,87)).
- Эпизиотомия (OR-5,0).
- Длительные роды более 12 ч (OR-2,0).
- Оперативное влагалищное родоразрешение (OR-2,0 (1,56-2,07)).
- Крупный плод более 4 кг (OR-2,0 (1,38-2,60)).
- Гипертермия в родах (OR-2,0).
- Возраст первородящей более 40 лет (OR-1,4 (1,16-1,74)).

Факторы риска отслойки плаценты

- Преэклампсия.
- Артериальная гипертензия.
- Отслойка плаценты в предыдущих родах.
- Тромбофилия (Лейденовская мутация, гипергомоцистинемиия, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, мутации G20210A протромбина, гипо- и дисфибриногенемия, антифосфолипидный синдром).
- Диабетическая ангиопатия.
- Фиброзные опухоли.
- Возраст старше 35 лет.
- Хориоамнионит.
- Длительный безводный период (более 24 ч).
- Низкий социально-экономический статус.
- Употребление наркотиков, курение.
- Травма.
- Мужской пол плода.
- Внезапная декомпрессия (амниоцентез).

Факторы риска предлежания плаценты (placenta previa)

- Плацента praevia в анамнезе (OR-9,7)
- Предыдущие кесарева сечения (RR 2,6) (одно – OR-2,2, два OR-4,1, три OR-22,4).
- Преждевременные роды в анамнезе.
- Мультипаритет.
- Материнский возраст (> 40 лет).
- Многоплодная беременность.
- Курение.
- Повреждение эндометрия:
 - рубец на матке;
 - эндометрит;
 - ручное отделение плаценты;
 - кюретаж полости матки;
 - подслизистая фиброзная опухоль;
- Вспомогательные репродуктивные технологии.

Предрасполагающие факторы эмболии амниотической жидкостью:

Материнские факторы риска

- Увеличение материнского возраста
- Преэклампсия/эклампсия
- Травма
- Сахарный диабет

Относящиеся к новорожденному факторы риска

- Антенатальная гибель плода
- Дистресс плода
- Макросомия плода

Осложнения беременности

- Плацента previa
- Отслойка плаценты
- Оперативное родоразрешение
- Амниоцентез
- Мекониальная амниотическая жидкость
- Перерастяжение матки
- Хориоамнионит
- Индуцированные роды
- Разрыв плодных оболочек
- Разрыв матки
- Повреждение шейки матки
- Амниоинфузия кристаллоидов
- Реинфузия крови
- Многоводие
- Многоплодие
- Дискоординированная родовая деятельность

В соответствии с выявленными факторами риска определяется оптимальная схема маршрутизации беременной женщины от первой до третьей группы акушерских стационаров (Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология от «01» ноября 2012 г. № 572н раздел III, пункт 29), определяются показания к дородовой госпитализации и перечень консультаций смежных специалистов (хирург, гематолог, трансфузиолог, анестезиолог-реаниматолог, онколог, невролог, инфекционист и др.). Оптимально, когда все пациентки высокого риска по развитию массивной кровопотери родоразрешаются в плановом порядке. При оказании медицинской помощи пациенткам с высоким риском кровопотери должны быть готовы условия для поэтапного

хирургического гемостаза, компоненты крови и в акушерских стационарах III группы возможность немедленного начала аппаратной реинфузии крови.

ПОЛОЖЕНИЕ 2

На догоспитальном этапе у пациентки с кровотечением основным мероприятием является транспортировка в ближайшее ЛПУ с возможностью оперативного лечения. Обеспечение венозного доступа и проведение инфузионной терапии, введение антифибринолитиков и вазопрессоров, согревание и другие мероприятия не должны удлинять время транспортировки на этап хирургической остановки кровотечения. На догоспитальном этапе при выявлении геморрагического шока нужно своевременно оповестить стационар, куда пациентка будет транспортирована для подготовки к хирургическому и консервативному лечению.

ПОЛОЖЕНИЕ 3

При поступлении в приемный покой стационара у пациентки с кровотечением (или подозрением на кровотечение) необходимо максимально быстро провести клиническое, лабораторное и функциональное исследования для оценки тяжести кровопотери (табл. 4) и определить необходимость хирургического лечения. При тяжелом состоянии пациентки – геморрагическом шоке – все исследования проводятся в условиях операционной и одновременно с проводимой интенсивной терапией. Основные принципы оказания медицинской помощи при кровопотере указаны в табл. 5.

Таблица 4
Оценка степени тяжести кровопотери

Показатель	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Потеря крови, мл	<750	750–1500	1500–2000	>2000
Пульс, уд в мин	<100	≥100	>120	>140
Артериальное давление	норма	норма	снижено	снижено
Пульсовое давление, мм рт.ст.	норма	снижено	снижено	снижено
Частота дыханий, в мин	14–20	20–30	30–40	>40
Диурез, мл/ч	>30	20–30	5–15	Анурия
Сознание	Легкое беспокойство	Умеренное беспокойство	Беспокойство спутанность	Сонливость

Таблица 5
Величина кровопотери в акушерстве

Определение	Критерии	Тактика
Допустимая	0,5% массы тела	Антифибринолитики только при высоких факторах риска
Патологическая	При родах более 500 мл При КС более 1000 мл	Инфузионная терапия Утеротоники Компоненты крови только по строгим показаниям (при продолжающемся кровотечении) Антифибринолитики
Критическая	Более 30% ОЦК Более 150 мл/мин Потеря более 50% ОЦК за 3 часа Более 1500-2000 мл	Оперативное лечение Утеротоники Инфузионная терапия Компоненты крови обязательно Факторы свертывания и их концентраты Аппаратная реинфузия крови Антифибринолитики ИВЛ

ПОЛОЖЕНИЕ 4

Главная задача в лечении кровопотери и геморрагического шока: остановка кровотечения!

В любой ситуации время между постановкой диагноза и началом хирургической остановки кровотечения должно быть минимизировано и этот принцип очень важно тщательно соблюдать как на догоспитальном, так и госпитальном этапах оказания помощи (уровень доказательности 1А). Оперативное лечение должно быть начато в любых условиях – геморрагического шока, ДВС-синдрома и т.д. и никакие обстоятельства не могут мешать хирургической остановке кровотечения. К оказанию экстренной хирургической помощи и обеспечению консервативного гемостаза должны быть готовы акушерские стационары любой группы (от первой до третьей).

ПОЛОЖЕНИЕ 5

Интервал «принятие решения – родоразрешение» при продолжающемся антенатальном или интранатальном кровотечении не должен превышать 30 мин., что требует оповещения и участия помимо врача акушера-гинеколога еще анестезиолога-реаниматолога, а в акушерских стационарах III группы – трансфузиолога и сосудистого хирурга.

ПОЛОЖЕНИЕ 6

В основе хирургического гемостаза лежит принцип поэтапной, органосохраняющей остановки кровотечения, для чего для врача, оказывающего помощь должен быть доступен набор соответствующих расходных материалов, инструментов и оборудования.

Основными манипуляциями и операциями, позволяющими произвести остановку кровотечения являются:

- Ушивание повреждений мягких тканей.
- Ручное обследование полости матки.
- Управляемая баллонная тампонада матки.
- Компрессионные швы на матку.
- Перевязка маточных артерий.
- Перевязка внутренних подвздошных артерий.
- Гистерэктомия.

При невозможности обеспечить принцип поэтапного хирургического гемостаза (в акушерских стационарах I и II группы) максимально быстро должна выполняться гистерэктомия, как эффективный метод остановки кровотечения.

ПОЛОЖЕНИЕ 7

При геморрагическом шоке тяжелой степени и технических трудностях хирургического гемостаза необходимо использовать **принцип «контроля за повреждением»** («damage control surgery»), который включает в себя следующие этапы: **1 этап** – акушер-гинеколог, хирург: после выполнения лапаротомии кровотечение останавливается любым способом: сдавлением, наложением зажимов, лигатур, тампонадой и даже пережатием аорты. **2 этап** анестезиолог-реаниматолог: стабилизация основных функций организма, что происходит существенно быстрее и эффективнее, чем в условиях продолжающегося кровотечения. **3 этап** – после ликвидации шока врач акушер-гинеколог уже в стабильной клинической ситуации обеспечивает необходимый для данного случая хирургический гемостаз.

ПОЛОЖЕНИЕ 8

Перед транспортировкой пациенток акушерского профиля в критическом состоянии обязательно проведение УЗИ-контроля органов брюшной полости и состояния фетоплацентарного комплекса для исключения отслойки плаценты и внутрибрюшного кровотечения (разрыв матки). ***Перегоспитализация в другой стационар пациенток с продолжающимся кровотечением (или подозрении на него) противопоказана.***

ПОЛОЖЕНИЕ 9

Неэффективность каждого из мероприятий по остановке кровотечения является показанием для немедленного перехода к следующему этапу: от консервативных методов к оперативным.

ПОЛОЖЕНИЕ 10

Наряду с хирургическим гемостазом обязательно использование местных кровоостанавливающих средств. Оптимальное гемостатическое средство должно характеризоваться легкостью применения, высокой эффективностью достижения гемостаза, не вызывать иммунных реакций и быть полностью рассасываемым. Тахокомб – гемостатическое средство для местного применения на основе коллагена с факторами крови человека: фибриногеном и тромбином. Имеет губчатую основу, выполненную из коллагена лошади и покрытой с активной стороны (желтого цвета) фибриногеном человека (5,5 мг/см²) и тромбином человека (2,0 МЕ/см²). При контакте с жидкостями (например, кровью, лимфой или физиологическим раствором) компоненты покрытия высвобождаются и растворяются на поверхности раны. Это приводит к реакции фибриногена с тромбином, запускающей последнюю фазу физиологического процесса свертывания крови. Фибриноген превращается в мономеры фибрина, способные спонтанно полимеризоваться с образованием фибриновой сети, благодаря которой коллагеновая основа пластыря прочнее прилегает к поверхности раны, выступая хирургической заплаткой на ткани и уменьшая кровотечение.

ПОЛОЖЕНИЕ 11

При проведении интенсивной терапии массивной кровопотери должен соблюдаться принцип «контроля за реанимацией» (Damage control resuscitation):

- Быстрая диагностика массивной кровопотери и коагулопатии (Тромбоэластография).
- До остановки кровотока: допустимая артериальная гипотония (АД сист не более 90–100 мм рт.ст.).
- Быстрая остановка кровотечения хирургическим путем.
- Предотвращение/лечение гипотермии, ацидоза и гипокальциемии.
- Предотвращение гемодилиции за счет ограничения введения плазмозаменителей. Инфузионная терапия плазмозаменителями с максимальной скоростью проводится для устранения гиповолемии на пике шока в объеме 30–40 мл/кг. Дальнейшая инфузия плазмозаменителей в объеме более 200% от предполагаемого объема кровопотери и отсутствии компонентов крови должна проводиться только при мониторинге параметров гемодинамики (УО, МОК, СИ, ОПСС) поскольку может привести к дилуционной коагулопатии и перегрузке жидкостью. Для регуляции гемодинамики в этих условиях допустимо использовать вазопрессоры (норадреналин, адреналин, допамин).
- Применение интраоперационной аппаратной реинфузии крови (см. соответствующие клинические рекомендации).
- При массивной кровопотере раннее (в первые 2 ч) применение протокола «массивной трансфузии»: эритроциты : плазма : тромбоциты : криопреципитат в соотношении 1:1:1:1 (имеются в виду эффективные дозы).

- При массивной кровопотере и коагулопатии использование факторов свертывания крови (rFVIIa), фибриногена (в виде инфузии криопреципитата) и концентратов факторов свертывания крови (концентрат протромбинового комплекса).
- Использование эритроцитов минимального срока хранения.
- Использование антифибринолитиков (транексамовая кислота).

ПОЛОЖЕНИЕ 12

Принцип «контроль за коагуляцией» при кровопотере. Консервативный гемостаз при кровопотере и должен включать:

1. При гипотонии матки – утеротоники (окситоцин, мизопростол, карбетоцин, метилэргометрин).
2. Антифибринолитики (транексамовая кислота).
3. Компоненты крови: свежезамороженная плазма, криопреципитат, тромбоцитарная масса и факторы (концентраты факторов) свертывания крови.

Компоненты крови используются в соответствии с приказом от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов»

Особенности применения компонентов крови указаны в табл.6.

Таблица 6
Некоторые особенности применения компонентов и факторов свертывания крови при острой кровопотере представлены ниже:

Компонент крови	Особенности применения при кровопотере в акушерстве
Эритроциты	Кровопотеря > 30% ОЦК (более 1500 мл) Уровень Hb<70 г/л Сатурация смешанной венозной крови менее 65% При Hb< 90 г/л и планируемой операции с массивной кровопотерей
Тромбоциты	На фоне кровотечения уровень тромбоцитов необходимо поддерживать более 50 тыс. в мкл. При предстоящей операции или инвазивной процедуре поддерживать уровень тромбоцитов более 50 тыс. в мкл. При отсутствии кровотечения вопрос о трансфузии тромбоцитов решается индивидуально. Противопоказанием для трансфузии тромбоцитов является тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура и гепарин-индуцированная тромбоцитопения, поскольку это вызывает прогрессирование иммунного конфликта. Относительными противопоказаниями могут служить иммунная тромбоцитопения и посттрансфузионная тромбоцитопения, поскольку выживание перелитых тромбоцитов в этих условиях весьма сомнительно. Доза: 1 доза тромбомассы на 10 кг м.т. или 1-2 дозы тромбоконцентрата

<p>Свежезамороженная плазма</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Кровопотеря свыше 30% ОЦК. – Продолжающееся кровотечение более 1000 мл – Восстановление уровня факторов свертывания при терапии варфарином. – Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – При невозможности определения соответствующих тестов коагулограммы показанием для трансфузии СЗП является наличие диффузной кровоточивости (во время операции). <p>СЗП применяют только при сочетании коагулопатии (МНО и АЧТВ увеличено более чем в 1,5 раза от нормы) и геморрагического синдрома или массивной кровопотери.</p> <p><i>Обратите внимание:</i> Профилактическое применение СЗП при отсутствии кровотечения бесполезно!</p> <p>При известной коагулопатии и соответствующих изменениях коагулограммы СЗП вводится не ранее, чем за 2 ч до проведения инвазивной манипуляции или операции.</p> <p>Доза 15-20 мл/кг</p>
<p>Криопреципитат</p>	<p>Гемофилия А, болезнь Виллебранда</p> <p>При снижении концентрации фибриногена менее 1,0 г/л.</p> <p>Доза: 1 доза криопреципитата на 10 кг м/т.</p>
<p>Концентраты факторов свертывания крови</p>	
<p>Концентрат факторов протромбинового комплекса (КПК) Факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (Протромбиновый комплекс)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Острые кровотечения и хирургическая профилактика при врожденном дефиците одного или нескольких факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) 2. Приобретенный дефицит факторов протромбинового комплекса: кровотечения при приеме оральных антикоагулянтов, тяжелой патологии печени, дефиците витамина К <p>Доза: при остром кровотечении 50 МЕ/кг, при отсутствии эффекта в течении 20 минут ввести повторно в той же дозе</p> <p>Позволяет значительно опередить коррекцию коагулопатии по сравнению с СЗП (на 30-40 мин), но если СЗП уже использовалась, то введение КПК малоэффективно.</p>
<p>Отдельные факторы свертывания крови</p>	
<p>Фактор VII Рекомбинантный активированный фактор VII</p>	<p>Используется как эффективный стимулятор процесса свертывания крови</p> <p>Доза: 90-110 мкг/кг, каждые 2-3 ч при необходимости</p> <p>Дополнительные показания к применению препарата rfVIIa</p> <p>Профилактика хирургического кровотечения у больных со сниженной активностью или дефицитом факторов свертывания крови, особенно со специфичными ингибиторами к плазменным факторам и приобретенной болезнью Виллебранда</p> <p>Лечение кровотечений при неэффективности других мер:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Хронические заболевания печени. – Тромбоцитопатии. – Тромбоцитопения, рефрактерная к тромбоцитарной массе. <p>Геморрагические осложнения при травме или хирургии у больных без исходного системного ухудшения гемостаза</p>

	<p>Геморрагические осложнения при применении гирудина, данапароида, фондапарина и ингибиторов гликопротеидов Пб/Ша</p> <p>Геморрагический инсульт</p> <p>Кровотечения в акушерстве.</p>
<p>Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда</p>	<p>В акушерстве применяется при болезни Виллебранда</p> <p>В/в, после растворения прилагаемым растворителем; полученный раствор содержит 90 МЕ фактора свертывания крови VIII и 80 МЕ фактора Виллебранда в 1 мл.</p> <p>Болезнь Виллебранда: доза и продолжительность заместительной терапии зависит от клинического состояния пациента, типа и тяжести кровотечения, уровня ФVIII:С и ФВ:РК.</p> <p>Соотношение между ФVIII:С и ФВ:РК 1:1, в среднем 1 МЕ/кг. ФVIII:С и ФВ:РК повышают плазменный уровень на 1,5–2% от нормальной активности соответствующего белка. Обычная доза препарата 20–50 МЕ/кг, что повышает уровень ФVIII:С и ФВ:РК до 30–100%. Начальная доза может быть повышена до 50–80 МЕ/кг, особенно у пациентов с болезнью Виллебранда 3 типа, с желудочно-кишечными кровотечениями.</p> <p>Для профилактики кровотечения необходимо начинать введение препарата за 30 мин до начала хирургического вмешательства. В случае планового хирургического вмешательства препарат вводят за 12–24 ч и за 1 час до начала хирургического вмешательства, при этом ожидаемая концентрация ФВ:РК 60 МЕ/дл и более (60% и более) и ФVIII:С 50 МЕ/дл и более (50% и более). Доза вводится каждые 12–24 ч. Продолжительное лечение может вызвать избыточное повышение уровня ФVIII:С. После 24–48 ч лечения, во избежание избыточного повышения уровня ФVIII:С необходимо уменьшить дозу, или увеличить интервал между введениями.</p>

К преимуществам факторов и концентратов факторов свертывания относятся:

- **Возможность немедленного введения (опережение эффекта СЗП на 30-40 мин).**
- Для эптаког альфа активированного – более локальное действие в зоне повреждения.
- Иммунологическая и инфекционная безопасность.
- Уменьшается количество препаратов заместительной терапии (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса, эритроциты).
- Снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких (TRALI).
- Вводятся физиологические антикоагулянты.

Нет никакой доказательной базы в отношении гемостатического эффекта у этамзилата натрия, викасола и хлорида кальция.

ПОЛОЖЕНИЕ 13

Оценка тяжести ДВС синдрома при кровопотере проводится по общепринятой шкале International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001 (табл.7).

Таблица 7

Шкала диагностики явного (с кровотечением) ДВС-синдрома

Есть ли у пациента заболевание, соответствующее ДВС-синдрому?

Если да, то переходим к шкале:

Показатель	Баллы	
Количество тромбоцитов	более $100 \cdot 10^9$	0
	$50-100 \cdot 10^9$	1
	менее $50 \cdot 10^9$	2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина	Нет увеличения	0
	Умеренное увеличение	2
	Значительное увеличение	3
Увеличение протромбинового времени	Менее чем на 3 с	0
	От 3 до 6 с	1
	Более чем на 6 с	2
Фибриноген	Более 1 г/л	0
	Менее 1 г/л	1
Сумма баллов более 5 – явный ДВС-синдром		

При сумме баллов более 5 – абсолютные показания для проведения заместительной терапии компонентами крови и факторами (концентратами факторов) свертывания крови.

ПОЛОЖЕНИЕ 14

Второй главной задачей после остановки кровотечения является восстановление адекватного транспорта кислорода и включает основной компонент – восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК), а также стабилизацию гемодинамики, поступление кислорода в достаточном количестве и увеличение концентрации переносчика кислорода – гемоглобина. Восстановление ОЦК обеспечивается плазмозаменителями: кристаллоидами (оптимально полиэлектrolитными и сбалансированными) (табл. 8), синтетическими (гидроксиэтилкрахмал и/или модифицированный желатин) (табл. 9) и/или природными (альбумин) коллоидами. При геморрагическом шоке инфузионная терапия в объеме 30-40 мл/кг должна проводиться с максимальной скоростью.

Таблица 8
Характеристика некоторых кристаллоидных растворов
для инфузионной терапии*

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	–	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	–	298
NaCl 0,9%	154	–	–	–	154	–	308
Рингер,	147	4	6	–	155	–	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	–	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1.65	1,25	110	ацетат 3.674	291
Плазма-Лит 148	140	5	–	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Примечание: * – При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды

Таблица 9
Характеристика синтетических коллоидов

Показатель	Модифицированный желатин	ГЭК 6%
Молекулярный вес (Mw), Da	45000	130000
Степень замещения (Ds)		0,42/0.4
Осмолярность, мосм/л	320	308/308
КОД, мм рт. ст.	33	36/36
Волемический эффект, %	100	100/100
Время волемического эффекта, ч	3–4	4–6/6
Максимальная доза, мл/кг в сутки	200	50/50
Влияние на коагуляцию	0 +	0 +

Примечание: Препараты гидроксэтилкрахмала применяются только на высоте шока и гиповолемии в дозе не более 30 мл/кг. Введение должно быть прекращено после стабилизации гемодинамики. Могут применяться другие препараты ГЭК, зарегистрированные в РФ.

ПОЛОЖЕНИЕ 15

При объеме кровопотери до 1500 мл и остановленном кровотоке инфузионная терапия проводится в ограничительном режиме и вместе с компонентами крови не должна превышать 200% от объема кровопотери. Стартовый раствор – кристаллоид, а при неэффективности – синтетические коллоиды. Компоненты крови используются только при подтвержденной коагулопатии (фибриноген менее 1,0 г/л, МНО, АЧТВ более 1,5 от нормы, тромбоциты менее 50000 в мкл, гипокоагуляция на ТЭГ) и продолжающемся кровотечении.

ПОЛОЖЕНИЕ 16

При массивной, критической кровопотере более 1500-2000 мл соблюдается **протокол массивной трансфузии**: нужно как можно раньше (впервые 2 ч) начать введение компонентов крови (СЗП, эритроцитарная масса, тромбоциты и криопреципитат в соотношении 1:1:1:1) даже без лабораторного подтверждения, поскольку инфузия только плазмозаменителей в объеме более 30-40 мл/кг при таком объеме кровопотери уже вызывает дилуционную коагулопатию и увеличивает объем кровопотери, частоту ПОН и летальность. В этой ситуации значительно сокращает время для коррекции коагулопатии применение концентратов факторов свертывания крови или отдельных факторов. Стартовый раствор – кристаллоид, а при неэффективности – синтетические коллоиды. Регуляция параметров гемодинамики при необходимости осуществляется ранним применением вазопрессоров (норадреналин, адреналин, допамин) и/или инотропных препаратов (добутамин, левосимендан).

ПОЛОЖЕНИЕ 17

При продолжающемся кровотечении и артериальной гипотонии не нужно повышать АД сист. более 90–100 мм рт.ст., так как это приведет к усилению кровотечения.

ПОЛОЖЕНИЕ 18

При остановленном кровотечении гемотрансфузия проводится при уровне гемоглобина менее 70 г/л, но показания определяются индивидуально. Нет показаний для гемотрансфузии при гемоглобине более 100 г/л. Оптимальный вариант: интраоперационная аппаратная реинфузия крови, особенно при высоких факторах риска и плановом родоразрешении. В качестве искусственного переносчика кислорода в критической ситуации может использоваться гемоглобин-ассоциированный переносчик кислорода: гемоглобин глутамер-250 в дозе 250–500 мл.

ПОЛОЖЕНИЕ 19

Метод выбора при массивной кровопотере и геморрагическом шоке: общая анестезия с ИВЛ (кетамин, фентанил, бензодиазепины).

ПОЛОЖЕНИЕ 20

После окончания операции продленная ИВЛ показана:

- При нестабильной гемодинамике с тенденцией к артериальной гипотонии (Адсист. меньше 90 мм рт.ст., необходимость введения вазопрессоров) – недостаточным восполнением ОЦК.
- Продолжающемся кровотечении.
- При уровне гемоглобина менее 70 г/л и необходимости продолжения гемотрансфузии.
- Сатурации смешанной венозной крови менее 70%.
- Сохраняющейся коагулопатии (МНО и АЧТВ более чем в 1,5 раза больше нормы, фибриноген менее 1,0 г/л, количество тромбоцитов менее 50000 в мкл) и необходимости проведения заместительной терапии.

Продолжительность ИВЛ зависит от темпов достижения критериев положительного эффекта при массивной кровопотере и геморрагическом шоке.

ПОЛОЖЕНИЕ 21

При эффективной остановке кровотечения и интенсивной терапии критерии положительного эффекта при массивной кровопотере и геморрагическом шоке достигаются в течение 3–4 ч:

- Отсутствует геморрагический синдром любой локализации, характера и интенсивности.
- Адсист. более 90 мм рт.ст. без применения вазопрессоров.
- Уровень гемоглобина более 70 г/л.
- Отсутствуют клинические и лабораторные признаки коагулопатии.
- Темп диуреза более 0,5 мл/кг/ч.
- Сатурация смешанной венозной крови более 70%.
- Восстанавливается сознание и адекватное спонтанное дыхание.

Если цели лечения кровопотери не достигаются в ближайшие 3–4 ч, сохраняется или вновь нарастает артериальная гипотония, анемия, олигурия то в первую очередь необходимо исключить продолжающееся кровотечение: повторный осмотр, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза.

ПОЛОЖЕНИЕ 22

В акушерской практике должны использоваться методы сбережения крови:

- Аутогемотрансфузия, аутоплазмотрансфузия.
- Острая нормоволемическая гемодилюция.
- Использование регионарной анестезии.
- Местные гемостатические средства.
- Аппаратная интраоперационная реинфузия крови.
- Препараты железа.
- Эритропоэтин.
- Антифибринолитики.
- Факторы (фактор VII, фактор Виллебранда) и концентраты факторов свертывания (концентрат протромбинового комплекса).
- Гемоглобин-ассоциированный переносчик кислорода: гемоглобин глутамер-250.

ПОЛОЖЕНИЕ 23

В постгеморрагическом периоде обязательно проведение следующих мероприятий:

- Клинический контроль кровотечения (артериальная гипотония, бледность, олигурия, нарушения микроциркуляции, дренажи и места вколов).
- Лабораторный контроль (гемоглобин, тромбоциты, фибриноген, МНО, АЧТВ, тромбоэластография, транспорт кислорода).
- При остановленном кровотечении компоненты крови применяются только по абсолютным показаниям при лабораторном и клиническом подтверждении коагулопатии (чаще есть потребность в эритроцитах)
- С учетом нарушений гемодинамики и трансфузии компонентов крови после массивной кровопотери абсолютно показана фармакологическая тромбопрофилактика (низкомолекулярные гепарины в первые 12 ч при уверенности в хирургическом и консервативном гемостазе) и нефармакологическая тромбопрофилактика (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся компрессия нижних конечностей).

4. Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве

Клинические рекомендации. Протоколы лечения

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г.

Утверждены решением Президиума Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 15 сентября 2013 г.

Обновление в 2016 г.

*При участии Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов:
проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.*

Коды МКБ X, которые относятся к кровопотере в акушерстве: O.00–O.03, O.07 – 07., O.08 – O.08.1, O20 – O20.9, O44 – O44.1, O45 – O45.9, O46 – O46.9, O67 – O67.9, O69.4, O70, O71 – O71.7, O72 – O72.3, D68.9, R57.1, O75.1

Общие положения

ПОЛОЖЕНИЕ 1

На всех этапах беременности (а иногда и до её наступления) обязательно следует выявлять факторы риска массивной кровопотери, как на амбулаторном, так и стационарном уровне оказания помощи беременным женщинам (табл.3).

Мнемоническое обозначение причин послеродовых кровотечений «4Т»

«Тонус» — снижение тонуса матки;

«Ткань» — наличие остатков плаценты в матке;

«Травма» — разрывы мягких родовых путей и матки;

«Тромбы» — нарушение гемостаза.

Рекомендуется проводить лечение перипартального кровотечения усилиями мультидисциплинарной бригады. Нарастающий по мощности воздействия протокол лечения должен включать утеротоники, хирургическое вмешательство и прокоагулянты.

1С

Существенно: осознание риска и раннее предвидение возможности массивного кровотечения. **С**

Высокий риск кровотечения > 10%

- Предлежание плаценты, низкое расположение плаценты
- Подозрение на полное или частичное вращение плаценты
- Гематокрит < **25** или < **30** и другие факторы риска
- Тромбоциты < **100 000**
- Активное кровотечение ("больше, чем видно") при поступлении
- Известное нарушение коагуляции
- Подозрение на преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты
- Разрыв матки

Факторы риска послеродового кровотечения (SOGC, 2000)

Факторы риска послеродового кровотечения		
	Этиологический фактор	Клинические проявления
Тонус – нарушение сократительной способности матки	Перерастяжение матки	Многоводие Многоплодие Крупный плод
	Истощение миометрия	Быстрые роды Длительные роды Многорожавшие
	Функциональная или анатомическая деформация матки	Миома матки Предлежание плаценты Аномалии матки
Ткань – сохранение продуктов плацентации в матке	Сохранение частей последа Аномалии плаценты Сохранение добавочной доли	Нарушение целостности плаценты после родов Последствия операций на матке Многорожавшие Аномалии плаценты по данным УЗИ
	Оставшийся сгусток крови	Гипотония/атония матки
Травма – травма родовых путей	Стремительные роды Оперативные роды	Разрывы шейки матки, влагалища и промежности
	Неправильное положение Глубокое вставление	Растяжение, размозжение при кесаревом сечении
	Предыдущие операции на матке	Разрыв матки
	Многорожавшие	Выворот матки
Тромбин – нарушения коагуляции	Существовавшие ранее заболевания: Гемофилия ингибиторная Болезнь Виллебранда	Врожденные коагулопатии Патология печени
	Приобретенные коагулопатии: Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Гестационная тромбоцитопения Тромбоцитопения при преэклампсии ДВС-синдром: преэклампсия, мертвый плод, тяжелые инфекции, отслойка плаценты, эмболия амниотической жидкостью, HELLP-синдром	Подкожные гематомы Подъем АД Задержка развития плода Лихорадка, лейкоцитоз Дородовое кровотечение Шок
	Применение антикоагулянтов	Отсутствие образования сгустка

Факторы риска послеродового кровотечения (RCOG, 2009)

Высокий риск:

- Отслойка плаценты (OR-13,0(7,61-12,9))

- Предлежание плаценты (OR-12,0(7,17-23,0))
- Многоплодная беременность (OR-5,0 (3,0-6,6))
- Преэклампсия/артериальная гипертензия во время беременности (OR-4,0)

Умеренный риск:

- Послеродовое кровотечение в анамнезе (OR-3,0)
- Принадлежность к азиатской расе (OR-2,0 (1,48-2,12))
- Ожирение (ИМТ более 35) – (OR-2,0 (1,24-2,17))
- Анемия (гемоглобин менее 90 г/л) – (OR- 2,0 (1,63-3,15))

Факторы риска, возникающие во время родоразрешения:

- Экстренная операция кесарева сечения (OR-4,0 (3,28-3,95)).
- Плановая операция кесарева сечения (OR-2,0 (2,18-2,80)).
- Индуцированные роды (OR-2,0 (1,67-2,95)).
- Оставшиеся части плаценты (OR-5,0 (3,35-7,87)).
- Эпизиотомия (OR-5,0).
- Длительные роды более 12 ч (OR-2,0).
- Оперативное влагалищное родоразрешение (OR-2,0 (1,56-2,07)).
- Крупный плод более 4 кг (OR-2,0 (1,38-2,60)).
- Гипертермия в родах (OR-2,0).
- Возраст первородящей более 40 лет (OR-1,4 (1,16-1,74)).

Факторы риска отслойки плаценты

- Преэклампсия.
- Артериальная гипертензия.
- Отслойка плаценты в предыдущих родах.
- Тромбофилия (Лейденская мутация, гипергомоцистемия, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, мутации G20210A протромбина, гипо- и дисфибриногенемия, антифосфолипидный синдром).
- Диабетическая ангиопатия.
- Фиброзные опухоли.
- Возраст старше 35 лет.
- Хориоамнионит.
- Длительный безводный период (более 24 ч).
- Низкий социально-экономический статус.
- Употребление наркотиков, курение.

- Травма.
- Мужской пол плода.
- Внезапная декомпрессия (амниоцентез).

Факторы риска предлежания плаценты (placenta previa)

- Плацента previa в анамнезе (OR-9,7)
- Предыдущие кесарева сечения (RR 2,6) (одно – OR-2,2, два OR-4,1, три OR-22,4).
- Преждевременные роды в анамнезе.
- Мультипаритет.
- Материнский возраст (> 40 лет).
- Многоплодная беременность.
- Курение.
- Повреждение эндометрия:
 - рубец на матке;
 - эндометрит;
 - ручное отделение плаценты;
 - кюретаж полости матки;
 - подслизистая фиброзная опухоль;
- Вспомогательные репродуктивные технологии.

Предрасполагающие факторы эмболии амниотической жидкостью:

Материнские факторы риска

- Увеличение материнского возраста
- Преэклампсия/эклампсия
- Травма
- Сахарный диабет

Относящиеся к новорожденному факторы риска

- Антенатальная гибель плода
- Дистресс плода
- Макросомия плода

Осложнения беременности

- Плацента previa
- Отслойка плаценты
- Оперативное родоразрешение
- Амниоцентез
- Мекониальная амниотическая жидкость

- Перерастяжение матки
- Хорионамнионит
- Индуцированные роды
- Разрыв плодных оболочек
- Разрыв матки
- Повреждение шейки матки
- Амниоинфузия кристаллоидов
- Реинфузия крови
- Многоводие
- Многоплодие
- Дискоординированная родовая деятельность

В соответствии с выявленными факторами риска определяется оптимальная схема маршрутизации беременной женщины от первой до третьей группы акушерских стационаров (Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология от «01» ноября 2012 г. № 572н раздел III, пункт 29), определяются показания к дородовой госпитализации и перечень консультаций смежных специалистов (хирург, гематолог, трансфузиолог, анестезиолог-реаниматолог, онколог, невролог, инфекционист и др.). Оптимально, когда все пациентки высокого риска по развитию массивной кровопотери родоразрешаются в плановом порядке. При оказании медицинской помощи пациенткам с высоким риском кровопотери должны быть готовы условия для поэтапного хирургического гемостаза, компоненты крови и в акушерских стационарах III группы возможность немедленного начала аппаратной реинфузии крови.

ПОЛОЖЕНИЕ 2

На догоспитальном этапе у пациентки с кровотечением основным мероприятием является транспортировка в ближайшее ЛПУ с возможностью оперативного лечения. Обеспечение венозного доступа и проведение инфузионной терапии, введение антифибринолитиков и вазопрессоров, согревание и другие мероприятия не должны удлинять время транспортировки на этап хирургической остановки кровотечения. На догоспитальном этапе при выявлении геморрагического шока нужно своевременно оповестить стационар, куда пациентка будет транспортирована для подготовки к хирургическому и консервативному лечению.

ПОЛОЖЕНИЕ 3

При поступлении в приемный покой стационара у пациентки с кровотечением (или подозрением на кровотечение) необходимо максимально быстро провести клиническое, лабораторное и функциональное исследования для оценки тяжести кровопотери (табл. 4) и определить необходимость хирургического лечения. При тяжелом состоянии пациентки – геморрагическом шоке – все исследования проводятся в условиях операционной и одновременно с проводимой интенсивной терапией. Основные принципы оказания медицинской помощи при кровопотере указаны в табл. 5.

Таблица 4
Оценка степени тяжести кровопотери

Показатель	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Потеря крови, мл	<750	750–1500	1500–2000	>2000
Пульс, уд в мин	<100	≥100	>120	>140
Артериальное давление	норма	норма	снижено	снижено
Пульсовое давление, мм рт.ст.	норма	снижено	снижено	снижено
Частота дыханий, в мин	14–20	20–30	30–40	>40
Диурез, мл/ч	>30	20–30	5–15	Анурия
Сознание	Легкое беспокойство	Умеренное беспокойство	Беспокойство спутанность	Сонливость

Таблица 5
Величина кровопотери в акушерстве

Определение	Критерии	Тактика
Допустимая	0,5% массы тела	Антифибринолитики только при высоких факторах риска
Патологическая	При родах более 500 мл При КС более 1000 мл	Инфузионная терапия Утеротоники Компоненты крови только по строгим показаниям (при продолжающемся кровотечении) Антифибринолитики
Критическая	Более 30% ОЦК Более 150 мл/мин Потеря более 50% ОЦК за 3 часа Более 1500-2000 мл	Оперативное лечение Утеротоники Инфузионная терапия Компоненты крови обязательно Факторы свертывания и их концентраты Аппаратная реинфузия крови Антифибринолитики ИВЛ

ПОЛОЖЕНИЕ 4

Главная задача в лечении кровопотери и геморрагического шока: остановка кровотечения!

В любой ситуации время между постановкой диагноза и началом хирургической остановки кровотечения должно быть минимизировано и этот принцип очень важно тщательно соблюдать как на догоспитальном, так и госпитальном этапах оказания помощи (уровень доказательности 1А). Оперативное лечение должно быть начато в любых условиях – геморрагического шока, ДВС-синдрома и т.д. и никакие обстоятельства не могут мешать хирургической остановке кровотечения. К оказанию экстренной хирургической помощи и обеспечению консервативного гемостаза должны быть готовы акушерские стационары любой группы (от первой до третьей).

ПОЛОЖЕНИЕ 5

Интервал «принятие решения – родоразрешение» при продолжающемся антенатальном или интранатальном кровотечении не должен превышать 30 мин., что требует оповещения и участия помимо врача акушера-гинеколога еще анестезиолога-реаниматолога, а в акушерских стационарах III группы – трансфузиолога и сосудистого хирурга.

Оставаться в пределах "золотого часа". Время – вот приоритетная цель в борьбе с кровотечением, а не объем кровопотери.

ПОЛОЖЕНИЕ 6

В основе хирургического гемостаза лежит принцип поэтапной, органосохраняющей остановки кровотечения, для чего для врача, оказывающего помощь должен быть доступен набор соответствующих расходных материалов, инструментов и оборудования.

Основными манипуляциями и операциями, позволяющими произвести остановку кровотечения являются:

- Ушивание повреждений мягких тканей.
- Ручное обследование полости матки.
- Управляемая баллонная тампонада матки.
- Компрессионные швы на матку.
- Перевязка маточных артерий.
- Перевязка внутренних подвздошных артерий.
- Гистерэктомия.

При невозможности обеспечить принцип поэтапного хирургического гемостаза (в акушерских стационарах I и II группы) максимально быстро должна выполняться гистерэктомия, как эффективный метод остановки кровотечения.

ПОЛОЖЕНИЕ 7

При геморрагическом шоке тяжелой степени и технических трудностях хирургического гемостаза необходимо использовать *принцип «контроля за повреждением»* («damage control surgery»), который включает в себя следующие этапы: **1 этап** – акушер-гинеколог, хирург: после выполнения лапаротомии кровотечение останавливается любым способом: сдавлением, наложением зажимов, лигатур, тампонадой и даже пережатием аорты. **2 этап** анестезиолог-реаниматолог: стабилизация основных функций организма, что происходит существенно быстрее и эффективнее, чем в условиях продолжающегося кровотечения. **3 этап** – после ликвидации шока врач акушер-гинеколог уже в стабильной клинической ситуации обеспечивает необходимый для данного случая хирургический гемостаз.

Применение аппаратной реинфузии крови при операции кесарево сечение снижает объем послеоперационной трансфузии и уменьшает время госпитализации. (**уровень доказательности 2B**).

ПОЛОЖЕНИЕ 8

Перед транспортировкой пациенток акушерского профиля в критическом состоянии обязательно проведение УЗИ-контроля органов брюшной полости и состояния фетоплацентарного комплекса для исключения отслойки плаценты и внутрибрюшного кровотечения (разрыв матки). *Перегоспитализация в другой стационар пациенток с продолжающимся кровотечением (или подозрении на него) противопоказана.*

ПОЛОЖЕНИЕ 9

Неэффективность каждого из мероприятий по остановке кровотечения является показанием для немедленного перехода к следующему этапу: от консервативных методов к оперативным.

ПОЛОЖЕНИЕ 10

Наряду с хирургическим гемостазом обязательно использование местных кровоостанавливающих средств. Оптимальное гемостатическое средство должно характеризоваться легкостью применения, высокой эффективностью достижения гемостаза, не вызывать иммунных реакций и быть полностью рассасываемым. Тахокомб - гемостатическое средство для местного применения на основе коллагена с факторами крови человека: фибриногеном и тромбином. Имеет губчатую основу, выполненную из коллагена лошади и покрытой с активной стороны (желтого цвета) фибриногеном человека (5,5 мг/см²) и тромбином человека (2,0 МЕ/см²). При контакте с жидкостями (например, кровью, лимфой или физиологическим раствором) компоненты покрытия высвобождаются и растворяются на поверхности раны. Это

приводит к реакции фибриногена с тромбином, запускающей последнюю фазу физиологического процесса свертывания крови. Фибриноген превращается в мономеры фибрина, способные спонтанно полимеризоваться с образованием фибриновой сети, благодаря которой коллагеновая основа пластыря прочнее прилегает к поверхности раны, выступая хирургической заплаткой на ткани и уменьшая кровотечение.

ПОЛОЖЕНИЕ 11

При проведении интенсивной терапии массивной кровопотери должен соблюдаться принцип «контроля за реанимацией» (Damage control resuscitation):

- Быстрая диагностика массивной кровопотери и коагулопатии (Тромбоэластография).
- До остановки кровотечения: допустимая артериальная гипотония (АДсист не более 90–100 мм рт.ст.).
- Быстрая остановка кровотечения хирургическим путем.
- Предотвращение/лечение гипотермии, ацидоза и гипокальциемии.
- Предотвращение гемодилюции за счет ограничения введения плазмозаменителей. Инфузионная терапия плазмозаменителями с максимальной скоростью проводится для устранения гиповолемии на пике шока в объеме 30–40 мл/кг. Дальнейшая инфузия плазмозаменителей в объеме более 200% от предполагаемого объема кровопотери и отсутствии компонентов крови должна проводиться только при мониторинге параметров гемодинамики (УО, МОК, СИ, ОПСС) поскольку может привести к дилуционной коагулопатии и перегрузке жидкостью. Для регуляции гемодинамики в этих условиях допустимо использовать вазопрессоры (норадреналин, адреналин, допамин).
- Применение интраоперационной аппаратной реинфузии крови (см. соответствующие клинические рекомендации).
- При массивной кровопотере раннее (в первые 2 ч) применение протокола «массивной трансфузии»: эритроциты : плазма : тромбоциты : криопреципитат в соотношении 1:1:1:1 (имеются в виду эффективные дозы).
- При массивной кровопотере и коагулопатии использование факторов свертывания крови (rFVIIa), фибриногена (в виде инфузии криопреципитата) и концентратов факторов свертывания крови (концентрат протромбинового комплекса).
- Использование эритроцитов минимального срока хранения.
- Использование антифибринолитиков (транексамовая кислота).
- Избегать гиперволемии кристаллоидами или коллоидами до уровня, превышающего интерстициальное пространство в устойчивом состоянии и за его пределами оптимальной сердечной преднагрузки. **1B**
- Не следует применять центральный венозный катетер для выбора объема инфузионной терапии и оптимизации преднагрузки при тяжелом кровотечении: вместо них следует рассмотреть динамическую оценку ответа на введение жидкости и неинвазивное измерение сердечного выброса. **1B**

ПОЛОЖЕНИЕ 12

Принцип «контроль за коагуляцией» при кровопотере. Консервативный гемостаз при кровопотере и должен включать:

1. При гипотонии матки – утеротоники (окситоцин, мизопропрост, карбетоцин, метилэргометрин).
2. Антифибринолитики (транексамовая кислота).
3. Компоненты крови: свежзамороженная плазма, криопреципитат, тромбоцитарная масса и факторы (концентраты факторов) свертывания крови.

Компоненты крови используются в соответствии с приказом от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов»

Особенности применения компонентов крови указаны в табл.6.

Таблица 6

Дозы препаратов для обеспечения консервативного гемостаза при острых нарушениях в системе гемостаза

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

	инфузией до остановки кровотечения	рекомендация European guideline – уровень A1
--	------------------------------------	--

К преимуществам факторов и концентратов факторов свертывания относятся:

- **Возможность немедленного введения (опережение эффекта СЗП на 30-40 мин).**
- Для эптаког альфа активированного – более локальное действие в зоне повреждения.
- Иммунологическая и инфекционная безопасность.
- Уменьшается количество препаратов заместительной терапии (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса, эритроциты).
- Снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких (TRALI).
- Вводятся физиологические антикоагулянты.

Нет никакой доказательной базы в отношении гемостатического эффекта у этамзилата натрия, викасола и хлорида кальция.

ПОЛОЖЕНИЕ 13

Оценка тяжести ДВС синдрома при кровопотере проводится по шкале Japanese Society of Obstetrics and Gynecology, 2014 (табл.7)

Таблица 7

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

Критерии	Оценка
1. Основные заболевания	
а. Отслойка плаценты	
Напряжение матки, гибель плода	5
Напряжение матки, живой плод	4
Подтверждение диагноза отслойки плаценты по данным УЗИ и КТГ	4
б. Эмболия амниотической жидкостью	
Острое легочное сердце	4
Искусственная вентиляция легких	3
Вспомогательная вентиляция	2
Только ингаляция кислорода	1
в. Связанное с ДВС-синдромом послеродовое кровотечение	
Кровь из матки вытекает с низкой свертываемостью	4
Кровотечение более 2 000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	3
Кровотечение 1000-2000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	1
г. Эклампсия	
Приступ эклампсии	4
д. Тяжелая инфекция	
Лихорадка, сопровождающаяся шоком, бактериемией и наличием в крови эндотоксинов	4
Продолжительная лихорадка или перемежающаяся лихорадка	1
е. Другие основные заболевания	1
2. Клинические симптомы	
а. Острая почечная недостаточность	
Анурия (<5 мл/час)	4
Олигурия (5-20 мл/час)	3
б. Острое нарушение дыхания (исключая эмболию амниотической жидкости)	
Искусственная или вспомогательная ИВЛ	4
Только ингаляция кислорода	1

в. Органная недостаточность	
Сердце (хрипы или пенистая мокрота, и т.д.)	4
Печень (видимая желтуха, и т.д.)	4
Мозг (нарушения сознания, судороги, и т.д.)	4
Пищеварительный тракт (некротический энтерит, и т.д.)	4
Другая тяжелая органная недостаточность	4
г. Геморрагический диатез	
Макроскопическая гематурия и мелена, пурпура, и т.д.	4
д. Симптомы шока	
Частота пульса более 100 в мин	1
Систолическое АД менее 90 мм Нг или снижение на 40% и более	1
Холодный пот	1
Бледность	1
3. Результаты лабораторного исследования	
Продукты деградации фибрина-фибриногена более 10 пг/мл	1
Количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$	1
Фибриноген менее 1,5 г/л	1
Протромбиновое время более 15 с (или более 50% от нормы)	1
Реакция оседания эритроцитов менее 4 мм /15 мин или менее 15 мм/час	1
Время кровотечения более 5 минут	1
Другие компоненты гемостаза	
антиромбин менее 18 мг/дл или снижение до 60%, плазминоген, прекалликреин, другие факторы снижение на 50%	1
Диагноз	
8-12 баллов	Подозреваемый ДВС
Более или равно 13 баллов	Определенный ДВС

При диагностике ДВС-синдрома с клиническим кровотечением – абсолютные показания для проведения заместительной терапии компонентами крови и факторами (концентратами факторов) свертывания крови.

ПОЛОЖЕНИЕ 14

Второй главной задачей после остановки кровотечения является восстановление адекватного транспорта кислорода и включает основной компонент – восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК), а также стабилизацию гемодинамики, поступление кислорода в достаточном количестве и увеличение концентрации переносчика кислорода – гемоглобина. Восстановление ОЦК

обеспечивается плазмозаменителями: кристаллоидами (оптимально полиэлектrolитными и сбалансированными) (табл. 8), синтетическими (гидроксиэтилкрахмал и/или модифицированный желатин) (табл. 9) и/или природными (альбумин) коллоидами. При геморрагическом шоке инфузионная терапия в объеме 30-40 мл/кг должна проводиться с максимальной скоростью.

Таблица 8

Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии*

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	–	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	–	298
NaCl 0,9%	154	–	–	–	154	–	308
Рингер,	147	4	6		155	–	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	–	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1.65	1,25	110	ацетат 3.674	291
Плазма-Лит 148	140	5	–	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

*Примечание: * – При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды*

Таблица 9

Характеристика синтетических коллоидов

Показатель	Модифицированный желатин	ГЭК 6%
Молекулярный вес (Mw), Da	45000	130000
Степень замещения (Ds)		0,42/0.4
Осмолярность, мосм/л	320	308/308
КОД, мм рт. ст.	33	36/36
Волемический эффект, %	100	100/100
Время волемического эффекта, ч	3–4	4–6/6

Максимальная доза, мл/кг в сутки	200	50/50
Влияние на коагуляцию	0 +	0 +

Примечание: Препараты гидроксэтилкрахмала применяются только на высоте шока и гиповолемии в дозе не более 30 мл/кг. Введение должно быть прекращено после стабилизации гемодинамики. Могут применяться другие препараты ГЭК, зарегистрированные в РФ.

ПОЛОЖЕНИЕ 15

При объеме кровопотери до 1500 мл и остановленном кровотечении инфузионная терапия проводится в ограничительном режиме и вместе с компонентами крови не должна превышать 200% от объема кровопотери. Стартовый раствор – кристаллоид, а при неэффективности – синтетические коллоиды. Компоненты крови используются только при подтвержденной коагулопатии (фибриноген менее 1,0 г/л, МНО, АЧТВ более 1,5 от нормы, тромбоциты менее 50000 в мкл, гипокоагуляция на ТЭГ) и продолжающемся кровотечении.

ПОЛОЖЕНИЕ 16

При массивной, критической кровопотере более 1500-2000 мл соблюдается **протокол массивной трансфузии**: нужно как можно раньше (впервые 2 ч) начать введение компонентов крови (СЗП, эритроцитарная масса, тромбоциты и криопреципитат в соотношении 1:1:1:1) даже без лабораторного подтверждения, поскольку инфузия только плазмозаменителей в объеме более 30-40 мл/кг при таком объеме кровопотери уже вызывает дилуционную коагулопатию и увеличивает объем кровопотери, частоту ПОН и летальность. В этой ситуации значительно сокращает время для коррекции коагулопатии применение концентратов факторов свертывания крови или отдельных факторов. Стартовый раствор – кристаллоид, а при неэффективности – синтетические коллоиды. Регуляция параметров гемодинамики при необходимости осуществляется ранним применением вазопрессоров (норадреналин, адреналин, допамин) и/или инотропных препаратов (добутамин, левосимендан).

ПОЛОЖЕНИЕ 17

При продолжающемся кровотечении и артериальной гипотонии не нужно повышать АД сист. более 90–100 мм рт.ст., так как это приведет к усилению кровотечения.

ПОЛОЖЕНИЕ 18

При остановленном кровотечении гемотрансфузия проводится при уровне гемоглобина менее 70 г/л, но показания определяются индивидуально. Нет показаний для гемотрансфузии при гемоглобине более 100 г/л. Оптимальный вариант: интраоперационная аппаратная реинфузия крови, особенно при высоких факторах риска и плановом родоразрешении.

ПОЛОЖЕНИЕ 19

Метод выбора при массивной кровопотере и геморрагическом шоке: общая анестезия с ИВЛ (кетамин, фентанил, бензодиазепины).

ПОЛОЖЕНИЕ 20

После окончания операции продленная ИВЛ показана:

- При нестабильной гемодинамике с тенденцией к артериальной гипотонии (Адсист. меньше 90 мм рт.ст., необходимость введения вазопрессоров) – недостаточным восполнением ОЦК.
- Продолжающемся кровотечении.
- При уровне гемоглобина менее 70 г/л и необходимости продолжения гемотрансфузии.
- Сатурации смешанной венозной крови менее 70%.
- Сохраняющейся коагулопатии (МНО и АЧТВ более чем в 1,5 раза больше нормы, фибриноген менее 1,0 г/л, количество тромбоцитов менее 50000 в мкл) и необходимости проведения заместительной терапии.

Продолжительность ИВЛ зависит от темпов достижения критериев положительного эффекта при массивной кровопотере и геморрагическом шоке.

ПОЛОЖЕНИЕ 21

При эффективной остановке кровотечения и интенсивной терапии критерии положительного эффекта при массивной кровопотере и геморрагическом шоке достигаются в течение 3–4 ч:

- Отсутствует геморрагический синдром любой локализации, характера и интенсивности.
- Адсист. более 90 мм рт.ст. без применения вазопрессоров.
- Уровень гемоглобина более 70 г/л.
- Отсутствуют клинические и лабораторные признаки коагулопатии.
- Темп диуреза более 0,5 мл/кг/ч.
- Сатурация смешанной венозной крови более 70%.
- Восстанавливается сознание и адекватное спонтанное дыхание.

Если цели лечения кровопотери не достигаются в ближайшие 3–4 ч, сохраняется или вновь нарастает артериальная гипотония, анемия, олигурия то в первую очередь необходимо исключить продолжающееся кровотечение: повторный осмотр, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза.

ПОЛОЖЕНИЕ 22

В акушерской практике должны использоваться методы сбережения крови:

- Аутогемотрансфузия, аутоплазмотрансфузия.
- Острая нормоволемическая гемодилюция.
- Использование регионарной анестезии.
- Местные гемостатические средства.
- Аппаратная интраоперационная реинфузия крови.
- Антифибринолитики.
- Факторы (фактор VII, фактор Виллебранда) и концентраты факторов свертывания (концентрат протромбинового комплекса).
- Эритропоэтины
- Препараты железа. При тяжелой степени послеродовой/послеоперационной железодефицитной анемии ($Hb < 80$ г/л) использование рекомбинантного эритропоэтина оправдано только в дополнение к внутривенному препарату железа при наличии дополнительных факторов (выраженные клинические симптомы, отказ от переливания донорской крови и др.). В сравнении с пероральным препаратом железа внутривенное введение карбоксимальтозата железа позволяет добиться более быстрого увеличения уровня гемоглобина в большем проценте случаев, восстановить депо железа в организме с меньшими рисками нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, провести лечение в минимальные сроки и снизить потребность в гемотрансфузиях. Препарат вводится капельно в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела, минимальное время введения – 15 минут).

ПОЛОЖЕНИЕ 23

В постгеморрагическом периоде обязательно проведение следующих мероприятий:

- Клинический контроль кровотечения (артериальная гипотония, бледность, олигурия, нарушения микроциркуляции, дренажи и места вколов).
- Лабораторный контроль (гемоглобин, тромбоциты, фибриноген, МНО, АЧТВ, тромбоэластография, транспорт кислорода).

- При остановленном кровотечении компоненты крови применяются только по абсолютным показаниям при лабораторном и клиническом подтверждении коагулопатии (чаще есть потребность в эритроцитах)
- С учетом нарушений гемодинамики и трансфузии компонентов крови после массивной кровопотери абсолютно показана фармакологическая тромбопрофилактика (низкомолекулярные гепарины в первые 12 ч при уверенности в хирургическом и консервативном гемостазе) и нефармакологическая тромбопрофилактика (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся компрессия нижних конечностей).

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Российская общественная организация "Ассоциация акушерских
анестезиологов и реаниматологов"

Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве

Клинические рекомендации (протоколы лечения)

Обновление в 2016 г.

2016

«Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве» Клинические рекомендации (протоколы лечения)

Утверждены решением Президиума общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов» 15 сентября 2013 г. Обновление 2016 г.

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г.

При участии Российской общественной организации "Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов": проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.

Оглавление

Методология.....	4
Определение сепсиса и тяжелого сепсиса.....	9
Биомаркеры и оценка полиорганной недостаточности при сепсисе.....	13
Санация очага инфекции.....	14
Ранняя целенаправленная терапия.....	13
Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке.....	15
Антибактериальная терапия	16
Вазопрессоры и инотропные препараты.....	18
Поддерживающая терапия.....	19

Код МКБ X, которые относятся к тяжелому сепсису и септическому шоку в акушерстве: O08.0, O08.3, O41.1, O75.1, O85, O86 -O86.8, O88.3, A41.9

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н

- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме,

утвержденные МЗ РФ, рекомендации Surviving Sepsis Campaign, 2004,2008,2012 г.г.

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки, несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
	Группа доказательств, включающая результаты исследований,

C	оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирова́н так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные положения

ПОЛОЖЕНИЕ 1. Факторы риска развития сепсиса и септического шока в акушерстве.

К основным факторам риска развития сепсиса и септического шока в акушерстве относятся:

- Внебольничный, инфицированный аборт.
- Низкий социально-экономический статус.
- Иммунодефицитное состояние.
- Хронические очаги инфекции.
- Сахарный диабет.
- Оперативные вмешательства (кесарево сечение).
- Преждевременные роды.
- Кровопотеря, геморрагический шок.
- Внутриматочные манипуляции.
- Анемия.
- Преэклампсия и эклампсия.

ПОЛОЖЕНИЕ 2.

Несмотря на более благоприятное течение септического шока в акушерстве, необходимо учитывать, что ряд физиологических изменений в организме беременной женщины могут повлиять на диагностику и лечение. Благоприятному исходу способствуют молодой возраст, отсутствие преморбидного фона, локализация очага в полости малого таза, доступность для диагностики и лечения, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия.

С другой стороны быстрое прогрессирование септического процесса может быть обусловлено материнской толерантностью - снижением активности клеточного звена иммунитета (изменение соотношения Th1/Th2 –большая восприимчивость к

внутриклеточным возбудителям (бактерии, вирусы, паразиты), увеличением количества лейкоцитов, уровня D-димера, дисфункцией эндотелия сосудов, снижением уровня протеина S и активности фибринолиза, ростом уровня провоспалительных цитокинов в родах, наличием воспалительной реакции при осложнениях беременности (преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды) – материнский воспалительный ответ - (MSIR - maternal systemic inflammatory response).

Необходим постоянный контроль за возможностью развития **кандидозного сепсиса**.

ПОЛОЖЕНИЕ 3. Определение.

Диагностика сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока основана на критериях, предложенных R. Bone в 1992 г., (The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine,1992) и руководствах SSC 2004,2008, 2012 г.г.

Синдром системной воспалительной реакции - это реакция на воздействие агрессивных факторов (травма, операция, инфект) Характеризуется двумя или более из следующих признаков:

- температура тела >38 С или $<36^{\circ}\text{C}$,
- ЧСС >90 /мин
- ЧД >20 /мин
- $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт.ст.
- лейкоциты крови $>12 \cdot 10^9$ или $< 4 \cdot 10^9$, или незрелых форм $>10\%$

Диагностические критерии сепсиса (SSC, 2012):

- **Инфекция подтвержденная или подозреваемая, и часть следующего:**

Общие параметры:

- Лихорадка (более 38,3 С)
- Гипотермия (ниже 36,0 С)

- ЧСС более 90 в мин., или более чем в два раза выше нормы для данного возраста
- Одышка
- Нарушения сознания или психики
- Существенный отёк или положительный баланс жидкости (более 20 мл/кг за 24 ч)
- Гипергликемия (глюкоза в плазме более 140 мг/дл или 7,7 ммоль/л) при отсутствии диабета

Показатели воспалительной реакции

- Лейкоцитоз более 12 000/л
- Лейкопения менее 4,000/л
- Нормальное количество лейкоцитов при незрелых формах более 10%
- С-реактивный белок в плазме более чем в два раза выше нормы
- Прокальцитонин в плазме более чем в два раза выше нормы

Показатели гемодинамики

- Артериальная гипотония (АДсист менее 90 мм рт.ст., САД менее 70 мм рт.ст., или АДсист снижается на 40 мм рт.ст. у взрослых или меньше в два раза возрастной нормы)

Показатели органной дисфункции

- Артериальная гипоксемия (PaO_2/FiO_2 менее 300)
- Острая олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/в час по крайней мере в течение 2 часов несмотря на адекватную инфузионную терапию)
- Увеличение креатинина более 0,5 мг/дл или 44,2 мкмоль/л
- Нарушения гемостаза (МНО более 1,5 или АПТВ более 60 с)
- Парез кишечника
- Тромбоцитопения (тромбоциты менее 100,000/л)
- Гипербилирубинемия (Общий билирубин более 4 мг/дл или 70 мкмоль/л)

Показатели перфузии тканей

- Гиперлактатемия (более 4,0 ммоль/л)
- Уменьшенное капиллярное наполнение или симптом «белого пятна»

Определение тяжелого сепсиса (SSC,2012):

- Вызванная сепсисом гипотония
- Увеличение лактата.
- Диурез менее 0,5 мл/кг/ч больше 2 ч при адекватной инфузии
- Острое повреждение легких с PaO_2/FiO_2 менее 250 в отсутствие пневмонии как источника инфекции
- Острое повреждение легких с PaO_2/FiO_2 менее 200 в присутствии пневмонии как источника инфекции
- Креатинин более 2.0 мг/дл (176,8 - мкмоль/л)
- Билирубин более 2 мг/дл (34,2 - мкмоль/л)
- Количество тромбоцитов менее $<100\ 000$ в мкл
- Коагулопатия (МНО более 1,5)

Сепсис-индуцированная гипотония - снижение систолического ДА менее 90 мм рт.ст. у "нормотоников" или на 40 мм рт.ст. и более от "рабочего" АД у лиц с артериальной гипертензией при условии отсутствия других причин. Гипотония устраняется в короткий срок с помощью инфузии

Септический шок - тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, артериальной гипотонией.

- АДсист <90 мм рт.ст.
- САД <65 мм рт.ст.
- Артериальная гипотония сохраняется после введения инфузионных растворов - 20-40 мл/кг.
- Требуется применения вазопрессоров и инотропной поддержки

Рефрактерный септический шок - сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение вазопрессоров и

инотропных препаратов.

ВАЖНО! В настоящее время критерии диагностики сепсиса пересмотрены и в основу положены признаки полиорганной недостаточности вне зависимости от наличия или отсутствия признаков системной воспалительной реакции. Обязательными критериями сепсиса и тяжелого сепсиса являются: очаг инфекции и признаки полиорганной недостаточности.

Сепсис в настоящее время определяется как «угрожающая жизни органная дисфункция из-за дисрегуляции ответа хозяина на инфекцию». Ключевым элементом сепсис-индуцированной дисфункции органов является острое изменение в шкале SOFA - более 2 баллов вследствие инфекции, что отражает общую смертность примерно на 10%.

В свете этого, нынешнее определение «тяжелого сепсиса» становится устаревшим.

Простая прикроватная шкала (qSOFA - ускоренная SOFA), которая включает в себя гипотонию (систолическое АД ≤ 100 mmHg), изменения психического состояния и тахипноэ (частота дыхания > 22 / мин): наличие по крайней мере двух из этих критериев сильно предсказывает вероятность неблагоприятного исхода. Эта шкала предназначена для ранней диагностики сепсиса до поступления пациентки в ОРИТ (приемный покой, профильные отделения). В ОРИТ используется стандартная шкала SOFA.

Септический шок в настоящее время определяется как «частичный случай сепсиса, где в основе лежат глубокие циркуляторные и клеточные/метаболические нарушения, что существенно увеличивает смертность»

Клинические критерии включают:

1. Необходимость поддержки вазопрессорами для получения АД_{ср} ≥ 65 мм рт.ст.

2. Увеличение концентрации лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию.

Это новое определение в основном сосредоточено на важности того, как отличить септический шок от других форм циркуляторного шока и подчеркивают пагубное влияние сепсис-индуцированных аномалий клеточного метаболизма



Рис. 1 Предлагаемый алгоритм диагностики сепсиса - «Сепсис 3».

ПОЛОЖЕНИЕ 4. Биомаркеры

В качестве дополнительных критериев постановки диагноза должны использоваться С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. Эти

биомаркеры имеют относительную диагностическую ценность в отношении генерализации бактериальной инфекции, но указывают на наличие критического состояния. Нормализация уровня прокальцитонина может служить одним из критериев отмены антибактериальной терапии.

Оценка тяжести полиорганной недостаточности

Диагностика и оценка степени тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе и септическом шоке может проводиться по шкале SOFA (уровень 1B) (табл. 5).

Таблица 5

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, х 10 ³ /мм ³	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20	20-30	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая Гипотензия	Адср более 70 мм рт.ст.	Адср. менее 70 мм рт. ст.	Допамин менее 5, или добутамин (любая доза)	Допамин 5-15, или адреналин < 0,1, или норадреналин < 0,1	Допамин >15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки Креатинин, мг/дл, ммоль/л	Менее 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	Более 4,9 (440)
Диурез				<500 мл/сут	<200 мл/сут

Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) – быстрая SOFA

для использования вне палаты интенсивной терапии

1. Дыхание более 22 в мин
2. Шкала Глазго менее 13 баллов
3. Систолическое АД менее 100 мм рт.ст.

ПОЛОЖЕНИЕ 6. Основные принципы лечения

При лечении тяжелого сепсиса и септического шока должен использоваться принцип *«ранней целенаправленной терапии»*, определяющей цели терапии, которые должны быть достигнуты за определенный промежуток времени. Интенсивная терапия должна начинаться до поступления пациентки в палату интенсивной терапии.

Ранняя целенаправленная терапия включает:

- Санация очага инфекции
- Стабилизация гемодинамики (инфузия, вазопрессоры и инотропные препараты).
- Антибактериальная терапия
- Адьювантная терапия

ПОЛОЖЕНИЕ 7. Санация очага инфекции должна быть проведена в первые 6-12 ч после диагностики сепсиса и септического шока.

Необходимо как можно раньше (оптимально в первые 6-12 ч) решить главный вопрос в лечении сепсиса и септического шока: своевременная и адекватная санация очага инфекции, независимо от того связан ли он с маткой или нет. При этом вопрос о необходимости удаления матки должен стоять постоянно, поскольку велика вероятность и вторичного инфицирования и существуют объективные трудности: ни бимануальное исследование, ни данные УЗИ матки часто не дают необходимой информации. Именно анестезиолог-реаниматолог должен в данной ситуации оценить системные проявления инфекционного процесса, признаки полиорганной недостаточности.

При решении вопроса об удалении матки необходимо учитывать, что признаков «классического» эндометрита может и не быть. Очень часто в клинической картине преобладают системные проявления, в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности и это служит причиной задержки с санацией очага инфекции, как основного лечебного мероприятия, определяющего выживаемость пациентки.

Когда необходимо решить вопрос об удалении матки:

- Помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния и нарастание симптомов ПОН.
- При несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии («необъясненные» симптомы).
- Появление и прогрессирование признаков полиорганной недостаточности (снижение АД, олигурия, ОПЛ/ОРДС, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения) и их прогрессирование.
 - Диагностированный хориоамнионит
 - Нарастание воспалительной реакции на фоне интенсивной терапии - неэффективность консервативной терапии.
 - Рост уровня биомаркеров (уровень прокальцитонина может повышаться и при других критических состояниях, что не уменьшает его диагностической ценности в принципе).
 - Антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации.

Когда необходимо решить вопрос о сохранении матки:

- Верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.) – это может служить показанием для родоразрешения, но не для удаления матки.

- Не прогрессирует полиорганная недостаточность – системные проявления септического процесса.

- Нет клиники септического шока (но и наличие септического шока - показание для родоразрешения, а при верифицированном и санированном очаге инфекции другой локализации - не показание для удаления матки).

- Не прогрессирует воспалительная реакция - эффективная консервативная терапия.

- Не увеличен прокальцитонин тест.

- Живой плод.

ПОЛОЖЕНИЕ 8. Инфузионная терапия

В течение первого часа от постановки диагноза тяжелый сепсис и септический шок обеспечивается венозный доступ, контроль диуреза, лабораторный контроль и берутся пробы на бактериологическое исследование. Начинается внутривенная инфузия кристаллоидов (табл. 2) в объеме до 30 мл/кг (при отсутствии эффекта применяются растворы альбумина). Ограничение объема инфузии требуется, когда ЦВД увеличивается без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС), а также при поражении легких (пневмония, ОРДС). Препараты гидроксиэтилкрахмала при сепсисе и септическом шоке противопоказаны..

Таблица 2

Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии*

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	-	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	-	298
NaCl 0,9%	154	-	-	-	154	-	308

Рингер,	147	4	6		155	-	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	-	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1.65	1,25	110	ацетат 3.674	291
Плазма-Лит 148	140	5	-	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Примечание: * - При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды

ПОЛОЖЕНИЕ 9. Антибактериальная терапия

В течение первого часа от постановки диагноза тяжелый сепсис и септический шок вводятся антибактериальные препараты широкого спектра действия - эмпирическая терапия (один или комбинация двух препаратов). Оптимально использовать оригинальный препарат. Выбор препарата зависит от спектра действия и предполагаемого очага инфекции. Каждый час задержки адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациенток, а через 36 ч начатая антибактериальная терапия практически не влияет на выживаемость.

Необходимо учитывать безопасность антибактериальных препаратов во время беременности (табл. 3), но в первом триместре беременности и после родоразрешения при критическом состоянии тактика антибактериальной терапии определяется особенностями инфекционного процесса.

Таблица 3

Применение антибактериальных средств во время беременности

Противопоказаны	Применяются с осторожностью	Применение безопасно
Доксициклин	Аминогликозиды	Карбапенемы
Ко-тримоксазол ¹	Амфотерицин Б	Макролиды
Метронидазол ²	Ванкомицин	Пенициллины
Сульфаниламиды ¹	Кетоконазол	Цефалоспорины

Тетрациклин	Клиндамицин	
Фторхинолоны	Линкомицин	
Хлорамфеникол	Миконазол	
	Нитрофураны	
	Рифампицин	
	Тейкопланин	
	Триметоприм	
	Флуконазол	

Эмпирическая антибактериальная терапия не должна проводиться более 3-5 суток, далее необходимо ориентироваться на чувствительность микроорганизмов к препаратам. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводится ежедневно.

ПОЛОЖЕНИЕ 10. *В течение первых 3-х часов* необходимо получить данные об уровне лактата для оценки тяжести шока, оценить эффективность коррекции нарушений гемодинамики вводимыми плазмозаменителями в объеме 30 мл/кг при артериальной гипотонии и уровне лактата более 4 ммоль/л, начать эмпирическую антибактериальную терапию.

ПОЛОЖЕНИЕ 11. Вазопрессоры и инотропные препараты

При отсутствии эффекта от инфузионной терапии 30 мл/кг необходимо подключить вазопрессоры для целевого значения среднего артериального давления более 65 мм рт.ст.: препарат первой очереди – норадреналин, который применяется один или в комбинации с адреналином или вазопрессином. Инфузия вазопрессоров начинается с минимальной дозы. Допмин и мезатон не должны использоваться как препараты первой линии для коррекции гемодинамики при септическом шоке.

В ситуации, когда после проведения инфузионной терапии 30 мл/кг и введения вазопрессоров и инотропных препаратов не происходит стабилизации

гемодинамики подключаются кортикостероиды: только водорастворимый гидрокортизон в/в и только у взрослых в дозе не более 200 мг/сутки (уровень 1А). После болюсного введения 50 мг препарат вводится в виде постоянной внутривенной инфузии для предотвращения колебаний уровня глюкозы. Кортикостероиды должны быть отменены как только прекращается ведение вазопрессоров. Кортикостероиды не должны применяться при отсутствии клиники шока.

ПОЛОЖЕНИЕ 12. При снижении сердечного индекса менее 2,5 л/мин/м² к терапии подключаются инотропные препараты (добутамин, левосимендан).

ПОЛОЖЕНИЕ 13. Цели, достигаемые оптимально в первые 6 ч.

– *К 6 часам после постановки диагноза* необходимо санировать очаг инфекции и достичь необходимых параметров гемодинамики, транспорта кислорода и диуреза:

- ЦВД: 8-12 мм рт.ст. – за счет инфузионной терапии.
- САД: ≥ 65 мм рт.ст. – инфузионная терапия+ вазопрессоры.
- Диурез $\geq 0,5$ мл/кг/ч
- Насыщение кислорода в центральной вене ($S_{cv}O_2$) (верхняя полая вена) $\geq 70\%$ или в смешанной венозной крови (S_vO_2) $\geq 65\%$
- Если при восстановлении ЦВД $SCVO_2$ и SvO_2 не увеличивается, то показано переливание эритроцитов или инфузия добутамина -максимум 20 мкг/кг⁻¹/мин⁻¹(уровень 2С)

ПОЛОЖЕНИЕ 14. Дальнейшая поддерживающая терапия.

Дальнейшая поддерживающая терапия должна проводиться в поливалентном отделении интенсивной терапии, которое имеет возможность протезировать не только функцию легких, но и почек (раннее начало почечной заместительной терапии)

Дальнейшее лечение (6 ч и далее)

Компоненты крови

- Поддерживается уровень гемоглобина 70-90 г/л (уровень 1B).
- Свежезамороженная плазма в дозе не менее 15 мл/кг используется при наличии кровотечения и при инвазивных процедурах на фоне коагулопатии.
- Свежезамороженная плазма не должна использоваться только для коррекции лабораторных изменений при отсутствии кровотечения или инвазивных процедур (уровень 2A).
- Поддерживается количество тромбоцитов выше 50 000 в мкл.
- Несмотря на отсутствие точных рекомендаций в протоколах SSC 2012 г. по применению препаратов физиологических антикоагулянтов при тяжелом сепсисе и септическом шоке мы рекомендуем при возможности определение уровня антитромбина III в плазме крови и его коррекцию концентратом антитромбина III при снижении уровня менее 60%. Это положение относится и к другим физиологическим антикоагулянтам (протеин С, тромбомодулин).

Поддерживающая терапия

- **Искусственная вентиляция легких** (инвазивная, неинвазивная) при остром повреждении легких/остром респираторном дистресс-синдроме (ALI/ARDS).

Критерии начала респираторной поддержки при тяжелом сепсисе

Абсолютные:

1. Отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания
2. Нарушение проходимости верхних дыхательных путей
3. Снижение респираторного индекса менее 200 мм рт.ст.
4. Септический шок
5. Нарушения гемодинамики (жизнеопасные нарушения ритма, стойкая тахикардия более 120 в мин, гипотензия)

Относительные (комбинация 2 и более факторов является показанием к началу респираторной поддержки)

1. Снижение респираторного индекса менее 300 мм рт.ст. при комбинации с другими критериями
2. Развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением ФВД
3. Гиперкапния или гипокапния (раСО₂ менее 25 мм.рт.ст.)
4. Тахипноэ более 40 в мин (или 24 при обострении хронического обструктивного заболеваниях легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции
5. Снижение ЖЕЛ менее 10 мл/кг массы тела
6. Снижение податливости менее 60 мл/см вод.ст.
7. Увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод.ст./л/с.
8. Усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц

Терапия выбора:

1. Применение дыхательного объема менее 10 мл/кг массы тела (рекомендуется 6 мл/кг).
2. Оптимальное ПДКВ (выше 10 см вод.ст.)
3. Предпочтительно применение вспомогательных режимов респираторной поддержки.
4. Применение маневров открытия альвеол.
5. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-4 применение вентиляции в положении лежа на животе

Терапия резерва:

6. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-5 применение инверсного соотношения вдоха к выдоху.
7. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-6 ингаляционное введение NO в дозе 5 ppm

8. При снижении респираторного индекса менее 70 мм рт.ст. и отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-6 применение экстракорпоральной мембранной оксигенации

При отсутствии противопоказаний, больные на ИВЛ должны находиться в полусидячем положении (до 45°) для снижения риска вентилятор-зависимой пневмонии

Гиперкапния (или пермиссивная гиперкапния) у больных СОПЛ вполне допустима, если это необходимо для снижения плато давления и ДО.

Принципы безопасной ИВЛ

1. Пиковое давление в дыхательных путях – не более 35 смН₂O;
2. Дыхательный объём – не более 6-8 мл/кг массы тела;
3. Частота дыхания и минутный объём вентиляции – минимально необходимые, для поддержания PaCO₂ на уровне 30-40 мм рт. ст.;
4. Скорость пикового инспираторного потока – в диапазоне от 30-40 до 70-80 л/мин;
5. Профиль инспираторного потока – нисходящий (рампообразный);
6. Фракция кислорода в дыхательной смеси – минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода к тканям;
7. Выбор РЕЕР – в соответствии с концепцией "оптимального РЕЕР", при котором транспорт кислорода к тканям максимальный;
8. Выбор ауто-РЕЕР – избегать появления высокого ауто-РЕЕР - не более 50% от величины общего РЕЕР;
9. Продолжительность инспираторной паузы (ИП) – не более 30% от продолжительности времени вдоха;
10. Отношение вдох/выдох – не инвертировать отношение вдох/выдох более 1,5:1;

11. Синхронизация больного с респиратором – использование седативной терапии и при необходимости непродолжительной миоплегии, а не гипервентиляции.

Седативная терапия, аналгезия, и нервно-мышечная блокада

- При проведении седации необходимо придерживаться протокола. В протокол должны быть включены такие критерии, как глубина седации, оцениваемая на основании стандартных шкал.

- Режим проведения седации может быть основан либо на болюсном введении препаратов, или на их постоянной инфузии с ежедневным прерыванием седации в дневное время (или переводом больного в менее седатированное состояние).

- Применения мышечных релаксантов при сепсисе необходимо по возможности избегать. Если необходимость в их применении все же есть, то необходим мониторинг глубины блока (TOF).

- **Контроль глюкозы** (внутривенный инсулин) – менее 8,3 ммоль/л (150 мг/дл)

- **Почечная заместительная терапия** рекомендована при наличии почечной недостаточности, а постоянная гемофильтрация показана для регулирования водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов. Стадии нарушения функции почек определяются по классификации RIFLE (табл. 4) или AKIN (табл.5). Стадия «F» по классификации RIFLE или стадия III по классификации AKIN являются показанием для начала почечной заместительной терапии.

Таблица 4.

Критерии острой почечной недостаточности - RIFLE

Класс	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
R	Увеличение креатинина в 1,5 раза, либо снижение КФ >25%	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
I	Увеличение креатинина в 2 раза, либо	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч

	снижение КФ >50%	за 12 ч
F	Увеличение креатинина в 3 раза, либо снижение КФ >75%	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч
L	Потеря почечной функции более 4 нед	
E	Терминальная почечная недостаточность	

Таблица 5

Стадии острой почечной недостаточности (The Acute Kidney Injury Network (AKIN), 2005)

Стадии	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
1	Увеличение креатинина >0,3 мг/дл (26,4 ммоль/л), или в 1,5-2 раза от нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
2	Увеличение креатинина в 2-3 раза от нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12 ч
3	Увеличение креатинина в 3 раза, или > 4,0 мг/дл (354 ммоль/л) либо острое увеличение на 0,5 мг/дл (44 ммоль/л)	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч

- Профилактика тромбоза глубоких вен (низкая доза нефракционированного гепарина, профилактические дозы низкомолекулярного гепарина, нефармакологические методы)

- Нутритивная поддержка.

- Профилактика «стресс-язв» ЖКТ (ингибиторы протонной помпы)

- Селективная деконтаминация ЖКТ (нет никакой положительной или отрицательной рекомендации)

- Бикарбонат - введение не рекомендовано при лактат-ацидозе и $\text{pH} \geq 7,15$

Рекомендованная литература

1. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т./под. ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009- Т. I - 960 с., Т II – 784 с.

2. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико–диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство.– М.:Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН,2004.–130 с.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. Доп. И перер.- М.:ООО»Медицинское информационное агенство», 2011.-352 с.
4. Al-Ostad G, Kezouh A, Spence AR, Abenhaim HA. Incidence and risk factors of sepsis mortality in labor, delivery and after birth: population-based study in the USA. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Aug;41(8):1201-6.
5. Arulkumaran N, Singer M. Puerperal sepsis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013 Dec;27(6):893-902.
6. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. //Chest.- 1992;101 P.1644–1655
7. Buddeberg BS, Aveling W. Puerperal sepsis in the 21st century: progress, new challenges and the situation worldwide. *Postgrad Med J.* 2015 Oct;91(1080):572-8.
8. Castro E.O., Figueiredo M.R., Bortolotto L., Zugaib M. Sepsis and septic shock during pregnancy: clinical management// *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*- 2008- Dec;30(12): -P. 631-8.
9. Cordioli RL, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013 Oct-Dec;25(4):334-44.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165-228.
11. Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol.* 2015 May;125(5):1042-8.
12. Knowles SJ, O'Sullivan NP, Meenan AM, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. *BJOG.* 2015 Apr;122(5):663-71.
13. Lapinsky SE. Obstetric infections. *Crit Care Clin.* 2013 Jul;29(3):509-20.
14. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):701-6.
15. Morgan J, Roberts S. Maternal sepsis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013 Mar;40(1):69-87.
16. Munnur U, Bandi V, Guntupalli KK. Management principles of the critically ill obstetric patient. *Clin Chest Med.* 2011 Mar;32(1):53-60
17. Namendys-Silva SA, Hernández-Garay M. Treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill patients. *Heart Lung.* 2012 Jul;41(4):408-9.
18. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Aug.
19. Neligan PJ, Laffey JG. Clinical review: Special populations--critical illness and pregnancy. *Crit Care.* 2011 Aug 12;15(4):227.
20. Netto CM, Whitten M, Shetty N. Postpartum sepsis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015 Aug;76(8):C118-21.
21. Ortiz Leyba C, Montejo González JC, Vaquerizo Alonso C; Metabolism and Nutrition

- Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: septic patient. *Nutr Hosp*. 2011 Nov;26 Suppl 2:67-71.
22. Pacheco LD, Saade GR, Hankins GD. Severe sepsis during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2014 Dec;57(4):827-34.
 23. Puskarich MA. Emergency management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2012 Aug;18(4):295-300.
 24. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, Brown S, AbouDagher G, Cannon C, Coba V. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Jun;78(6):712-24.
 25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Bacterial Sepsis in Pregnancy/ Green-top Guideline No. 64a April 2012
 26. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun;2(6):e323-33.
 27. Sriskandan S. Severe peripartum sepsis. *J R Coll Physicians Edinb*. 2011 Dec;41(4):339-46.
 28. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Jul;41(7):1220-34.
 29. Yuki K, Murakami N. Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2015;15(1):57-69.

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Российская общественная организация "Ассоциация акушерских
анестезиологов и реаниматологов"

Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве

Клинические рекомендации (протоколы лечения)

Обновление в 2016 г.

2016

«Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве» Клинические рекомендации (протоколы лечения)

Утверждены решением Президиума общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов» 15 сентября 2013 г. Обновление 2016 г.

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г.

При участии Российской общественной организации "Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов": проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.

Оглавление

Методология.....	4
Определение сепсиса и тяжелого сепсиса.....	9
Биомаркеры и оценка полиорганной недостаточности при сепсисе.....	13
Санация очага инфекции.....	14
Ранняя целенаправленная терапия.....	13
Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке.....	15
Антибактериальная терапия	16
Вазопрессоры и инотропные препараты.....	18
Поддерживающая терапия.....	19

Код МКБ X, которые относятся к тяжелому сепсису и септическому шоку в акушерстве: O08.0, O08.3, O41.1, O75.1, O85, O86 -O86.8, O88.3, A41.9

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н

- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме,

утвержденные МЗ РФ, рекомендации Surviving Sepsis Campaign, 2004,2008,2012 г.г.

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки, несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
	Группа доказательств, включающая результаты исследований,

C	оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирова́н так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные положения

ПОЛОЖЕНИЕ 1. Факторы риска развития сепсиса и септического шока в акушерстве.

К основным факторам риска развития сепсиса и септического шока в акушерстве относятся:

- Внебольничный, инфицированный аборт.
- Низкий социально-экономический статус.
- Иммунодефицитное состояние.
- Хронические очаги инфекции.
- Сахарный диабет.
- Оперативные вмешательства (кесарево сечение).
- Преждевременные роды.
- Кровопотеря, геморрагический шок.
- Внутриматочные манипуляции.
- Анемия.
- Преэклампсия и эклампсия.

ПОЛОЖЕНИЕ 2.

Несмотря на более благоприятное течение септического шока в акушерстве, необходимо учитывать, что ряд физиологических изменений в организме беременной женщины могут повлиять на диагностику и лечение. Благоприятному исходу способствуют молодой возраст, отсутствие преморбидного фона, локализация очага в полости малого таза, доступность для диагностики и лечения, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия.

С другой стороны быстрое прогрессирование септического процесса может быть обусловлено материнской толерантностью - снижением активности клеточного звена иммунитета (изменение соотношения Th1/Th2 –большая восприимчивость к

внутриклеточным возбудителям (бактерии, вирусы, паразиты), увеличением количества лейкоцитов, уровня D-димера, дисфункцией эндотелия сосудов, снижением уровня протеина S и активности фибринолиза, ростом уровня провоспалительных цитокинов в родах, наличием воспалительной реакции при осложнениях беременности (преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды) – материнский воспалительный ответ - (MSIR - maternal systemic inflammatory response).

Необходим постоянный контроль за возможностью развития **кандидозного сепсиса**.

ПОЛОЖЕНИЕ 3. Определение.

Диагностика сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока основана на критериях, предложенных R. Bone в 1992 г., (The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine,1992) и руководствах SSC 2004,2008, 2012 г.г.

Синдром системной воспалительной реакции - это реакция на воздействие агрессивных факторов (травма, операция, инфект) Характеризуется двумя или более из следующих признаков:

- температура тела >38 С или $<36^{\circ}\text{C}$,
- ЧСС >90 /мин
- ЧД >20 /мин
- $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт.ст.
- лейкоциты крови $>12 \cdot 10^9$ или $< 4 \cdot 10^9$, или незрелых форм $>10\%$

Диагностические критерии сепсиса (SSC, 2012):

- **Инфекция подтвержденная или подозреваемая, и часть следующего:**

Общие параметры:

- Лихорадка (более 38,3 С)
- Гипотермия (ниже 36,0 С)

- ЧСС более 90 в мин., или более чем в два раза выше нормы для данного возраста
- Одышка
- Нарушения сознания или психики
- Существенный отёк или положительный баланс жидкости (более 20 мл/кг за 24 ч)
- Гипергликемия (глюкоза в плазме более 140 мг/дл или 7,7 ммоль/л) при отсутствии диабета

Показатели воспалительной реакции

- Лейкоцитоз более 12 000/л
- Лейкопения менее 4,000/л
- Нормальное количество лейкоцитов при незрелых формах более 10%
- С-реактивный белок в плазме более чем в два раза выше нормы
- Прокальцитонин в плазме более чем в два раза выше нормы

Показатели гемодинамики

- Артериальная гипотония (АДсист менее 90 мм рт.ст., САД менее 70 мм рт.ст., или АДсист снижается на 40 мм рт.ст. у взрослых или меньше в два раза возрастной нормы)

Показатели органной дисфункции

- Артериальная гипоксемия (PaO_2/FiO_2 менее 300)
- Острая олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/в час по крайней мере в течение 2 часов несмотря на адекватную инфузионную терапию)
- Увеличение креатинина более 0,5 мг/дл или 44,2 мкмоль/л
- Нарушения гемостаза (МНО более 1,5 или АПТВ более 60 с)
- Парез кишечника
- Тромбоцитопения (тромбоциты менее 100,000/л)
- Гипербилирубинемия (Общий билирубин более 4 мг/дл или 70 мкмоль/л)

Показатели перфузии тканей

- Гиперлактатемия (более 4,0 ммоль/л)
- Уменьшенное капиллярное наполнение или симптом «белого пятна»

Определение тяжелого сепсиса (SSC,2012):

- Вызванная сепсисом гипотония
- Увеличение лактата.
- Диурез менее 0,5 мл/кг/ч больше 2 ч при адекватной инфузии
- Острое повреждение легких с PaO_2/FiO_2 менее 250 в отсутствие пневмонии как источника инфекции
- Острое повреждение легких с PaO_2/FiO_2 менее 200 в присутствии пневмонии как источника инфекции
- Креатинин более 2.0 мг/дл (176,8 - мкмоль/л)
- Билирубин более 2 мг/дл (34,2 - мкмоль/л)
- Количество тромбоцитов менее $<100\ 000$ в мкл
- Коагулопатия (МНО более 1,5)

Сепсис-индуцированная гипотония - снижение систолического ДА менее 90 мм рт.ст. у "нормотоников" или на 40 мм рт.ст. и более от "рабочего" АД у лиц с артериальной гипертензией при условии отсутствия других причин. Гипотония устраняется в короткий срок с помощью инфузии

Септический шок - тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, артериальной гипотонией.

- АДсист <90 мм рт.ст.
- САД <65 мм рт.ст.
- Артериальная гипотония сохраняется после введения инфузионных растворов - 20-40 мл/кг.
- Требуется применения вазопрессоров и инотропной поддержки

Рефрактерный септический шок - сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение вазопрессоров и

инотропных препаратов.

ВАЖНО! В настоящее время критерии диагностики сепсиса пересмотрены и в основу положены признаки полиорганной недостаточности вне зависимости от наличия или отсутствия признаков системной воспалительной реакции. Обязательными критериями сепсиса и тяжелого сепсиса являются: очаг инфекции и признаки полиорганной недостаточности.

Сепсис в настоящее время определяется как «угрожающая жизни органная дисфункция из-за дисрегуляции ответа хозяина на инфекцию». Ключевым элементом сепсис-индуцированной дисфункции органов является острое изменение в шкале SOFA - более 2 баллов вследствие инфекции, что отражает общую смертность примерно на 10%.

В свете этого, нынешнее определение «тяжелого сепсиса» становится устаревшим.

Простая прикроватная шкала (qSOFA - ускоренная SOFA), которая включает в себя гипотонию (систолическое АД ≤ 100 mmHg), изменения психического состояния и тахипноэ (частота дыхания > 22 / мин): наличие по крайней мере двух из этих критериев сильно предсказывает вероятность неблагоприятного исхода. Эта шкала предназначена для ранней диагностики сепсиса до поступления пациентки в ОРИТ (приемный покой, профильные отделения). В ОРИТ используется стандартная шкала SOFA.

Септический шок в настоящее время определяется как «частичный случай сепсиса, где в основе лежат глубокие циркуляторные и клеточные/метаболические нарушения, что существенно увеличивает смертность»

Клинические критерии включают:

1. Необходимость поддержки вазопрессорами для получения АДср ≥ 65 мм рт.ст.

2. Увеличение концентрации лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию.

Это новое определение в основном сосредоточено на важности того, как отличить септический шок от других форм циркуляторного шока и подчеркивают пагубное влияние сепсис-индуцированных аномалий клеточного метаболизма



Рис. 1 Предлагаемый алгоритм диагностики сепсиса - «Сепсис 3».

ПОЛОЖЕНИЕ 4. Биомаркеры

В качестве дополнительных критериев постановки диагноза должны использоваться С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. Эти

биомаркеры имеют относительную диагностическую ценность в отношении генерализации бактериальной инфекции, но указывают на наличие критического состояния. Нормализация уровня прокальцитонина может служить одним из критериев отмены антибактериальной терапии.

Оценка тяжести полиорганной недостаточности

Диагностика и оценка степени тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе и септическом шоке может проводиться по шкале SOFA (уровень 1B) (табл. 5).

Таблица 5

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, х 10 ³ /мм ³	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20	20-30	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая Гипотензия	АДср более 70 мм рт.ст.	АДср. менее 70 мм рт. ст.	Допамин менее 5, или добутамин (любая доза)	Допамин 5-15, или адреналин < 0,1, или норадреналин < 0,1	Допамин >15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки Креатинин, мг/дл, ммоль/л	Менее 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	Более 4,9 (440)
Диурез				<500 мл/сут	<200 мл/сут

Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) – быстрая SOFA

для использования вне палаты интенсивной терапии

1. Дыхание более 22 в мин
2. Шкала Глазго менее 13 баллов
3. Систолическое АД менее 100 мм рт.ст.

ПОЛОЖЕНИЕ 6. Основные принципы лечения

При лечении тяжелого сепсиса и септического шока должен использоваться принцип *«ранней целенаправленной терапии»*, определяющей цели терапии, которые должны быть достигнуты за определенный промежуток времени. Интенсивная терапия должна начинаться до поступления пациентки в палату интенсивной терапии.

Ранняя целенаправленная терапия включает:

- Санация очага инфекции
- Стабилизация гемодинамики (инфузия, вазопрессоры и инотропные препараты).
- Антибактериальная терапия
- Адьювантная терапия

ПОЛОЖЕНИЕ 7. Санация очага инфекции должна быть проведена в первые 6-12 ч после диагностики сепсиса и септического шока.

Необходимо как можно раньше (оптимально в первые 6-12 ч) решить главный вопрос в лечении сепсиса и септического шока: своевременная и адекватная санация очага инфекции, независимо от того связан ли он с маткой или нет. При этом вопрос о необходимости удаления матки должен стоять постоянно, поскольку велика вероятность и вторичного инфицирования и существуют объективные трудности: ни бимануальное исследование, ни данные УЗИ матки часто не дают необходимой информации. Именно анестезиолог-реаниматолог должен в данной ситуации оценить системные проявления инфекционного процесса, признаки полиорганной недостаточности.

При решении вопроса об удалении матки необходимо учитывать, что признаков «классического» эндометрита может и не быть. Очень часто в клинической картине преобладают системные проявления, в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности и это служит причиной задержки с санацией очага инфекции, как основного лечебного мероприятия, определяющего выживаемость пациентки.

Когда необходимо решить вопрос об удалении матки:

- Помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния и нарастание симптомов ПОН.
- При несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии («необъясненные» симптомы).
- Появление и прогрессирование признаков полиорганной недостаточности (снижение АД, олигурия, ОПЛ/ОРДС, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения) и их прогрессирование.
 - Диагностированный хориоамнионит
 - Нарастание воспалительной реакции на фоне интенсивной терапии - неэффективность консервативной терапии.
 - Рост уровня биомаркеров (уровень прокальцитонина может повышаться и при других критических состояниях, что не уменьшает его диагностической ценности в принципе).
 - Антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации.

Когда необходимо решить вопрос о сохранении матки:

- Верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.) – это может служить показанием для родоразрешения, но не для удаления матки.

- Не прогрессирует полиорганная недостаточность – системные проявления септического процесса.

- Нет клиники септического шока (но и наличие септического шока - показание для родоразрешения, а при верифицированном и санированном очаге инфекции другой локализации - не показание для удаления матки).

- Не прогрессирует воспалительная реакция - эффективная консервативная терапия.

- Не увеличен прокальцитонин тест.

- Живой плод.

ПОЛОЖЕНИЕ 8. Инфузионная терапия

В течение первого часа от постановки диагноза тяжелый сепсис и септический шок обеспечивается венозный доступ, контроль диуреза, лабораторный контроль и берутся пробы на бактериологическое исследование. Начинается внутривенная инфузия кристаллоидов (табл. 2) в объеме до 30 мл/кг (при отсутствии эффекта применяются растворы альбумина). Ограничение объема инфузии требуется, когда ЦВД увеличивается без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС), а также при поражении легких (пневмония, ОРДС). Препараты гидроксиэтилкрахмала при сепсисе и септическом шоке противопоказаны..

Таблица 2

Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии*

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмоля- -рность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	-	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	-	298
NaCl 0,9%	154	-	-	-	154	-	308

Рингер,	147	4	6		155	-	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	-	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1.65	1,25	110	ацетат 3.674	291
Плазма-Лит 148	140	5	-	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Примечание: * - При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды

ПОЛОЖЕНИЕ 9. Антибактериальная терапия

В течение первого часа от постановки диагноза тяжелый сепсис и септический шок вводятся антибактериальные препараты широкого спектра действия - эмпирическая терапия (один или комбинация двух препаратов). Оптимально использовать оригинальный препарат. Выбор препарата зависит от спектра действия и предполагаемого очага инфекции. Каждый час задержки адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациенток, а через 36 ч начатая антибактериальная терапия практически не влияет на выживаемость.

Необходимо учитывать безопасность антибактериальных препаратов во время беременности (табл. 3), но в первом триместре беременности и после родоразрешения при критическом состоянии тактика антибактериальной терапии определяется особенностями инфекционного процесса.

Таблица 3

Применение антибактериальных средств во время беременности

Противопоказаны	Применяются с осторожностью	Применение безопасно
Доксициклин	Аминогликозиды	Карбапенемы
Ко-тримоксазол ¹	Амфотерицин Б	Макролиды
Метронидазол ²	Ванкомицин	Пенициллины
Сульфаниламиды ¹	Кетоконазол	Цефалоспорины

Тетрациклин	Клиндамицин	
Фторхинолоны	Линкомицин	
Хлорамфеникол	Миконазол	
	Нитрофураны	
	Рифампицин	
	Тейкопланин	
	Триметоприм	
	Флуконазол	

Эмпирическая антибактериальная терапия не должна проводиться более 3-5 суток, далее необходимо ориентироваться на чувствительность микроорганизмов к препаратам. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводится ежедневно.

ПОЛОЖЕНИЕ 10. *В течение первых 3-х часов* необходимо получить данные об уровне лактата для оценки тяжести шока, оценить эффективность коррекции нарушений гемодинамики вводимыми плазмозаменителями в объеме 30 мл/кг при артериальной гипотонии и уровне лактата более 4 ммоль/л, начать эмпирическую антибактериальную терапию.

ПОЛОЖЕНИЕ 11. Вазопрессоры и инотропные препараты

При отсутствии эффекта от инфузионной терапии 30 мл/кг необходимо подключить вазопрессоры для целевого значения среднего артериального давления более 65 мм рт.ст.: препарат первой очереди – норадреналин, который применяется один или в комбинации с адреналином или вазопрессином. Инфузия вазопрессоров начинается с минимальной дозы. Допмин и мезатон не должны использоваться как препараты первой линии для коррекции гемодинамики при септическом шоке.

В ситуации, когда после проведения инфузионной терапии 30 мл/кг и введения вазопрессоров и инотропных препаратов не происходит стабилизации

гемодинамики подключаются кортикостероиды: только водорастворимый гидрокортизон в/в и только у взрослых в дозе не более 200 мг/сутки (уровень 1А). После болюсного введения 50 мг препарат вводится в виде постоянной внутривенной инфузии для предотвращения колебаний уровня глюкозы. Кортикостероиды должны быть отменены как только прекращается ведение вазопрессоров. Кортикостероиды не должны применяться при отсутствии клиники шока.

ПОЛОЖЕНИЕ 12. При снижении сердечного индекса менее 2,5 л/мин/м² к терапии подключаются инотропные препараты (добутамин, левосимендан).

ПОЛОЖЕНИЕ 13. Цели, достигаемые оптимально в первые 6 ч.

– *К 6 часам после постановки диагноза* необходимо санировать очаг инфекции и достичь необходимых параметров гемодинамики, транспорта кислорода и диуреза:

- ЦВД: 8-12 мм рт.ст. – за счет инфузионной терапии.
- САД: ≥ 65 мм рт.ст. – инфузионная терапия+ вазопрессоры.
- Диурез $\geq 0,5$ мл/кг/ч
- Насыщение кислорода в центральной вене ($S_{cv}O_2$) (верхняя полая вена) $\geq 70\%$ или в смешанной венозной крови (S_vO_2) $\geq 65\%$
- Если при восстановлении ЦВД $SCVO_2$ и SvO_2 не увеличивается, то показано переливание эритроцитов или инфузия добутамина -максимум 20 мкг/кг⁻¹/мин⁻¹(уровень 2С)

ПОЛОЖЕНИЕ 14. Дальнейшая поддерживающая терапия.

Дальнейшая поддерживающая терапия должна проводиться в поливалентном отделении интенсивной терапии, которое имеет возможность протезировать не только функцию легких, но и почек (раннее начало почечной заместительной терапии)

Дальнейшее лечение (6 ч и далее)

Компоненты крови

- Поддерживается уровень гемоглобина 70-90 г/л (уровень 1B).
- Свежезамороженная плазма в дозе не менее 15 мл/кг используется при наличии кровотечения и при инвазивных процедурах на фоне коагулопатии.
- Свежезамороженная плазма не должна использоваться только для коррекции лабораторных изменений при отсутствии кровотечения или инвазивных процедур (уровень 2A).
- Поддерживается количество тромбоцитов выше 50 000 в мкл.
- Несмотря на отсутствие точных рекомендаций в протоколах SSC 2012 г. по применению препаратов физиологических антикоагулянтов при тяжелом сепсисе и септическом шоке мы рекомендуем при возможности определение уровня антитромбина III в плазме крови и его коррекцию концентратом антитромбина III при снижении уровня менее 60%. Это положение относится и к другим физиологическим антикоагулянтам (протеин С, тромбомодулин).

Поддерживающая терапия

- **Искусственная вентиляция легких** (инвазивная, неинвазивная) при остром повреждении легких/остром респираторном дистресс-синдроме (ALI/ARDS).

Критерии начала респираторной поддержки при тяжелом сепсисе

Абсолютные:

1. Отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания
2. Нарушение проходимости верхних дыхательных путей
3. Снижение респираторного индекса менее 200 мм рт.ст.
4. Септический шок
5. Нарушения гемодинамики (жизнеопасные нарушения ритма, стойкая тахикардия более 120 в мин, гипотензия)

Относительные (комбинация 2 и более факторов является показанием к началу респираторной поддержки)

1. Снижение респираторного индекса менее 300 мм рт.ст. при комбинации с другими критериями
2. Развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением ФВД
3. Гиперкапния или гипокапния (раСО₂ менее 25 мм.рт.ст.)
4. Тахипноэ более 40 в мин (или 24 при обострении хронического обструктивного заболеваниях легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции
5. Снижение ЖЕЛ менее 10 мл/кг массы тела
6. Снижение податливости менее 60 мл/см вод.ст.
7. Увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод.ст./л/с.
8. Усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц

Терапия выбора:

1. Применение дыхательного объема менее 10 мл/кг массы тела (рекомендуется 6 мл/кг).
2. Оптимальное ПДКВ (выше 10 см вод.ст.)
3. Предпочтительно применение вспомогательных режимов респираторной поддержки.
4. Применение маневров открытия альвеол.
5. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-4 применение вентиляции в положении лежа на животе

Терапия резерва:

6. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-5 применение инверсного соотношения вдоха к выдоху.
7. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-6 ингаляционное введение NO в дозе 5 ppm

8. При снижении респираторного индекса менее 70 мм рт.ст. и отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-6 применение экстракорпоральной мембранной оксигенации

При отсутствии противопоказаний, больные на ИВЛ должны находиться в полусидячем положении (до 45°) для снижения риска вентилятор-зависимой пневмонии

Гиперкапния (или пермиссивная гиперкапния) у больных СОПЛ вполне допустима, если это необходимо для снижения плато давления и ДО.

Принципы безопасной ИВЛ

1. Пиковое давление в дыхательных путях – не более 35 смН₂O;
2. Дыхательный объём – не более 6-8 мл/кг массы тела;
3. Частота дыхания и минутный объём вентиляции – минимально необходимые, для поддержания PaCO₂ на уровне 30-40 мм рт. ст.;
4. Скорость пикового инспираторного потока – в диапазоне от 30-40 до 70-80 л/мин;
5. Профиль инспираторного потока – нисходящий (рампообразный);
6. Фракция кислорода в дыхательной смеси – минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода к тканям;
7. Выбор РЕЕР – в соответствии с концепцией "оптимального РЕЕР", при котором транспорт кислорода к тканям максимальный;
8. Выбор ауто-РЕЕР – избегать появления высокого ауто-РЕЕР - не более 50% от величины общего РЕЕР;
9. Продолжительность инспираторной паузы (ИП) – не более 30% от продолжительности времени вдоха;
10. Отношение вдох/выдох – не инвертировать отношение вдох/выдох более 1,5:1;

11. Синхронизация больного с респиратором – использование седативной терапии и при необходимости непродолжительной миоплегии, а не гипервентиляции.

Седативная терапия, аналгезия, и нервно-мышечная блокада

- При проведении седации необходимо придерживаться протокола. В протокол должны быть включены такие критерии, как глубина седации, оцениваемая на основании стандартных шкал.

- Режим проведения седации может быть основан либо на болюсном введении препаратов, или на их постоянной инфузии с ежедневным прерыванием седации в дневное время (или переводом больного в менее седатированное состояние).

- Применения мышечных релаксантов при сепсисе необходимо по возможности избегать. Если необходимость в их применении все же есть, то необходим мониторинг глубины блока (TOF).

- **Контроль глюкозы** (внутривенный инсулин) – менее 8,3 ммоль/л (150 мг/дл)

- **Почечная заместительная терапия** рекомендована при наличии почечной недостаточности, а постоянная гемофильтрация показана для регулирования водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов. Стадии нарушения функции почек определяются по классификации RIFLE (табл. 4) или AKIN (табл.5). Стадия «F» по классификации RIFLE или стадия III по классификации AKIN являются показанием для начала почечной заместительной терапии.

Таблица 4.

Критерии острой почечной недостаточности - RIFLE

Класс	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
R	Увеличение креатинина в 1,5 раза, либо снижение КФ >25%	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
I	Увеличение креатинина в 2 раза, либо	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч

	снижение КФ >50%	за 12 ч
F	Увеличение креатинина в 3 раза, либо снижение КФ >75%	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч
L	Потеря почечной функции более 4 нед	
E	Терминальная почечная недостаточность	

Таблица 5

Стадии острой почечной недостаточности (The Acute Kidney Injury Network (AKIN), 2005)

Стадии	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
1	Увеличение креатинина >0,3 мг/дл (26,4 ммоль/л), или в 1,5-2 раза от нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
2	Увеличение креатинина в 2-3 раза от нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12 ч
3	Увеличение креатинина в 3 раза, или > 4,0 мг/дл (354 ммоль/л) либо острое увеличение на 0,5 мг/дл (44 ммоль/л)	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч

- Профилактика тромбоза глубоких вен (низкая доза нефракционированного гепарина, профилактические дозы низкомолекулярного гепарина, нефармакологические методы)

- Нутритивная поддержка.

- Профилактика «стресс-язв» ЖКТ (ингибиторы протонной помпы)

- Селективная деконтаминация ЖКТ (нет никакой положительной или отрицательной рекомендации)

- Бикарбонат - введение не рекомендовано при лактат-ацидозе и $\text{pH} \geq 7,15$

Рекомендованная литература

1. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т./под. ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009- Т. I - 960 с., Т II – 784 с.

2. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико–диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство.– М.:Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН,2004.–130 с.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. Доп. И перер.- М.:ООО»Медицинское информационное агенство», 2011.–352 с.
4. Al-Ostad G, Kezouh A, Spence AR, Abenhaim HA. Incidence and risk factors of sepsis mortality in labor, delivery and after birth: population-based study in the USA. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Aug;41(8):1201-6.
5. Arulkumaran N, Singer M. Puerperal sepsis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013 Dec;27(6):893-902.
6. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. //Chest.- 1992;101 P.1644–1655
7. Buddeberg BS, Aveling W. Puerperal sepsis in the 21st century: progress, new challenges and the situation worldwide. *Postgrad Med J.* 2015 Oct;91(1080):572-8.
8. Castro E.O., Figueiredo M.R., Bortolotto L., Zugaib M. Sepsis and septic shock during pregnancy: clinical management// *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*- 2008- Dec;30(12): -P. 631-8.
9. Cordioli RL, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013 Oct-Dec;25(4):334-44.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165-228.
11. Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol.* 2015 May;125(5):1042-8.
12. Knowles SJ, O'Sullivan NP, Meenan AM, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. *BJOG.* 2015 Apr;122(5):663-71.
13. Lapinsky SE. Obstetric infections. *Crit Care Clin.* 2013 Jul;29(3):509-20.
14. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):701-6.
15. Morgan J, Roberts S. Maternal sepsis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013 Mar;40(1):69-87.
16. Munnur U, Bandi V, Guntupalli KK. Management principles of the critically ill obstetric patient. *Clin Chest Med.* 2011 Mar;32(1):53-60
17. Namendys-Silva SA, Hernández-Garay M. Treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill patients. *Heart Lung.* 2012 Jul;41(4):408-9.
18. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Aug.
19. Neligan PJ, Laffey JG. Clinical review: Special populations--critical illness and pregnancy. *Crit Care.* 2011 Aug 12;15(4):227.
20. Netto CM, Whitten M, Shetty N. Postpartum sepsis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015 Aug;76(8):C118-21.
21. Ortiz Leyba C, Montejo González JC, Vaquerizo Alonso C; Metabolism and Nutrition

- Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: septic patient. *Nutr Hosp.* 2011 Nov;26 Suppl 2:67-71.
22. Pacheco LD, Saade GR, Hankins GD. Severe sepsis during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2014 Dec;57(4):827-34.
 23. Puskarich MA. Emergency management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2012 Aug;18(4):295-300.
 24. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, Brown S, AbouDagher G, Cannon C, Coba V. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anestesiol.* 2012 Jun;78(6):712-24.
 25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Bacterial Sepsis in Pregnancy/ Green-top Guideline No. 64a April 2012
 26. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Jun;2(6):e323-33.
 27. Sriskandan S. Severe peripartum sepsis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2011 Dec;41(4):339-46.
 28. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015 Jul;41(7):1220-34.
 29. Yuki K, Murakami N. Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2015;15(1):57-69.

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Российская общественная организация "Ассоциация акушерских
анестезиологов и реаниматологов"

Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве

Клинические рекомендации (протоколы лечения)

Обновление в 2016 г.

2016

«Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве» Клинические рекомендации (протоколы лечения)

Утверждены решением Президиума общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов» 15 сентября 2013 г. Обновление 2016 г.

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г.

При участии Российской общественной организации "Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов": проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.

Оглавление

Методология.....	4
Определение сепсиса и тяжелого сепсиса.....	9
Биомаркеры и оценка полиорганной недостаточности при сепсисе.....	13
Санация очага инфекции.....	14
Ранняя целенаправленная терапия.....	13
Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке.....	15
Антибактериальная терапия	16
Вазопрессоры и инотропные препараты.....	18
Поддерживающая терапия.....	19

Код МКБ X, которые относятся к тяжелому сепсису и септическому шоку в акушерстве: O08.0, O08.3, O41.1, O75.1, O85, O86 -O86.8, O88.3, A41.9

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н

- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме,

утвержденные МЗ РФ, рекомендации Surviving Sepsis Campaign, 2004,2008,2012 г.г.

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки, несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
	Группа доказательств, включающая результаты исследований,

C	оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирова́н так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные положения

ПОЛОЖЕНИЕ 1. Факторы риска развития сепсиса и септического шока в акушерстве.

К основным факторам риска развития сепсиса и септического шока в акушерстве относятся:

- Внебольничный, инфицированный аборт.
- Низкий социально-экономический статус.
- Иммунодефицитное состояние.
- Хронические очаги инфекции.
- Сахарный диабет.
- Оперативные вмешательства (кесарево сечение).
- Преждевременные роды.
- Кровопотеря, геморрагический шок.
- Внутриматочные манипуляции.
- Анемия.
- Преэклампсия и эклампсия.

ПОЛОЖЕНИЕ 2.

Несмотря на более благоприятное течение септического шока в акушерстве, необходимо учитывать, что ряд физиологических изменений в организме беременной женщины могут повлиять на диагностику и лечение. Благоприятному исходу способствуют молодой возраст, отсутствие преморбидного фона, локализация очага в полости малого таза, доступность для диагностики и лечения, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия.

С другой стороны быстрое прогрессирование септического процесса может быть обусловлено материнской толерантностью - снижением активности клеточного звена иммунитета (изменение соотношения Th1/Th2 –большая восприимчивость к

внутриклеточным возбудителям (бактерии, вирусы, паразиты), увеличением количества лейкоцитов, уровня D-димера, дисфункцией эндотелия сосудов, снижением уровня протеина S и активности фибринолиза, ростом уровня провоспалительных цитокинов в родах, наличием воспалительной реакции при осложнениях беременности (преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды) – материнский воспалительный ответ - (MSIR - maternal systemic inflammatory response).

Необходим постоянный контроль за возможностью развития **кандидозного сепсиса**.

ПОЛОЖЕНИЕ 3. Определение.

Диагностика сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока основана на критериях, предложенных R. Bone в 1992 г., (The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine,1992) и руководствах SSC 2004,2008, 2012 г.г.

Синдром системной воспалительной реакции - это реакция на воздействие агрессивных факторов (травма, операция, инфект) Характеризуется двумя или более из следующих признаков:

- температура тела >38 С или $<36^{\circ}\text{C}$,
- ЧСС >90 /мин
- ЧД >20 /мин
- $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт.ст.
- лейкоциты крови $>12 \cdot 10^9$ или $< 4 \cdot 10^9$, или незрелых форм $>10\%$

Диагностические критерии сепсиса (SSC, 2012):

- **Инфекция подтвержденная или подозреваемая, и часть следующего:**

Общие параметры:

- Лихорадка (более 38,3 С)
- Гипотермия (ниже 36,0 С)

- ЧСС более 90 в мин., или более чем в два раза выше нормы для данного возраста
- Одышка
- Нарушения сознания или психики
- Существенный отёк или положительный баланс жидкости (более 20 мл/кг за 24 ч)
- Гипергликемия (глюкоза в плазме более 140 мг/дл или 7,7 ммоль/л) при отсутствии диабета

Показатели воспалительной реакции

- Лейкоцитоз более 12 000/л
- Лейкопения менее 4,000/л
- Нормальное количество лейкоцитов при незрелых формах более 10%
- С-реактивный белок в плазме более чем в два раза выше нормы
- Прокальцитонин в плазме более чем в два раза выше нормы

Показатели гемодинамики

- Артериальная гипотония (АДсист менее 90 мм рт.ст., САД менее 70 мм рт.ст., или АДсист снижается на 40 мм рт.ст. у взрослых или меньше в два раза возрастной нормы)

Показатели органной дисфункции

- Артериальная гипоксемия (PaO_2/FiO_2 менее 300)
- Острая олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/в час по крайней мере в течение 2 часов несмотря на адекватную инфузионную терапию)
- Увеличение креатинина более 0,5 мг/дл или 44,2 мкмоль/л
- Нарушения гемостаза (МНО более 1,5 или АПТВ более 60 с)
- Парез кишечника
- Тромбоцитопения (тромбоциты менее 100,000/л)
- Гипербилирубинемия (Общий билирубин более 4 мг/дл или 70 мкмоль/л)

Показатели перфузии тканей

- Гиперлактатемия (более 4,0 ммоль/л)
- Уменьшенное капиллярное наполнение или симптом «белого пятна»

Определение тяжелого сепсиса (SSC,2012):

- Вызванная сепсисом гипотония
- Увеличение лактата.
- Диурез менее 0,5 мл/кг/ч больше 2 ч при адекватной инфузии
- Острое повреждение легких с PaO_2/FiO_2 менее 250 в отсутствие пневмонии как источника инфекции
- Острое повреждение легких с PaO_2/FiO_2 менее 200 в присутствии пневмонии как источника инфекции
- Креатинин более 2.0 мг/дл (176,8 - мкмоль/л)
- Билирубин более 2 мг/дл (34,2 - мкмоль/л)
- Количество тромбоцитов менее <100 000 в мкл
- Коагулопатия (МНО более 1,5)

Сепсис-индуцированная гипотония - снижение систолического ДА менее 90 мм рт.ст. у "нормотоников" или на 40 мм рт.ст. и более от "рабочего" АД у лиц с артериальной гипертензией при условии отсутствия других причин. Гипотония устраняется в короткий срок с помощью инфузии

Септический шок - тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, артериальной гипотонией.

- АДсист <90 мм рт.ст.
- САД <65 мм рт.ст.
- Артериальная гипотония сохраняется после введения инфузионных растворов - 20-40 мл/кг.
- Требуется применения вазопрессоров и инотропной поддержки

Рефрактерный септический шок - сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение вазопрессоров и

инотропных препаратов.

ВАЖНО! В настоящее время критерии диагностики сепсиса пересмотрены и в основу положены признаки полиорганной недостаточности вне зависимости от наличия или отсутствия признаков системной воспалительной реакции. Обязательными критериями сепсиса и тяжелого сепсиса являются: очаг инфекции и признаки полиорганной недостаточности.

Сепсис в настоящее время определяется как «угрожающая жизни органная дисфункция из-за дисрегуляции ответа хозяина на инфекцию». Ключевым элементом сепсис-индуцированной дисфункции органов является острое изменение в шкале SOFA - более 2 баллов вследствие инфекции, что отражает общую смертность примерно на 10%.

В свете этого, нынешнее определение «тяжелого сепсиса» становится устаревшим.

Простая прикроватная шкала (qSOFA - ускоренная SOFA), которая включает в себя гипотонию (систолическое АД ≤ 100 mmHg), изменения психического состояния и тахипноэ (частота дыхания > 22 / мин): наличие по крайней мере двух из этих критериев сильно предсказывает вероятность неблагоприятного исхода. Эта шкала предназначена для ранней диагностики сепсиса до поступления пациентки в ОРИТ (приемный покой, профильные отделения). В ОРИТ используется стандартная шкала SOFA.

Септический шок в настоящее время определяется как «частичный случай сепсиса, где в основе лежат глубокие циркуляторные и клеточные/метаболические нарушения, что существенно увеличивает смертность»

Клинические критерии включают:

1. Необходимость поддержки вазопрессорами для получения АДср ≥ 65 мм рт.ст.

2. Увеличение концентрации лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию.

Это новое определение в основном сосредоточено на важности того, как отличить септический шок от других форм циркуляторного шока и подчеркивают пагубное влияния сепсис-индуцированных аномалий клеточного метаболизма



Рис. 1 Предлагаемый алгоритм диагностики сепсиса - «Сепсис 3».

ПОЛОЖЕНИЕ 4. Биомаркеры

В качестве дополнительных критериев постановки диагноза должны использоваться С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. Эти

биомаркеры имеют относительную диагностическую ценность в отношении генерализации бактериальной инфекции, но указывают на наличие критического состояния. Нормализация уровня прокальцитонина может служить одним из критериев отмены антибактериальной терапии.

Оценка тяжести полиорганной недостаточности

Диагностика и оценка степени тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе и септическом шоке может проводиться по шкале SOFA (уровень 1B) (табл. 5).

Таблица 5

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, х 10 ³ /мм ³	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20	20-30	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая Гипотензия	АДср более 70 мм рт.ст.	АДср. менее 70 мм рт. ст.	Допамин менее 5, или добутамин (любая доза)	Допамин 5-15, или адреналин < 0,1, или норадреналин <0,1	Допамин >15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки Креатинин, мг/дл, ммоль/л	Менее 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	Более 4,9 (440)
Диурез				<500 мл/сут	<200 мл/сут

Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) – быстрая SOFA

для использования вне палаты интенсивной терапии

1. Дыхание более 22 в мин
2. Шкала Глазго менее 13 баллов
3. Систolicеское АД менее 100 мм рт.ст.

ПОЛОЖЕНИЕ 6. Основные принципы лечения

При лечении тяжелого сепсиса и септического шока должен использоваться принцип *«ранней целенаправленной терапии»*, определяющей цели терапии, которые должны быть достигнуты за определенный промежуток времени. Интенсивная терапия должна начинаться до поступления пациентки в палату интенсивной терапии.

Ранняя целенаправленная терапия включает:

- Санация очага инфекции
- Стабилизация гемодинамики (инфузия, вазопрессоры и инотропные препараты).
- Антибактериальная терапия
- Адьювантная терапия

ПОЛОЖЕНИЕ 7. Санация очага инфекции должна быть проведена в первые 6-12 ч после диагностики сепсиса и септического шока.

Необходимо как можно раньше (оптимально в первые 6-12 ч) решить главный вопрос в лечении сепсиса и септического шока: своевременная и адекватная санация очага инфекции, независимо от того связан ли он с маткой или нет. При этом вопрос о необходимости удаления матки должен стоять постоянно, поскольку велика вероятность и вторичного инфицирования и существуют объективные трудности: ни бимануальное исследование, ни данные УЗИ матки часто не дают необходимой информации. Именно анестезиолог-реаниматолог должен в данной ситуации оценить системные проявления инфекционного процесса, признаки полиорганной недостаточности.

При решении вопроса об удалении матки необходимо учитывать, что признаков «классического» эндометрита может и не быть. Очень часто в клинической картине преобладают системные проявления, в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности и это служит причиной задержки с санацией очага инфекции, как основного лечебного мероприятия, определяющего выживаемость пациентки.

Когда необходимо решить вопрос об удалении матки:

- Помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния и нарастание симптомов ПОН.
- При несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии («необъясненные» симптомы).
- Появление и прогрессирование признаков полиорганной недостаточности (снижение АД, олигурия, ОПЛ/ОРДС, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения) и их прогрессирование.
 - Диагностированный хориоамнионит
 - Нарастание воспалительной реакции на фоне интенсивной терапии - неэффективность консервативной терапии.
 - Рост уровня биомаркеров (уровень прокальцитонина может повышаться и при других критических состояниях, что не уменьшает его диагностической ценности в принципе).
 - Антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации.

Когда необходимо решить вопрос о сохранении матки:

- Верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.) – это может служить показанием для родоразрешения, но не для удаления матки.

- Не прогрессирует полиорганная недостаточность – системные проявления септического процесса.

- Нет клиники септического шока (но и наличие септического шока - показание для родоразрешения, а при верифицированном и санированном очаге инфекции другой локализации - не показание для удаления матки).

- Не прогрессирует воспалительная реакция - эффективная консервативная терапия.

- Не увеличен прокальцитониновый тест.

- Живой плод.

ПОЛОЖЕНИЕ 8. Инфузионная терапия

В течение первого часа от постановки диагноза тяжелый сепсис и септический шок обеспечивается венозный доступ, контроль диуреза, лабораторный контроль и берутся пробы на бактериологическое исследование. Начинается внутривенная инфузия кристаллоидов (табл. 2) в объеме до 30 мл/кг (при отсутствии эффекта применяются растворы альбумина). Ограничение объема инфузии требуется, когда ЦВД увеличивается без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС), а также при поражении легких (пневмония, ОРДС). Препараты гидроксиэтилкрахмала при сепсисе и септическом шоке противопоказаны..

Таблица 2

Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии*

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмоля- -рность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	-	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	-	298
NaCl 0,9%	154	-	-	-	154	-	308

Рингер,	147	4	6		155	-	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	-	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1.65	1,25	110	ацетат 3.674	291
Плазма-Лит 148	140	5	-	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Примечание: * - При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды

ПОЛОЖЕНИЕ 9. Антибактериальная терапия

В течение первого часа от постановки диагноза тяжелый сепсис и септический шок вводятся антибактериальные препараты широкого спектра действия - эмпирическая терапия (один или комбинация двух препаратов). Оптимально использовать оригинальный препарат. Выбор препарата зависит от спектра действия и предполагаемого очага инфекции. Каждый час задержки адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациенток, а через 36 ч начатая антибактериальная терапия практически не влияет на выживаемость.

Необходимо учитывать безопасность антибактериальных препаратов во время беременности (табл. 3), но в первом триместре беременности и после родоразрешения при критическом состоянии тактика антибактериальной терапии определяется особенностями инфекционного процесса.

Таблица 3

Применение антибактериальных средств во время беременности

Противопоказаны	Применяются с осторожностью	Применение безопасно
Доксициклин	Аминогликозиды	Карбапенемы
Ко-тримоксазол ¹	Амфотерицин Б	Макролиды
Метронидазол ²	Ванкомицин	Пенициллины
Сульфаниламиды ¹	Кетоконазол	Цефалоспорины

Тетрациклин	Клиндамицин	
Фторхинолоны	Линкомицин	
Хлорамфеникол	Миконазол	
	Нитрофураны	
	Рифампицин	
	Тейкопланин	
	Триметоприм	
	Флуконазол	

Эмпирическая антибактериальная терапия не должна проводиться более 3-5 суток, далее необходимо ориентироваться на чувствительность микроорганизмов к препаратам. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводится ежедневно.

ПОЛОЖЕНИЕ 10. *В течение первых 3-х часов* необходимо получить данные об уровне лактата для оценки тяжести шока, оценить эффективность коррекции нарушений гемодинамики вводимыми плазмозаменителями в объеме 30 мл/кг при артериальной гипотонии и уровне лактата более 4 ммоль/л, начать эмпирическую антибактериальную терапию.

ПОЛОЖЕНИЕ 11. Вазопрессоры и инотропные препараты

При отсутствии эффекта от инфузионной терапии 30 мл/кг необходимо подключить вазопрессоры для целевого значения среднего артериального давления более 65 мм рт.ст.: препарат первой очереди – норадреналин, который применяется один или в комбинации с адреналином или вазопрессином. Инфузия вазопрессоров начинается с минимальной дозы. Допмин и мезатон не должны использоваться как препараты первой линии для коррекции гемодинамики при септическом шоке.

В ситуации, когда после проведения инфузионной терапии 30 мл/кг и введения вазопрессоров и инотропных препаратов не происходит стабилизации

гемодинамики подключаются кортикостероиды: только водорастворимый гидрокортизон в/в и только у взрослых в дозе не более 200 мг/сутки (уровень 1А). После болюсного введения 50 мг препарат вводится в виде постоянной внутривенной инфузии для предотвращения колебаний уровня глюкозы. Кортикостероиды должны быть отменены как только прекращается ведение вазопрессоров. Кортикостероиды не должны применяться при отсутствии клиники шока.

ПОЛОЖЕНИЕ 12. При снижении сердечного индекса менее 2,5 л/мин/м² к терапии подключаются инотропные препараты (добутамин, левосимендан).

ПОЛОЖЕНИЕ 13. Цели, достигаемые оптимально в первые 6 ч.

– *К 6 часам после постановки диагноза* необходимо санировать очаг инфекции и достичь необходимых параметров гемодинамики, транспорта кислорода и диуреза:

- ЦВД: 8-12 мм рт.ст. – за счет инфузионной терапии.
- САД: ≥ 65 мм рт.ст. – инфузионная терапия+ вазопрессоры.
- Диурез $\geq 0,5$ мл/кг/ч
- Насыщение кислорода в центральной вене ($S_{cv}O_2$) (верхняя полая вена) $\geq 70\%$ или в смешанной венозной крови (S_vO_2) $\geq 65\%$
- Если при восстановлении ЦВД $SCVO_2$ и SvO_2 не увеличивается, то показано переливание эритроцитов или инфузия добутамина -максимум 20 мкг/кг⁻¹/мин⁻¹(уровень 2С)

ПОЛОЖЕНИЕ 14. Дальнейшая поддерживающая терапия.

Дальнейшая поддерживающая терапия должна проводиться в поливалентном отделении интенсивной терапии, которое имеет возможность протезировать не только функцию легких, но и почек (раннее начало почечной заместительной терапии)

Дальнейшее лечение (6 ч и далее)

Компоненты крови

- Поддерживается уровень гемоглобина 70-90 г/л (уровень 1B).
- Свежезамороженная плазма в дозе не менее 15 мл/кг используется при наличии кровотечения и при инвазивных процедурах на фоне коагулопатии.
- Свежезамороженная плазма не должна использоваться только для коррекции лабораторных изменений при отсутствии кровотечения или инвазивных процедур (уровень 2A).
- Поддерживается количество тромбоцитов выше 50 000 в мкл.
- Несмотря на отсутствие точных рекомендаций в протоколах SSC 2012 г. по применению препаратов физиологических антикоагулянтов при тяжелом сепсисе и септическом шоке мы рекомендуем при возможности определение уровня антитромбина III в плазме крови и его коррекцию концентратом антитромбина III при снижении уровня менее 60%. Это положение относится и к другим физиологическим антикоагулянтам (протеин С, тромбомодулин).

Поддерживающая терапия

- **Искусственная вентиляция легких** (инвазивная, неинвазивная) при остром повреждении легких/остром респираторном дистресс-синдроме (ALI/ARDS).

Критерии начала респираторной поддержки при тяжелом сепсисе

Абсолютные:

1. Отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания
2. Нарушение проходимости верхних дыхательных путей
3. Снижение респираторного индекса менее 200 мм рт.ст.
4. Септический шок
5. Нарушения гемодинамики (жизнеопасные нарушения ритма, стойкая тахикардия более 120 в мин, гипотензия)

Относительные (комбинация 2 и более факторов является показанием к началу респираторной поддержки)

1. Снижение респираторного индекса менее 300 мм рт.ст. при комбинации с другими критериями
2. Развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением ФВД
3. Гиперкапния или гипокапния (раСО₂ менее 25 мм.рт.ст.)
4. Тахипноэ более 40 в мин (или 24 при обострении хронического обструктивного заболеваниях легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции
5. Снижение ЖЕЛ менее 10 мл/кг массы тела
6. Снижение податливости менее 60 мл/см вод.ст.
7. Увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод.ст./л/с.
8. Усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц

Терапия выбора:

1. Применение дыхательного объема менее 10 мл/кг массы тела (рекомендуется 6 мл/кг).
2. Оптимальное ПДКВ (выше 10 см вод.ст.)
3. Предпочтительно применение вспомогательных режимов респираторной поддержки.
4. Применение маневров открытия альвеол.
5. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-4 применение вентиляции в положении лежа на животе

Терапия резерва:

6. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-5 применение инверсного соотношения вдоха к выдоху.
7. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-6 ингаляционное введение NO в дозе 5 ppm

8. При снижении респираторного индекса менее 70 мм рт.ст. и отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-6 применение экстракорпоральной мембранной оксигенации

При отсутствии противопоказаний, больные на ИВЛ должны находиться в полусидячем положении (до 45°) для снижения риска вентилятор-зависимой пневмонии

Гиперкапния (или пермиссивная гиперкапния) у больных СОПЛ вполне допустима, если это необходимо для снижения плато давления и ДО.

Принципы безопасной ИВЛ

1. Пиковое давление в дыхательных путях – не более 35 смН₂O;
2. Дыхательный объём – не более 6-8 мл/кг массы тела;
3. Частота дыхания и минутный объём вентиляции – минимально необходимые, для поддержания PaCO₂ на уровне 30-40 мм рт. ст.;
4. Скорость пикового инспираторного потока – в диапазоне от 30-40 до 70-80 л/мин;
5. Профиль инспираторного потока – нисходящий (рампообразный);
6. Фракция кислорода в дыхательной смеси – минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода к тканям;
7. Выбор РЕЕР – в соответствии с концепцией "оптимального РЕЕР", при котором транспорт кислорода к тканям максимальный;
8. Выбор ауто-РЕЕР – избегать появления высокого ауто-РЕЕР - не более 50% от величины общего РЕЕР;
9. Продолжительность инспираторной паузы (ИП) – не более 30% от продолжительности времени вдоха;
10. Отношение вдох/выдох – не инвертировать отношение вдох/выдох более 1,5:1;

11. Синхронизация больного с респиратором – использование седативной терапии и при необходимости непродолжительной миоплегии, а не гипервентиляции.

Седативная терапия, аналгезия, и нервно-мышечная блокада

- При проведении седации необходимо придерживаться протокола. В протокол должны быть включены такие критерии, как глубина седации, оцениваемая на основании стандартных шкал.

- Режим проведения седации может быть основан либо на болюсном введении препаратов, или на их постоянной инфузии с ежедневным прерыванием седации в дневное время (или переводом больного в менее седатированное состояние).

- Применения мышечных релаксантов при сепсисе необходимо по возможности избегать. Если необходимость в их применении все же есть, то необходим мониторинг глубины блока (TOF).

- **Контроль глюкозы** (внутривенный инсулин) – менее 8,3 ммоль/л (150 мг/дл)

- **Почечная заместительная терапия** рекомендована при наличии почечной недостаточности, а постоянная гемофильтрация показана для регулирования водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов. Стадии нарушения функции почек определяются по классификации RIFLE (табл. 4) или AKIN (табл.5). Стадия «F» по классификации RIFLE или стадия III по классификации AKIN являются показанием для начала почечной заместительной терапии.

Таблица 4.

Критерии острой почечной недостаточности - RIFLE

Класс	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
R	Увеличение креатинина в 1,5 раза, либо снижение КФ >25%	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
I	Увеличение креатинина в 2 раза, либо	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч

	снижение КФ >50%	за 12 ч
F	Увеличение креатинина в 3 раза, либо снижение КФ >75%	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч
L	Потеря почечной функции более 4 нед	
E	Терминальная почечная недостаточность	

Таблица 5

Стадии острой почечной недостаточности (The Acute Kidney Injury Network (AKIN), 2005)

Стадии	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
1	Увеличение креатинина >0,3 мг/дл (26,4 ммоль/л), или в 1,5-2 раза от нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
2	Увеличение креатинина в 2-3 раза от нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12 ч
3	Увеличение креатинина в 3 раза, или > 4,0 мг/дл (354 ммоль/л) либо острое увеличение на 0,5 мг/дл (44 ммоль/л)	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч

- Профилактика тромбоза глубоких вен (низкая доза нефракционированного гепарина, профилактические дозы низкомолекулярного гепарина, нефармакологические методы)

- Нутритивная поддержка.

- Профилактика «стресс-язв» ЖКТ (ингибиторы протонной помпы)

- Селективная деконтаминация ЖКТ (нет никакой положительной или отрицательной рекомендации)

- Бикарбонат - введение не рекомендовано при лактат-ацидозе и $\text{pH} \geq 7,15$

Рекомендованная литература

1. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т./под. ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова.-М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009- Т. I - 960 с., Т II – 784 с.

2. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико–диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство.– М.:Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН,2004.–130 с.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. Доп. И перер.- М.:ООО»Медицинское информационное агенство», 2011.–352 с.
4. Al-Ostad G, Kezouh A, Spence AR, Abenhaim HA. Incidence and risk factors of sepsis mortality in labor, delivery and after birth: population-based study in the USA. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Aug;41(8):1201-6.
5. Arulkumaran N, Singer M. Puerperal sepsis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013 Dec;27(6):893-902.
6. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. //Chest.- 1992;101 P.1644–1655
7. Buddeberg BS, Aveling W. Puerperal sepsis in the 21st century: progress, new challenges and the situation worldwide. *Postgrad Med J.* 2015 Oct;91(1080):572-8.
8. Castro E.O., Figueiredo M.R., Bortolotto L., Zugaib M. Sepsis and septic shock during pregnancy: clinical management// *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*- 2008- Dec;30(12): -P. 631-8.
9. Cordioli RL, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013 Oct-Dec;25(4):334-44.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165-228.
11. Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol.* 2015 May;125(5):1042-8.
12. Knowles SJ, O'Sullivan NP, Meenan AM, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. *BJOG.* 2015 Apr;122(5):663-71.
13. Lapinsky SE. Obstetric infections. *Crit Care Clin.* 2013 Jul;29(3):509-20.
14. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):701-6.
15. Morgan J, Roberts S. Maternal sepsis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013 Mar;40(1):69-87.
16. Munnur U, Bandi V, Guntupalli KK. Management principles of the critically ill obstetric patient. *Clin Chest Med.* 2011 Mar;32(1):53-60
17. Namendys-Silva SA, Hernández-Garay M. Treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill patients. *Heart Lung.* 2012 Jul;41(4):408-9.
18. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Aug.
19. Neligan PJ, Laffey JG. Clinical review: Special populations--critical illness and pregnancy. *Crit Care.* 2011 Aug 12;15(4):227.
20. Netto CM, Whitten M, Shetty N. Postpartum sepsis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015 Aug;76(8):C118-21.
21. Ortiz Leyba C, Montejo González JC, Vaquerizo Alonso C; Metabolism and Nutrition

- Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: septic patient. *Nutr Hosp.* 2011 Nov;26 Suppl 2:67-71.
22. Pacheco LD, Saade GR, Hankins GD. Severe sepsis during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2014 Dec;57(4):827-34.
 23. Puskarich MA. Emergency management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2012 Aug;18(4):295-300.
 24. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, Brown S, AbouDagher G, Cannon C, Coba V. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Jun;78(6):712-24.
 25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Bacterial Sepsis in Pregnancy/ Green-top Guideline No. 64a April 2012
 26. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Jun;2(6):e323-33.
 27. Sriskandan S. Severe peripartum sepsis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2011 Dec;41(4):339-46.
 28. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG, van der Horst IC, Keus F. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015 Jul;41(7):1220-34.
 29. Yuki K, Murakami N. Sepsis pathophysiology and anesthetic consideration. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2015;15(1):57-69.

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПО КОНТРОЛЮ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
(НП «НАСКИ»)

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИИ «ОБЩЕСТВО
ВРАЧЕЙ И МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР «СЕПСИС ФОРУМ»

17. ПРОФИЛАКТИКА
КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ
ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА И УХОД ЗА
ЦЕНТРАЛЬНЫМ ВЕНОЗНЫМ КАТЕТЕРОМ
(ЦВК)

Федеральные клинические рекомендации

Согласованы Профильной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по эпидемиологии 20 ноября 2014 г., протокол № 4.

Утверждены на общем собрании членов Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ»), 19 ноября 2014 г., протокол № 6, период проведения Всероссийской научно-практической конференции специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, с международным участием, г. Москва, 19-21 ноября 2014 года.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов и необходимости его раскрытия в материале.

В федеральных клинических (методических) рекомендациях изложены принципы профилактики катетер-ассоциированных инфекций кровотока и правила постановки и ухода за ЦВК. Предназначены для всех медицинских работников, вне зависимости от профиля и места оказания медицинской помощи, а также для студентов, аспирантов и преподавателей медицинских ВУЗов и системы последипломного медицинского образования.

Рабочая группа:

Биккулова Д.Ш. – д.м.н., анестезиолог-реаниматолог, главный научный сотрудник отдела оптимизации хирургических методов лечения в гематологии/онкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва;

Заболотский Д.В. – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург;

Ершова О.Н. – заместитель главного врача по эпидемиологической работе ФГБУ «НИИ НХ» Минздрава России, д.м.н., профессор кафедры гигиены, эпидемиологии и экологии человека института повышения квалификации ФМБА России, Москва;

Кулабухов В.В. – к.м.н., доцент, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва;

Брико Н.И. – академик РАН, д.м.н., проф., заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва.

Экспертный совет:

Брусина Е.Б. – д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, главный внештатный специалист эпидемиолог Минздрава в Кемеровской области (Кемерово);

Зуева Л.П. – д.м.н., проф., зав. кафедрой ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург);

Ковалишена О.В. – д.м.н., проф. кафедры эпидемиологии ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, исполнительный директор НП «НАСКИ» (Нижний Новгород);

Стасенко В.Л. – д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии ГБОУ ВПО ОГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист эпидемиолог Минздрава Омской области (Омск);

Фельдблюм И.В. – д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (Пермь);

Шкарин В.В. – член-корр. РАН, д.м.н., проф., президент и зав. кафедрой эпидемиологии ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России (Нижний Новгород).

1. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) –

группа инфекционных заболеваний, развивающихся у человека в результате использования сосудистого катетера для введения лекарственных средств, забора проб крови или иных процедур при оказании медицинской помощи. КАИК являются составной частью инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Эффективное лечение пациентов на современном этапе неразрывно связано с необходимостью катетеризации сосудов для введения лекарственных средств и проведения инвазивного мониторинга состояния больного. Примерно у 15% пациентов после постановки центрального венозного катетера (ЦВК) развиваются механические, инфекционные или тромботические осложнения, требующие его удаления [McGee D, Gould M. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348: 1123–33].

Количество КАИК варьирует в различных по структуре и профилю отделениях и стационарах и составляет по данным различных исследований от 2,9 случаев на 1000 дней катетеризации в специализированных отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и до 7,7 случаев у пациентов ОРИТ общего профиля [Munoz P, Bouza E, San Juan R et al. Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study). *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 843–5].

Риск возникновения КАИК частично определяется типом используемого материала и длительностью применения (при сроках катетеризации до 7 дней развитие инфекции наблюдается у 5% больных, более 1 месяца – у 36% больных) Связь сепсиса с инфицированным катетером составляет от 20 до 55% [Warren D, Zack J, Elward A et al. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1329–35]. Частота инфекций,

связанных с сосудистыми катетерами, установленная в результате мультицентрового исследования, включающего взрослые и детские отделения интенсивной терапии, была в несколько раз выше в развивающихся странах (6.9-8.9 на 1000 дней катетеризации) по сравнению с показателями в США (1.5 на 1000 дней). [Пособие ВОЗ по гигиене рук, 2013].

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70126/21/WHO_IER_PSP_2009.07_rus.pdf?ua=1

Частота инфекционных осложнений, связанных с наличием сосудистого катетера, зависит:

- от эффективной профилактики перекрестного инфицирования пациентов друг от друга путем гигиены рук и дезинфекции поверхностей в близком окружении пациента;
- от профилактики эндогенного инфицирования катетера и раны входного отверстия катетера путем внедрения в работу современных материалов и технологий ухода за катетером, эффективность применения

которых следует оценивать в клинической практике, наблюдая за частотой, динамикой и этиологической структурой заболеваемости КАИК.

2. УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ И ГРАДАЦИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Все требования, предъявляемые настоящими методическими рекомендациями, основаны на результатах научных исследований и практического опыта, учитывают требования законодательства Российской Федерации и международной практики. В настоящем документе применяется следующая система ранжирования доказательств и базирующихся на них рекомендаций по степени их обоснованности:

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические , или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай- контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев
4	Мнение экспертов

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

Сила	Описание
А	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные, как 1 ++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований. Оцененных как 2++
Д	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

К мерам, снижающим частоту КАИК, относят:

- диагностику КАИК, основанную на стандартном определении случая;
- учет всех случаев КАИК по дате заболевания;
- клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости с использованием статистических методов для расчета частоты развития случаев КАИК, оценку динамики их возникновения и этиологической структуры;
- установление групп риска, факторов риска, времени риска возникновения КАИК;
- выработку согласованного перечня профилактических мероприятий, основанных на данных анализа;
- установление схем эмпирической антимикробной терапии КАИК, адаптированных к конкретным контингентам риска на основании этиологической структуры инфекций;
- систематическое информирование о результатах наблюдения за КАИК всех заинтересованных лиц, в том числе врачей, обеспечивающих оказание медицинской помощи пациентам, а также руководителей медицинской организации, принимающих решения в планировании и расходовании средств бюджета (А).

Для снижения частоты КАИК во многих странах разработаны национальные программы по контролю заболеваемости пациентов. В Российской Федерации базовые требования профилактики КАИК закреплены на законодательном уровне в СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность».

3. ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- При выборе внутривенного доступа, типа катетера и количества просветов в нем врач, устанавливающий ЦВК, учитывает характер внутривенной терапии, продолжительность эксплуатации катетера, риски осложнений, включая инфекционные, и иные индивидуальные особенности пациента.
- Врач объясняет пациенту (если это возможно) или его законному представителю, особенности процедуры, возможные осложнения и причины, по которым необходимо введение катетера. Получает информированное согласие.
- Врач, установивший ЦВК, оформляет медицинскую документацию. Запись должна включать показания к катетеризации; дату и время введения ЦВК, тип внутривенного устройства, его размер (G/Fr), длину катетера, анатомическую область, место доступа, антисептик, использованный для хирургической обработки операционного поля, наличие и характер осложнений или их отсутствие при катетеризации; Ф.И.О. врача, осуществившего постановку катетера и его подпись.
- В последующем в медицинскую документацию вносят данные о наблюдении за раной входного отверстия катетера и кожи вокруг него, информацию об удалении/замене катетера.
- Как только необходимость в катетере отпала, его следует незамедлительно удалить (В).

4. ГИГИЕНА РУК МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ (А)

- При постановке и работе с ЦВК используют антисептики для рук только на спиртовой основе, которые для достижения оптимальной антимикробной активности должны иметь в составе от 75% до 80% объемного содержания этанола, изопропанола, н-пропанола, как правило в сочетании этих продуктов.
- Необходимый уровень деконтаминации кожи рук может быть достигнут только при соблюдении следующих базовых условий:
 - коротко подстриженные ногти, отсутствие лака и искусственных ногтей;
 - отсутствие на руках украшений, часов;
 - отсутствие повреждений кожи рук, небольшие царапины и порезы должны быть заклеены водонепроницаемым пластырем;
 - отсутствие инфекционных поражений кожи рук;
 - нанесения достаточного количества антисептика, от 2-х до 4-х мл раствора (в соответствии с инструкцией к препарату),
 - выполнения техники обработки рук. Средство равномерно распределяют на коже рук со всех сторон до тех пор, пока спирт полностью не испарится, обращая особое внимание на кончики пальцев, большие пальцы, межпальцевые промежутки.
- Перед введением ЦВК врач проводит хирургическую обработку рук:
 - I этап – мытье рук мылом и водой в течение двух минут, а затем высушивание стерильной салфеткой;
 - II этап – обработка антисептиком кистей рук и запястий
- Важным условием эффективного обеззараживания рук является поддержание их во влажном состоянии в течение рекомендуемого времени обработки. Время обработки рук спиртосодержащим антисептиком определено в инструкции к препарату.
- При постановке ЦВК используют только стерильные перчатки, которые надевают на полностью сухие руки.
- При смене стерильной повязки используют стерильные перчатки, надевая их на этапе непосредственного ее наклеивания на обработанные антисептиком кожные покровы.

□ При работе с ЦВК допустимо использование чистых нестерильных перчаток.

□ Использование перчаток не отменяет требование проводить гигиеническую обработку рук.

□ При работе с ЦВК проводят гигиеническую обработку рук, включающую применение кожного антисептика на спиртовой основе, без предварительного мытья рук мылом и водой во всех случаях:

- перед каждым использованием катетера;
- после манипуляций с катетером;
- перед контактом с пациентом;
- после любого контакта с пациентом;
- после контакта с медицинским оборудованием и другими объектами, находящимися в непосредственной близости от пациента;
- после снятия перчаток.

5. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ (А)

□ Целью эпидемиологического наблюдения является выработка мероприятий по профилактике КАИК на основе анализа случаев заболеваний инфекциями кровотока. Для этого в каждом ОРИТ осуществляют:

- Учет случаев инфекций кровотока на основании стандартного определения случая;
- Оперативный и ретроспективный анализ КАИК, включающий анализ частоты, динамики и этиологии инфекций;
- Предоставление аналитического отчета лечащим врачам ОРИТ, заведующему отделением, администрации учреждения.

□ Постоянное наблюдение за всеми пациентами является наиболее информативным для ОРИТ, однако его проведение связано с большими трудозатратами.

□ Если ресурсы ограничены, то проводят целенаправленное эпидемиологическое наблюдение (ЭН), для которого в ОРИТ создают программу ЭН.

□ При сборе информации необходимо обеспечить соблюдение требований о защите персональных данных, идентифицирующих конкретных пациентов или медицинских работников.

□ Решение о внедрении в практику работы ОРИТ новых расходных материалов или процедур, связанных с использованием внутрисосудистого устройства, принимают на основании данных анализа заболеваемости КАИК.

□ Результаты анализа не должны являться основанием для наказаний медицинских работников ОРИТ. Их следует использовать только для обсуждения и совершенствования мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам.

6. СТАНДАРТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЯ ПЕРВИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ КРОВотоКА

[Асланов Б.И., Зуева Л.П., Любимова А.В., Колосовская Е.Н., Долгий А.А., Осьмирко Т.В., 2014 год]

Стандартное эпидемиологическое определение случая

представляет собой набор стандартных критериев (комбинация клинических признаков и результатов лабораторных и других видов диагностических исследований) для решения вопроса о наличии или отсутствии у пациента определенного заболевания. Эпидемиологическое определение отличается от

клинического подхода к установлению диагноза заболевания и служит целям наблюдения и контроля инфекций и не является исчерпывающим основанием для принятия решений в конкретном клиническом случае.

Лабораторно подтвержденная инфекция кровотока

Лабораторно подтвержденная инфекция кровотока должна удовлетворять хотя бы одному из следующих критериев:

□ Критерий 1:

Обнаружение в одном или нескольких посевах крови патогенного или условно-патогенного микроорганизма. Микроорганизмы, выделенные из крови, не связаны с инфекцией иной локализации (В тех случаях, когда патогенный или условно-патогенный микроорганизм, выделяемый в посевах крови, является возбудителем сопутствующей нозокомиальной инфекции иной органно-системной локализации, инфекция кровотока классифицируется как вторичная инфекция кровотока. Исключением являются инфекции, связанные с применением устройств внутрисосудистого доступа, которые всегда классифицируются как первичные даже при наличии в области доступа местных признаков инфекции).

□ Критерий 2:

У пациента имеется по крайней мере один из следующих признаков или симптомов: лихорадка ($>37,5^{\circ}\text{C}$), озноб или гипотензия и хотя бы одно из перечисленных обстоятельств:

□ Обнаружение условно-патогенного микроорганизма из числа обычно наблюдаемых на поверхности кожного покрова в ДВУХ или более анализах крови, взятых в разные сроки. [Микроорганизмы, представляющие нормальную флору кожи (например, дифтероиды, *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp., коагулазонегативные стафилококки или микрококки)].

□ Обнаружение микроорганизма из числа обычно наблюдаемых на поверхности кожного покрова хотя бы в одном посевах крови, взятой у пациента с внутривенным катетером и назначение врачом по этому поводу антимикробной терапии

□ Положительный результат исследования крови на антиген микроорганизма и признаки и симптомы, а также результаты лабораторных исследований не связаны с инфекцией иной локализации.

Катетер-ассоциированная инфекция кровотока устанавливается при сочетании:

- первичная бактериемия или фунгемия у пациентов с сосудистым катетером
- системные клинические проявления инфекции (гипертермией более $38,6^{\circ}\text{C}$, ознобом и/или гипотензией),
- отсутствие других явных источников инфекции
- выделение с поверхности катетера количественным или полуколичественным методом того же микроорганизма, что и из крови,
- при получении пятикратной разницы количества микробных клеток в гемокультурах, взятых одновременно из ЦВК и периферической вены или при дифференциальном времени до положительного результата этих гемокультур (более 2 часов).

7. ТРЕБОВАНИЯ К ПОСТАНОВКЕ И УХОДУ

- При введении катетера медицинские работники выполняют максимальные

барьерные меры предосторожности: надевают шапочку, лицевую маску, стерильный халат и стерильные перчатки (В).

- Накрывают пациента полностью, от головы до ног, стерильной хирургической простыней с отверстием для операционного поля (В).

□ Чрескожное введение ЦВК проводят в помещении, где возможно выполнить правила асептики, например: в операционном или реанимационном зале, послеоперационной палате, кабинете рентген-васкулярной хирургии, с обеспечением мониторинга жизненно-важных систем (ЭКГ, пульсоксиметрия и т. д.).

□ Используют готовые наборы для катетеризации, выбирая катетеры с минимально достаточным количеством просветов, канюль и коннекторов (В).

□ Если пациент получает полное парентеральное питание, то один из просветов катетера следует использовать только для этой цели.

- Применение ЦВК, импрегнированных антимикробными средствами, не следует использовать рутинно для пациентов, которым катетер устанавливают на короткий срок.
- Центральный венозный доступ предпочтительно осуществлять под контролем ультразвука для снижения количества осложнений (С).
- Для своевременной диагностики механических повреждений следует выполнить рентген-контроль органов грудной клетки после введения ЦВК в вены брахео-цефального ствола.

8. ПОДГОТОВКА КОЖИ В ОБЛАСТИ ВВЕДЕНИЯ КАТЕТЕРА

- Волосы в области введения катетера следует удалить непосредственно перед введением катетера, используя специальные машинки – клиперы. Бритье волос бритвой не рекомендовано, поскольку приводит к повреждению кожи и более частому инфицированию раны входного отверстия катетера (В).
- Для обработки кожи рекомендуется использовать спиртосодержащие препараты на основе гуанидинов (хлоргексидин биглюконат) (В).
- При наличии противопоказаний к применению хлоргексидина (повышенная чувствительность кожи или аллергия, детский возраст до 2-х месяцев), используют 10% водный раствор повидон-йода.
- Стерильной салфеткой, обильно смоченной антисептиком протирают кожу от центра к периферии на площади диаметром около 30 см в течение 30 секунд. Обработку кожи повторяют три раза, для каждого раза используя новую стерильную салфетку (В).
- Введение катетера начинают после того, как антисептик самостоятельно полностью испарится с кожи и кожа станет сухой. Не вытирайте и не промокайте влажную кожу.
- Кожу, обработанную антисептиком можно пальпировать только в стерильных перчатках.

9. ФИКСАЦИЯ КАТЕТЕРА

- Зафиксировать катетер можно следующими способами:
 - лигатурой к коже,
 - специальным устройством для бесшовной фиксации.
- Катетер, который сместился наружу, не следует проталкивать внутрь. Необходимо установить: располагается ли он в сосудистом русле, если да – стабилизировать в этом положении, и только затем проводить дальнейшие манипуляции. В иных случаях катетер немедленно удалить.

10. ТИП ПОВЯЗКИ И ЧАСТОТА ЕЕ СМЕНЫ

- С целью обеспечения ежедневного контроля состояния раны, надежной фиксации ЦВК, минимизации механических повреждений кожи при смене повязки и защиты раны входного отверстия катетера от контаминации извне используют прозрачную полупроницаемую повязку (наклейку, остающуюся на коже несколько дней) (В).
- У пациентов с длительными сроками использования ЦВК, с целью предотвращения эндогенной контаминации катетера микроорганизмами, живущими на кожных покровах, следует использовать прозрачную адгезивную полупроницаемую повязку с хлоргексидина глюконатом (В).
- Специальные стерильные непрозрачные повязки можно использовать в исключительных случаях (например, в случае экстренной катетеризации центральной вены, и при недоступности прозрачных повязок/наклеек). Такая повязка должна быть заменена при первой возможности на прозрачную.
- Стерильные марлевые повязки не обладают барьерной функцией, и от их применения следует отказаться.
- Смену прозрачной полупроницаемой повязки/наклейки следует проводить согласно рекомендациям производителя.
- Стерильные непрозрачные повязки необходимо менять каждые 24 ч или чаще, как только они промокли, загрязнились, нарушилась их фиксация. Это позволяет контролировать состояние входного отверстия катетера и кожу вокруг неё ежедневно (С).
- Смена повязки производится в асептических условиях.
- Не следует применять антимикробные мази или кремы под повязку, фиксирующую катетер.

11. ОСМОТР СОСТОЯНИЯ РАНЫ ВХОДНОГО ОТВЕРСТИЯ КАТЕТЕРА И ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА

- Ежедневно лечащий врач проводит контроль состояния раны входного отверстия на наличие признаков локальной воспалительной реакции (покраснения, экссудата, болезненности, отечности), нарушения целостности швов, смещения катетера.
- При появлении местных и/или системных признаков воспаления катетер удаляют.
- При необходимости поддержания сосудистого доступа ЦВК переустанавливают в другой анатомической области. Не следует переустанавливать ЦВК по проводнику.
- Извлеченный катетер (дистальный конец) направляют на микробиологическое исследование вместе с пробами крови из периферических вен.

12. ПРОМЫВАНИЕ ЦВК

- Промывание ЦВК проводят для обеспечения и поддержания проходимости катетера, а также для разобщения несовместимых лекарственных препаратов.
- Для промывания используют стерильный 0,9% р-р натрия хлорида в количестве не менее двух объемов заполнения каналов катетера.
- При использовании гепаринового «замка», его количество не должен превышать одного объема заполнения каналов катетера.
- Предпочтительно использовать только однодозные флаконы с лекарственными средствами.
- Канюлю катетера перед введением лекарственных средств следует обработать спиртосодержащим антисептиком, используя флакон антисептика с пульверизатором или стерильную спиртосодержащую салфетку.
- Промывать катетер необходимо сразу же:
 - после введения ЦВК;
 - перед и после болюсного введения лекарственных препаратов;
 - по окончании инфузии;
 - до и после забора крови из катетера.

13. ЗАМЕНА «ПРИНАДЛЕЖНОСТЕЙ» ДЛЯ ИНФУЗИИ

- К понятию «принадлежности» относятся инфузионная система, соединительные, удлинительные линии, многоходовые краны, разветвители и порты.
- При замене внутрисосудистого катетера, необходимо заменить инфузионную систему, принадлежности и инфузионный раствор независимо от того, когда была начата инфузия лекарственного средства.
- Для минимизации механических повреждений необходимо убедиться, что все компоненты инфузионной системы являются совместимыми.
- Следует стремиться минимизировать число манипуляций с катетером (например, число прерывающихся инфузий).
- Необходимо заменить инфузионную систему и принадлежности сразу же после завершения инфузии лекарственных средств, но не позднее 24-х часов (С).
- Системы, используемые для вливания химиотерапевтических препаратов, необходимо заменять сразу же после завершения инфузии.

- Необходимо заменять системы, использованные для вливания пропофола, жировых эмульсий не позже, чем через 12 часов или в соответствии с рекомендациями производителя лекарственного средства.
- Компоненты крови следует переливать с помощью инфузионных систем, специально предназначенных для этой цели. Замена происходит по принципу «Одна доза – один донор – одна система».
- При длительной инфузии нельзя отсоединять систему от катетера, т. к. это повышает риск экзогенного инфицирования.
- Систему необходимо заменить сразу же при подозрении на контаминацию, а также, при нарушении ее целостности.
- Безыгольные соединения (порт) необходимо использовать в соответствии с рекомендациями производителя. Безыгольные компоненты необходимо менять с той же частотой, что и инфузионную систему.
- Доступ к канюле ЦВК возможен только с помощью одноразовых стерильных медицинских изделий.
- «Краники», которые не используются должны быть закрыты колпачками.
- Нельзя использовать пластыри для стыковки и/или скрепления участка соединения порта и инфузионной системы.

14. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЭКСПЛУАТАЦИИ КАТЕТЕРА И ЕГО ЗАМЕНА

- Не следует проводить плановую (рутинную) замену ЦВК.
- Ежедневно лечащий врач оценивает необходимость использования венозного доступа через ЦВК.
- Удаление ЦВК с его последующей заменой производят при наличии признаков инфицирования раны входного отверстия катетера и/или признаков системной воспалительной реакции без четкой связи с наличием локализованной инфекции.
- ЦВК, установленные в экстренных условиях следует заменять при первой же возможности.

Диагностика КАИК

- Для диагностики инфекции кровотока проводят посев крови.
- Положительный результат гемокультивирования устанавливает инфекционную этиологию заболевания пациента
- Посев крови необходимо проводить как можно раньше после появления клинических симптомов заболевания (лихорадка, гипотермия, озноб, тахикардия, низкое или повышенное артериальное давление, повышение частоты дыхания, тяжелые локальные инфекции).
- Если пациент уже получает антимикробную терапию, кровь для посева берут перед введением следующей дозы антибиотика.
- Забор крови на посев необходимо проводить из периферической вены.
- Посев крови осуществляют в 2–3 повторах в течение короткого промежутка времени (например, в течение часа) из различных анатомических участков тела.
- У взрослых пациентов, объем крови, рекомендуемый для отбора в один комплект флаконов для посева, составляет от 20 до 30 мл.
- Область венопункции обрабатывают спиртосодержащим антисептиком и дают ему высохнуть
- При взятии образца крови для посева следует поддерживать асептические условия на протяжении все процедуры забора крови. Как правило, забор осуществляют два медицинских работника
- Медицинские работники, осуществляющие забор крови, используют специальный халат, маску, шапочку, обрабатывают руки спиртосодержащим антисептиком и надевают стерильные перчатки.
- Забор крови через ЦВК не проводят, т.к. подобная практика может вызывать окклюзию катетера и способствовать колонизации канюли катетера.
- Забор крови из ЦВК может осуществляться в случае:
 - если нет другого венозного доступа;
 - для определения контаминации катетера, в дополнение к забору из периферической вены.
- Если назначены другие исследования крови пациента (клинические, биохимические и др.), пробирки следует заполнять после забора крови на посев.
- В случае контаминации микроорганизм как правило будет присутствовать только в одном флаконе для посева крови, в отличие от истинной инфекции кровотока, при котором рост будет получен в нескольких флаконах, взятых из различных анатомических областей.
- Контаминация крови при заборе может происходить из многих источников: кожа пациента, оборудование, руки медицинских работников, окружающая среда в близком окружении пациента.
- Если посев произведен в 2–3 повторах, но результаты через 24 часа культивирования крови остаются отрицательными, а у пациента продолжают признаки системной воспалительной реакции, следует осуществить еще 2–3 повтора забора крови на посев.

Посев кончика катетера

- Рутинные посеvy ЦВК, извлеченных при удалении, производить не рекомендуется.
- Посев внутривенного катетера проводят для подтверждения источника бактеремии, при условии его проведения одновременно с посевами периферической крови (оптимальная длина 5 см).
- Эпидемиолог ЛПУ в случае роста заболеваемости КАИК с целью эпидемиологической диагностики, может назначить сплошной микробиологический мониторинг ЦВК.
- Если в области выхода катетера имеются гнойные выделения, необходимо до обработки антисептиком данной области осуществить забор содержимого стерильным

тампоном.

Приложение 2

Порядок расчета показателей заболеваемости КАИК

- С целью обеспечения воспроизводимости результатов при проведении ЭН, возможности сравнения и сопоставления данных по различным отделениям и группам пациентов, важно использовать стандартное эпидемиологическое определение случая КАИК.
- Для расчета показателя заболеваемости КАИК необходимо иметь информацию об общем числе пациентов в отделении, общем количестве дней катетеризации центральных сосудов у всех пациентов за определенный период.
- Важно, начиная учет КАИК, привлечь к этой работе специалистов различного профиля – эпидемиолог, реаниматолог, клинический микробиолог и др., создав группу по инфекционному контролю, что существенным образом улучшает результаты наблюдения, делая их более надежными и корректными.

Расчет относительных показателей

- Относительные показатели выражают частоту возникновения случаев КАИК среди пациентов, имеющих риск ее возникновения.
- **Инцидентность** представляет собой количество впервые возникших случаев КАИК, в определенной группе пациентов (например, пациенты ОРИТ с ЦВК) за установленный период времени (месяц, квартал, год). Показатель инцидентности КАИК вычисляется путем деления количества впервые выявленных случаев КАИК за определенный период времени на количество пациентов в ОРИТ за этот же период в пересчете на 100 пациентов;
- **Плотность инцидентности** отражает частоту возникновения новых случаев заболевания, возникших за определенный период времени (период наблюдения), с учетом суммарного времени воздействия факторов риска и рассчитывается путем деления числа впервые выявленных случаев КАИК за определенный период времени на общее число катетеро-дней в отделении за этот же период в пересчете на 1000 катетеро-дней.

Показатель инцидентности на 100 пациентов:

$$N = \frac{\text{Число новых случаев КАИК в отчетный период времени}}{\text{Численность пациентов в тот же период} * } \times 100$$

□ это число пациентов, находившихся в отчетный период времени, например, выбывшие в течение месяца больные.

Показатель плотности инцидентности на 1000 катетеро-дней:

$$И = \frac{\text{Число новых случаев КАИК в отчетный период времени}}{\text{Число катетеро-дней всех пациентов с ЦВК в этот же период}} \times 1000$$

Приложение 3

Примерный протокол катетеризации центральной вены

Общие правила

Катетеризацию центральной вены осуществляют по строгим показаниям, при этом важно удалить катетер сразу как клиническая потребность в нем отпадет.

Постановку центрального катетера выполняет врач-реаниматолог, которому помогает ассистент – другой врач или медицинская сестра.

1. Подготовка к катетеризации – выполняет ассистент:

- 1.1. выполните гигиеническую обработку рук и приготовьте процедурную каталку со всем необходимым оборудованием и подвезите ее к месту пребывания больного.
- 1.2. расположите манипуляционный столик в непосредственной близости от врача, выполняющего процедуру катетеризации центральной вены

2. Подготовка больного – выполняет врач:

- 1.3. обработайте руки кожным антисептиком, наденьте чистые перчатки, осмотрите больного, определите необходимость его седации и выберите вену для катетеризации.
- 1.4. если необходимо дайте указания ассистенту ввести лекарственные средства и удалить волосы в области операционного поля.
- 1.5. уложите больного и выберите точку доступа к центральной вене. После осмотра и пальпации места пункции, снимите перчатки и обработайте руки кожным антисептиком.

3. Подготовка больного – выполняет ассистент:

- 1.6. Обработайте руки спиртосодержащим антисептиком, наденьте чистые перчатки, механически очистите кожные покровы больного стерильным тампоном, обильно смоченной в растворе спиртосодержащего антисептика.
- 1.7. если необходимо, введите лекарственные средства, назначенные врачом, и выполните удаление волос, используя клипер. Снимите перчатки и обработайте руки антисептиком. Наденьте чистые перчатки.
- 1.8. широко 2–3 раза обработайте операционное поле (от угла нижней челюсти до 3–4 межреберного промежутка на стороне пункции) используя спиртосодержащий антисептик. Важно хорошо подготовить шею, на случай смены доступа.
- 1.9. накройте пациента с головы до ног стерильной простыней с отверстием для операционного поля.

4. Пункция вены – осуществляет врач:

- 1.10. наденьте маску, шапочку, выполните хирургическую обработку рук,
- 1.11. наденьте стерильный халат и стерильные перчатки.
- 1.12. выполните анестезию кожи.
- 1.13. пропунктируйте вену и введите катетер по проводнику.
- 1.14. зафиксируйте катетер.
- 1.15. обработайте место пункции спиртосодержащим антисептиком, дайте ему испариться и наклейте стерильную повязку.
- 1.16. Снимите перчатки и обработайте руки спиртосодержащим антисептиком. Гигиеническая обработка рук после манипуляции обязательна!
- 1.17. Внесите запись в историю болезни.

5. Заключительный этап – выполняет ассистент

- 1.18. Соберите использованные изделия и материал в емкость для медицинских отходов, острые предметы, иглы и скальпель поместите в не прокальваемый контейнер желтого цвета.

- 1.19. Обработайте стол дезинфектантом для поверхностей.
- 1.20. Снимите перчатки и обработайте руки спиртосодержащим антисептиком.
Гигиеническая обработка рук после манипуляции обязательна!

Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИСМП – Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

КАИК – Катетер-ассоциированные инфекции кровотока
МО – Медицинская организация
ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии

РКИ – Рандомизированные контролируемые исследования
ЦВК – Центральный венозный катетер
ЭКГ – Электрокардиография
ЭН – Эпидемиологическое наблюдение

Нормативные ссылки

- ▢ Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
- ▢ Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» от 18 мая 2010 г.
- ▢ «Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 06.11.2011).

**МЕДИЦИНСКАЯ ЭВАКУАЦИЯ
БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ**

Клинические рекомендации. Протокол лечения

2015

Список сокращений

1. ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
2. ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)
3. ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
4. ЭКМО	Экстракорпоральная мембранная оксигенация
5. АД	Артериальное давление
6. ЧСС	Частота сердечных сокращений
7. ЭКГ	электрокардиограмма
8. ТЭЛА	Тромбоэмболия легочной артерии

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.
- Приказ Минздрава России от 20.06.2013 N 388н "Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи" (Зарегистрировано в Минюсте России 16.08.2013 N 29422)

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ,

Клинические рекомендации (протоколы лечения) разработаны:

Артымук Н.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Белокриницкая Т.Е. – профессор, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Братищев И.В. - врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории, руководитель выездного центра реанимации ГКБ имени С.П. Боткина ДЗ Правительства Москвы, доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины РМАПО Минздрава России, ученый секретарь Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов

Григорьев Е.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Евтушенко И.Д. - профессор, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зеленина Е.М. – к.м.н., заместитель начальника департамента охраны здоровья населения Кемеровской области

Кабакова Т.В. – главный специалист по акушерству и гинекологии Кемеровской области

Куликов А.В. - д.м.н. профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ г. Екатеринбург

Марочко Т.Ю. - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ

ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Переделкин Д.К. – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реанимации ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пороскун Г.Г. – главный областной специалист-эксперт по акушерству и гинекологии

Черняева В.И. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шифман Е.М. – д.м.н. профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Шукевич Л.Е. – к.м.н., главный областной специалист по анестезиологии-реаниматологии, заведующий отделением анестезиологии - реанимации ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница»

Введение

Высококачественная медицинская помощь пациенткам акушерского профиля в настоящее время требует организации медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц в учреждения родовспоможения III уровня – перинатальные центры и/или в многопрофильные ЛПУ для проведения комплексного лечения и интенсивной терапии. В соответствии с нормативными документами (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012г. № 572н) объемы медицинской эвакуации неуклонно растут и чрезвычайно важно обеспечить максимальную безопасность пациенток на всех этапах и вместе с тем обеспечить максимально высокий уровень медицинской помощи. Современные возможности проведения интенсивной терапии значительно сузили критерии нетранспортабельности и чрезвычайно важно соблюдать основные принципы медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц группы высокого риска.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ПОЛОЖЕНИЕ 1. Вопрос о медицинской эвакуации беременных женщин группы риска и родильниц решается на основании нормативных документов ("Порядке оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"" приказ № 572 н Минздрава России и приказах региональных органов здравоохранения о маршрутизации беременных женщин группы риска и родильниц). Перечень показаний для госпитализации беременных женщин и рожениц в акушерские отделения стационара III уровня:

- преждевременные роды, включая дородовое излитие околоплодных вод, при сроке беременности менее 32 недель, при отсутствии противопоказаний для транспортировки;
- предлежание плаценты, подтвержденное при УЗИ в сроке 34-36 недель;

- поперечное и косое положение плода;
- преэклампсия, эклампсия;
- холестаз, гепатоз беременных;
- кесарево сечение в анамнезе при наличии признаков несостоятельности рубца на матке;
 - рубец на матке после консервативной миомэктомии или перфорации матки при наличии признаков несостоятельности рубца;
 - беременность после реконструктивно-пластических операций на половых органах, разрывов промежности III-IV степени при предыдущих родах;
 - задержка внутриутробного роста плода II-III степени;
 - изоиммунизация при беременности;
 - наличие у плода врожденных аномалий (пороков развития), требующих хирургической коррекции;
 - метаболические заболевания плода (требующие лечения сразу после рождения);
 - водянка плода;
 - тяжелое много- и маловодие;
 - заболевания сердечно-сосудистой системы (ревматические и врожденные пороки сердца вне зависимости от степени недостаточности кровообращения, пролапс митрального клапана с гемодинамическими нарушениями, оперированные пороки сердца, аритмии, миокардиты, кардиомиопатии, хроническая артериальная гипертензия);
 - тромбозы, тромбоэмболии и тромбозы в анамнезе и при настоящей беременности;
 - заболевания органов дыхания, сопровождающиеся развитием легочной или сердечно-легочной недостаточности;
 - диффузные заболевания соединительной ткани, антифосфолипидный синдром;

- заболевания почек, сопровождающиеся почечной недостаточностью или артериальной гипертензией, аномалии развития мочевыводящих путей, беременность после нефрэктомии;
- заболевания печени (токсический гепатит, острые и хронические гепатиты, цирроз печени);
- эндокринные заболевания (сахарный диабет любой степени компенсации, заболевания щитовидной железы с клиническими признаками гипо- или гиперфункции, хроническая надпочечниковая недостаточность);
- заболевания органов зрения (миопия высокой степени с изменениями на глазном дне, отслойка сетчатки в анамнезе, глаукома);
- заболевания крови (гемолитическая и апластическая анемия, тяжелая железодефицитная анемия, гемобласты, тромбоцитопения, болезнь Виллебранда, врожденные дефекты свертывающей системы крови);
- заболевания нервной системы (эпилепсия, рассеянный склероз, нарушения мозгового кровообращения, состояния после перенесенных ишемических и геморрагических инсультов);
- миастения;
- злокачественные новообразования в анамнезе либо выявленные при настоящей беременности вне зависимости от локализации;
- сосудистые мальформации, аневризмы сосудов;
- перенесенные в анамнезе черепно-мозговые травмы, травмы позвоночника, таза;
- прочие состояния, угрожающие жизни беременной женщины, при отсутствии противопоказаний для транспортировки.

Перечень показаний для госпитализации беременных женщин и родильниц в гинекологическое отделение стационара III уровня:

- угрожающий выкидыш в сроки до 22 недель беременности (беременные женщины с индуцированной беременностью, беременностью после ЭКО, после оперативного лечения бесплодия, с привычным невынашиванием);
- угрожающий выкидыш до 22 недель беременности (беременные женщины с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями);
- беременные женщины с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями, имеющие медицинские показания для искусственного прерывания беременности (на основании приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 3 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»);
- осложненный инфицированный и септический аборт;
- осложненные формы послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний,
- послеродовые кровотечения,
- доброкачественные опухоли придатков матки;
- доброкачественные опухоли матки.

ПОЛОЖЕНИЕ 2. Медицинская эвакуация беременных женщин группы риска и родильниц осуществляется только санитарным медицинским транспортом (наземным или авиа) в зависимости от тяжести состояния пациентки и расстояния и в сопровождении медицинского персонала. Стандарт оснащения санитарного транспорта и выездной бригады должен соответствовать требованиям изложенным в "Порядке оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"" приказ № 572 н Минздрава России и "Порядке оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи" приказ № 388 н Минздрава России и ГОСТам РФ регламентирующих оснащение санитарного транспорта класса С. Независимо от уровня сертификации и степени владения навыками, сотрудники эвакуационной

бригады должны обладать общими знаниями и опытом лечения критических состояний. Кроме того, для работы с пациентками этой группы необходимы знания физиологии родов и родоразрешения, опыт применения лекарств во время беременности и родов, знакомство с кардиомониторингом плода и навык интерпретации его данных, компетентность в проведении реанимационного пособия новорожденным.

ПОЛОЖЕНИЕ 3. Критические состояния у пациенток акушерского профиля требуют обязательной медицинской эвакуации в родильный дом, перинатальный центр и многопрофильное ЛПУ, имеющие в своем составе отделения анестезиологии и реанимации. К основным состояниям и заболеваниям, требующим проведения мероприятий по реанимации и интенсивной терапии женщин в период беременности, родов и в послеродовой период, относятся:

- острые расстройства гемодинамики различной этиологии (острая сердечно-сосудистая недостаточность, гиповолемический шок, септический шок, кардиогенный шок, травматический шок);
- пре- и эклампсия;
- HELLP-синдром;
- острый жировой гепатоз беременных;
- ДВС-синдром;
- послеродовой сепсис;
- сепсис во время беременности любой этиологии;
- ятрогенные осложнения (осложнения анестезии, трансфузионные осложнения и так далее);
- пороки сердца с нарушением кровообращения I степени, легочной гипертензией или другими проявлениями декомпенсации;
- миокардиодистрофия, кардиомиопатия с нарушениями ритма или недостаточностью кровообращения;

- сахарный диабет с трудно корригируемым уровнем сахара в крови и склонностью к кетоацидозу;
- тяжелая анемия любого генеза;
- тромбоцитопения любого происхождения;
- острые нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияния в мозг;
- тяжелая форма эпилепсии;
- миастения;
- острые расстройства функций жизненно важных органов и систем (центральной нервной системы, паренхиматозных органов), острые нарушения обменных процессов.

Транспортабельность данной категории пациенток зависит от конкретной клинической ситуации, оценивается и осуществляется только врачом анестезиологом-реаниматологом. Начатая на месте интенсивная терапия продолжается во время транспортировки.

ПОЛОЖЕНИЕ 4. При определении нетранспортабельности пациентки акушерского профиля необходимо обеспечить адекватный уровень оказания помощи на месте (консультация смежных специалистов, оперативные вмешательства, протезирование жизненно важных функций организма (ИВЛ, диализ и т.д), лекарственное обеспечение).

К абсолютным противопоказаниям к медицинской эвакуации можно отнести:

- агональное состояние пациентки;
- несостоятельность хирургического гемостаза, продолжающееся кровотечение;
- отек головного мозга с прогрессированием дислокационного синдрома;
- прогрессирующая отслойка плаценты;
- рефрактерный шок любого генеза;

- рефрактерная к ИВЛ декомпенсированная дыхательная недостаточность при невозможности обеспечения ЭКМО;
- острые дислокационные синдромы в грудной клетке до возможности их разрешения;

ПОЛОЖЕНИЕ 5. При медицинской эвакуации ЛПУ, которое отправляет «от себя» и бригада, которая будет осуществлять транспортировку должны определить, к какой группе можно отнести пациентку и обеспечить максимальную безопасность (табл. 1).

Таблица 1

Группы пациенток и условия медицинской эвакуации

Группа пациенток	Причина межгоспитальной транспортировки	Мероприятия
Группа А	Регламентирующие документы	<p>Любой санитарный транспорт. Автомобили класса А и В.</p> <p>Не требуется предтранспортная подготовка, мониторинг жизненно важных функций организма и проведение лекарственной терапии.</p> <p>Достаточный уровень сопровождения – фельдшерская или врачебная общепрофильная выездная бригада скорой медицинской помощи.</p>
Группа Б	Регламентирующие документы Состояния и заболевания, требующим проведения мероприятий по реанимации и интенсивной терапии женщин в период беременности, родов и в послеродовой период (приказ МЗ РФ № 572н)	<p>Специализированная выездная бригада скорой медицинской помощи анестезиологии-реанимации. Автомобиль класса С.</p> <p>Требуется предтранспортная подготовка (в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ).</p> <p>Обязательный мониторинг: АД, ЧСС, пульсоксиметрия, ЧСС плода. При необходимости ЭКГ, капнометрия, температура тела, диурез.</p> <p>Должна быть возможность проведения ИВЛ и микроструйного введения препаратов,</p>

		инфузионной терапии, обезболивания и седации. Обязательное сопровождение: врач анестезиолог - реаниматолог, врач акушер-гинеколог.
Группа В	Развитие угрожающего жизни состояния (остановка сердца, аритмия, ТЭЛА, кровотечение, эклампсия, кома, травма и т.д.) в амбулаторных условиях или вне лечебного учреждения. Отказ от транспортировки в ЛПУ – только констатация смерти.	Любой санитарный транспорт. Главная цель – максимально быстрая доставка в ближайшее ЛПУ (хирургический стационар, роддом). При необходимости – проведение сердечно-легочной реанимации во время транспортировки. Родоразрешение может быть проведено в любом ЛПУ. Максимально быстрое консультирование из ЛПУ III уровня и обеспечение необходимого уровня медицинской помощи на месте. Уровень сопровождения – все медицинские работники. При необходимости дальнейшей перегоспитализации – как пациенток группы Б.

ПОЛОЖЕНИЕ 6. В процессе медицинской эвакуации необходима готовность к выявлению и устранению (коррекции) возможных осложнений. Во время транспортировки до 31% инцидентов классифицированы как значительные, до 79% требуют вмешательства персонала, предотвратимыми можно считать 52 - 91%. К таким осложнениям относятся:

- гемодинамическая нестабильность: гипотензия, гипертензия, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, асистолия (6-24%);
- респираторная нестабильность: прогрессирующая гипоксемия, бронхоспазм, пневмоторакс, непреднамеренная экстубация, бронхиальная интубация, десинхронизация с аппаратом ИВЛ (0-15%);
- неврологическая нестабильность: возбуждение, ажитация, прогрессирующие угнетение сознания и внутричерепной гипертензии;
- наведенная гипотермия;

- отказ медицинского оборудования (9-36%);
- "человеческий фактор".

Список литературы:

1. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий). Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012г. № 572н
2. Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 августа 2013 г. № 549н
3. Порядок оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 июня 2013 г. № 388н)
4. Anesthesia outside of the operating room/ R.D. Urman, W.L. Gross, B.K. Philip.-Oxford University press, inc.-2011-360 p
5. Blakeman TC, Branson RD. Inter- and intra-hospital transport of the critically ill. *Respir Care*. 2013 Jun;58(6):1008-23.
6. Booth A, Steel A, Klein J. Anaesthesia and pre-hospital emergency medicine. *Anaesthesia*. 2013 Jan;68 Suppl 1:40-8.
7. Cypress BS. Transfer out of intensive care: an evidence-based literature review. *Dimens Crit Care Nurs*. 2013 Sep-Oct;32(5):244-61
8. Droogh JM, Smit M, Absalom AR, Ligtenberg JJ, Zijlstra JG. Transferring the critically ill patient: are we there yet? *Crit Care*. 2015 Feb 20;19:62.
9. Fanara B, Manzon C, Barbot O, Desmettre T, Capellier G. Recommendations for the intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care* 2010;14(3):R87-R96
10. Guidelines Committee of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine and American Association of Critical-Care Nurses Transfer Guidelines Task Force. Guidelines for the transfer of critically ill patients. *Crit Care Med* 1993;21:931–7.
11. Intensive Care Society. Guidelines for the transport of the critically ill adult, 3rd edition. 2011. <http://www.ics.ac.uk>
12. Iwashyna TJ, Courey AJ. Guided transfer of critically ill patients: where patients are transferred can be an informed choice. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Dec;17(6):641-7.
13. Iwashyna TJ. The incomplete infrastructure for interhospital patient transfer. *Crit Care Med* 2012;40(8):2470-2478.
14. Papsion JNP, Russell KL, Taylor DM. Unexpected events during the intrahospital transport of critically ill patients. *Acad Emerg Med* 2007;14(6):574-755.
15. SIAARTI Study Group for Safety in Anesthesia and Intensive Care. Recommendations on the transport of critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*

- 2006;72(10):37-57.
16. Stevenson VW, Haas CF, Wahl WL. Intrahospital transport of the adult mechanically ventilated patient. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8(1):1-35.
 17. Uusaro A, Parviainen I, Takala J, et al. Safe long-distance interhospital ground transfer of critically ill patients with acute severe unstable respiratory and circulatory failure. *Intensive Care Med* 2002;28:1122–5.
 18. Warren J, Fromm RE, Orr RA, Rotello LC, Horst HM. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med* 2004;32(1):256-262



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)**

**ПЕРВЫЙ
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994

тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

02 ОКТ 2015

№ 15-4/10/2-5802

На № _____ от _____

Руководителям органов
управления здравоохранением
субъектов Российской Федерации

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений
науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при неотложных состояниях», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, главными врачами перинатальных центров и родильных домов (отделений), при организации медицинской помощи женщинам во время родов и в послеродовом периоде, а также для использования в учебном процессе.

Приложение: 11 л. в 1 экз.
Терехова Ю.Е.. 627-24-00*1544

И.Н. Каграманян

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист Минздрава России
по акушерству и гинекологии
академик РАН



УТВЕРЖДАЮ

Президент Российского
общества акушеров-
гинекологов
академик РАН



В.Н. Серов
2015 г.

**ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ ПРИ
НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ**

*Клинические рекомендации
(протокол лечения)*

2015

- Артымук Н.В.** заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Минздрава России, д.м.н., профессор
- Белокриницкая Т.Е.** - заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Братищев И.В.** - врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории, руководитель выездного центра реанимации ГКБ имени С.П. Боткина ДЗ Правительства Москвы, доцент кафедры анестезиологии и неотложной медицины РМАПО Минздрава России, ученый секретарь Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов
- Григорьев Е.В.** заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Евтушенко И.Д.** - заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Зеленина Е.М.** - заместитель начальника Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области, к.м.н.
- Кабакова Т.В.** - главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Кемеровской области
- Куликов А.В.** - профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, д.м.н.
- Марочко Т.Ю.** - доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России к.м.н.
- Переделкин Д.К.** - доцент кафедры анестезиологии и реанимации ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, к.м.н.
- Пороскун Г.Г.** - главный специалист-эксперт по акушерству и гинекологии Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области
- Филиппов О.С.** - заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии НПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор

Черняева В.И.	- доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н.
Шифман Е.М	- профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, д.м.н.
Шукевич Л.Е.	- главный специалист по анестезиологии-реаниматологии, заведующий отделением анестезиологии - реанимации ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» к.м.н.

Список сокращений

1. ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
2. ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)
3. ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
4. ЭКМО	Экстракорпоральная мембранная оксигенация
5. АД	Артериальное давление
6. ЧЭС	Частота сердечных сокращений
7. ЭКГ	Электрокардиограмма
8. ТЭЛА	Тромбоэмболия легочной артерии
9. ЭКО	Экстракорпоральное оплодотворение

Нормативные правовые акты, используемые для разработки клинических рекомендаций

- приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология»;

- приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»;

- приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 июня 2013г. № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи».

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), College National des Gynecologues et Obstetriciens Frangais, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Societd frangaise d'anesthesie et de reanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России».

Введение

Качественная медицинская помощь пациенткам акушерского профиля в настоящее время требует организации медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц в учреждения родовспоможения III группы - перинатальные центры и/или в многопрофильные ЛПУ для проведения комплексного лечения и интенсивной терапии.

В соответствии с нормативными правовыми актами объемы медицинской эвакуации неуклонно растут и чрезвычайно важно обеспечить максимальную безопасность пациенток на всех этапах и вместе с тем обеспечить максимально высокий уровень медицинской помощи.

Современные возможности проведения интенсивной терапии значительно сузили критерии нетранспортабельное™ и чрезвычайно важно соблюдать основные принципы медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц группы высокого риска.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ПОЛОЖЕНИЕ 1.

Вопрос медицинской эвакуации беременных женщин группы риска и родильниц регламентируется нормативными правовыми актами Минздрава России и органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения о маршрутизации беременных женщин группы риска и родильниц).

Перечень показаний для госпитализации беременных женщин и рожениц в акушерские отделения стационара III группы.

- преждевременные роды, включая дородовое излитие околоплодных вод, при сроке беременности менее 32 недель, при отсутствии противопоказаний для транспортировки;
- предлежание плаценты, подтвержденное при УЗИ в сроке 34-36 недель;
- поперечное и косое положение плода;
- преэклампсия, эклампсия;
- холестаза, гепатоз беременных;
- кесарево сечение в анамнезе при наличии признаков несостоятельности рубца на матке;
- рубец на матке после консервативной миомэктомии или перфорации матки при наличии признаков несостоятельности рубца;
- беременность после реконструктивно-пластических операций на половых органах, разрывов промежности III-IV степени при предыдущих родах;
- задержка внутриутробного роста плода II-III степени;
- изоиммунизация при беременности;
- наличие у плода врожденных аномалий (пороков развития), требующих хирургической коррекции;

- метаболические заболевания плода (требующие лечения сразу после рождения);
 - водянка плода;
 - тяжелое много- и маловодие;
 - заболевания сердечно-сосудистой системы (ревматические и врожденные пороки сердца вне зависимости от степени недостаточности кровообращения, пролапс митрального клапана с гемодинамическими нарушениями, оперированные пороки сердца, аритмии, миокардиты, кардиомиопатии, хроническая артериальная гипертензия);
 - тромбозы, тромбоэмболии и тромбозы вен в анамнезе и при настоящей беременности;
 - заболевания органов дыхания, сопровождающиеся развитием легочной или сердечно-легочной недостаточности;
 - диффузные заболевания соединительной ткани, антифосфолипидный синдром;
 - заболевания почек, сопровождающиеся почечной недостаточностью или артериальной гипертензией, аномалии развития мочевыводящих путей, беременность после нефрэктомии;
 - заболевания печени (токсический гепатит, острые и хронические гепатиты, цирроз печени);
 - эндокринные заболевания (сахарный диабет любой степени компенсации, заболевания щитовидной железы с клиническими признаками гипо- или гиперфункции, хроническая надпочечниковая недостаточность);
 - заболевания органов зрения (миопия высокой степени с изменениями на глазном дне, отслойка сетчатки в анамнезе, глаукома);
 - заболевания крови (гемолитическая и апластическая анемия, тяжелая железододефицитная анемия, гемобластозы, тромбоцитопения, болезнь Виллебранда, врожденные дефекты свертывающей системы крови);
 - заболевания нервной системы (эпилепсия, рассеянный склероз, нарушения мозгового кровообращения, состояния после перенесенных ишемических и геморрагических инсультов);
 - миастения;
 - злокачественные новообразования в анамнезе либо выявленные при настоящей беременности вне зависимости от локализации;
 - сосудистые мальформации, аневризмы сосудов;
 - перенесенные в анамнезе черепно-мозговые травмы, травмы позвоночника, таза;
- прочие состояния, угрожающие жизни беременной женщины, при отсутствии противопоказаний для транспортировки.

Перечень показаний для госпитализации беременных женщин и родильниц в гинекологическое отделение стационара III группы:

- угрожающий выкидыш в сроке до 22 недель беременности (беременные женщины с индуцированной беременностью, беременностью после ЭКО, после оперативного лечения бесплодия, с привычным невынашиванием) при наличии профилизованных палат (отделений по лечению угрозы прерывания беременности), в случае отсутствия указанных

палат (отделений) женщины госпитализируются в отделения патологии беременности акушерского стационара III группы);

- угрожающий выкидыш до 22 недель беременности (беременные женщины с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями) при наличии профилизованных палат (отделений по лечению угрозы прерывания беременности), в случае отсутствия палат (отделений, женщины госпитализируются в отделения патологии беременности акушерского стационара III группы);

- беременные женщины с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями, имеющие медицинские показания для искусственного прерывания беременности (на основании приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 3 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»);

- осложненный инфицированный и септический аборт;
- осложненные формы послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний,
- послеродовые кровотечения,
- доброкачественные опухоли придатков матки;
- доброкачественные опухоли матки.

ПОЛОЖЕНИЕ 2.

Медицинская эвакуация беременных женщин группы риска и родильниц осуществляется только санитарным медицинским транспортом (наземным или авиа) в зависимости от тяжести состояния пациентки и расстояния и в сопровождении медицинского персонала.

Стандарт оснащения санитарного транспорта и выездной бригады должен соответствовать ГОСТам, регламентирующим оснащение санитарного транспорта класса С, и требованиям, утвержденным приказами Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и от 20 июня 2013 г. № 388 н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи».

Независимо от уровня сертификации и степени владения навыками, сотрудники эвакуационной бригады должны обладать общими знаниями и опытом лечения критических состояний. Кроме того, для работы с пациентками этой группы необходимы знания физиологии родов и родоразрешения, опыт применения лекарственных препаратов во время беременности и родов, знакомство с кардиомониторингом плода и навык интерпретации его данных, компетентность в проведении реанимационного пособия новорожденным.

ПОЛОЖЕНИЕ 3.

Критические состояния у пациенток акушерского профиля требуют обязательной медицинской эвакуации в родильный дом, перинатальный центр и

многопрофильные ЛПУ, имеющие в своем составе отделения анестезиологии и реанимации. К основным состояниям и заболеваниям, требующим проведения мероприятий по реанимации и интенсивной терапии женщин в период беременности, родов и в послеродовой период, относятся:

острые расстройства гемодинамики различной этиологии (острая сердечно-сосудистая недостаточность, гиповолемический шок, септический шок, кардиогенный шок, травматический шок);

- пре- и эклампсия;
- HELLP-синдром;
- острый жировой гепатоз беременных;
- ДВС-синдром;
- послеродовой сепсис;
- сепсис во время беременности любой этиологии;
- ятрогенные осложнения (осложнения анестезии, трансфузионные осложнения и так далее);

пороки сердца с нарушением кровообращения I степени, легочной гипертензией или другими проявлениями декомпенсации;

- миокардиодистрофия, кардиомиопатия с нарушениями ритма или недостаточностью кровообращения;
- сахарный диабет с трудно корригируемым уровнем сахара в крови и склонностью к кетоацидозу;
- тяжелая анемия любого генеза;
- тромбоцитопения любого происхождения;
- острые нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияния в мозг;
- тяжелая форма эпилепсии;
- миастения;
- острые расстройства функций жизненно важных органов и систем (центральной нервной системы, паренхиматозных органов), острые нарушения обменных процессов.

Транспортабельность данной категории пациенток зависит от конкретной клинической ситуации, оценивается и осуществляется только врачом анестезиологом-реаниматологом. Начатая на месте интенсивная терапия продолжается во время транспортировки.

ПОЛОЖЕНИЕ 4.

При определении нетранспортабельное™ пациентки акушерского профиля необходимо обеспечить адекватный уровень оказания помощи на месте (консультация смежных специалистов, оперативные вмешательства, протезирование жизненно важных функций организма (ИВЛ, диализ и т.д), лекарственное обеспечение).

К абсолютным противопоказаниям к медицинской эвакуации можно отнести:

- агональное состояние пациентки;
- несостоятельность хирургического гемостаза, продолжающееся кровотечение;
- отек головного мозга с прогрессированием дислокационного синдрома;

прогрессирующая отслойка плаценты;
 рефрактерный шок любого генеза;
 рефрактерная к ИВЛ декомпенсированная дыхательная
 недостаточность при невозможности обеспечения ЭКМО;
 острые дислокационные синдромы в грудной клетке до
 возможности их разрешения;

ПОЛОЖЕНИЕ 5.

При медицинской эвакуации ЛПУ, которое отправляет «от себя» и бригада, которая будет осуществлять транспортировку должны определить, к какой группе можно отнести пациентку и обеспечить максимальную безопасность (табл. 1).

Таблица 1

Группы пациенток и условия медицинской эвакуации

Группа пациенток	Причина межгоспитальной транспортировки	Мероприятия
Группа А	Регламентирующие нормативные правовые акты	Любой санитарный транспорт. Автомобили класса А и В. Не требуется предтранспортировочная подготовка, мониторинг жизненно важных функций организма и проведение лекарственной терапии. Достаточный уровень сопровождения - фельдшерская или врачебная общепрофильная выездная бригада скорой медицинской помощи.

<p>Группа Б</p>	<p>Нормативные правовые акты, регламентирующие проведение мероприятий по реанимации и интенсивной терапии женщин в период беременности, родов и в послеродовой период</p>	<p>Специализированная выездная бригада скорой медицинской помощи анестезиологии-реанимации. Автомобиль класса С.</p> <p>Требуется предтранспортная подготовка.</p> <p>Обязательный мониторинг: АД, ЧСС, пульсоксиметрия, ЧСС плода. При необходимости ЭКГ, капнометрия, температура тела, диурез.</p> <p>Должна быть возможность проведения ИВЛ и микроструйного введения препаратов, инфузионной терапии, обезболивания и седации.</p> <p>Обязательное сопровождение: врач анестезиолог - реаниматолог, врач акушер-гинеколог.</p>
<p>Группа В</p>	<p>Развитие угрожающего жизни состояния (остановка сердца, аритмия, ТЭЛА, кровотечение, эклампсия, кома, травма и т.д.) в амбулаторных условиях или вне лечебного учреждения. Отказ от транспортировки в ЛПУ - только констатация смерти.</p>	<p>Любой санитарный транспорт. Главная цель - максимально быстрая доставка в ближайшее ЛПУ (хирургический стационар, роддом).</p> <p>При необходимости - проведение сердечно-легочной реанимации во время транспортировки. Родоразрешение может быть проведено в любом ЛПУ.</p> <p>Максимально быстрое консультирование из ЛПУ III группы и обеспечение необходимого уровня медицинской помощи на месте.</p> <p>Уровень сопровождения - все медицинские работники. При необходимости дальнейшей перегоспитализации - как пациенток группы Б.</p>

ПОЛОЖЕНИЕ 6.

В процессе медицинской эвакуации необходима готовность к выявлению и устранению (коррекции) возможных осложнений. Во время транспортировки до 31% инцидентов классифицированы как значительные, до 79% требуют вмешательства персонала, предотвратимыми можно считать 52 - 91%.

К таким осложнениям относятся:

- гемодинамическая нестабильность: гипотензия, гипертензия, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, асистолия (6-24%);
- респираторная нестабильность: прогрессирующая гипоксемия, бронхоспазм, пневмоторакс, непреднамеренная экстубация, бронхиальная

интубация, десинхронизация с аппаратом ИВЛ (0-15%);

- неврологическая нестабильность: возбуждение, ажитация, прогрессирующее угнетение сознания и внутричерепной гипертензии;
- наведенная гипотермия;
- отказ медицинского оборудования (9-36%);
- «человеческий фактор».

Список литературы:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 августа 2013 г. № 549 н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 июня 2013 г. № 388 н «Об утверждении Порядок оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи».
4. Anesthesia outside of the operating room/ R.D. Urman, W.L. Gross, B.K. Philip.-Oxford University press, inc.-2011-360 p
5. Blakeman TC, Branson RD. Inter- and intra-hospital transport of the critically ill. *Respir Care*. 2013 Jun;58(6): 1008-23.
6. Booth A, Steel A, Klein J. Anaesthesia and pre-hospital emergency medicine. *Anaesthesia*. 2013 Jan;68 Suppl 1:40-8.
7. Cypress BS. Transfer out of intensive care: an evidence-based literature review. *Dimens Crit Care Nurs*. 2013 Sep-Oct;32(5):244-61
8. Droogh JM, Smit M, Absalom AR, Ligtenberg JJ, Zijlstra JG. Transferring the critically ill patient: are we there yet? *Crit Care*. 2015 Feb 20; 19:62.
9. Fanara B, Manzon C, Barbot O, Desmettre T, Capellier G. Recommendations for the intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14(3):R87-R96
10. Guidelines Committee of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine and American Association of Critical-Care Nurses Transfer Guidelines Task Force. Guidelines for the transfer of critically ill patients. *Crit Care Med* 1993;21:931-7.
11. Intensive Care Society. Guidelines for the transport of the critically ill adult, 3rd edition. 2011. <http://www.ics.ac.uk>
12. Washyna TJ, Courey AJ. Guided transfer of critically ill patients: where patients are transferred can be an informed choice. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Dec;17(6):641-7.
13. Washyna TJ. The incomplete infrastructure for interhospital patient transfer. *Crit Care Med* 2012;40(8):2470-2478.
- M. Papsion JNP, Russell KL, Taylor DM. Unexpected events during the intrahospital transport of critically ill patients. *Acad Emerg Med* 2007;14(6):574-755.
15. SIAARTI Study Group for Safety in Anesthesia and Intensive Care. Recommendations on the transport of critically ill patients. Minerva

- Anesthesiol 2006;72(10):37-57.
16. Stevenson VW, Haas CF, Wahl WL. Intrahospital transport of the adult mechanically ventilated patient. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8(1): 1 -35.
 17. Uusaro A, Parviainen I, Takala J, et al. Safe long-distance interhospital ground transfer of critically ill patients with acute severe unstable respiratory and circulatory failure. *Intensive Care Med* 2002;28:1122-5.
 18. Warren J, Fromm RE, Orr RA, Rotello LC, Horst HM. Guidelines for the inter- and intrahospital transport of critically ill patients. *Crit Care Med* 2004;32(1):256-262

19. Клинические рекомендации по реанимации и интенсивной терапии анафилактического шока

Клинические рекомендации. Протоколы лечения

**Баялиева А.Ж. (Казань), Заболотских И.Б. (Краснодар),
Лебединский К.М. (Санкт-Петербург), Мусаева Т.С. (Краснодар),
Шифман Е.М. (Москва), Куликов А.В.(Екатеринбург)**

Рецензент: Киров М.Ю. (Архангельск)

**Утверждены решением Президиума Общероссийской общественной организации
«Федерация анестезиологов и реаниматологов» 17 мая 2015 года.**

*При участии Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов:
проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.*

1.

2.

3.

Базы для разработки клинических рекомендаций

Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы

Рекомендации по проведению реанимационного мероприятия Европейского Совета по реанимации 2015, Национального Совета по реанимации (Россия), Пересмотр 2015.

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, World Allergy Organization.

Методы, использованные для сбора доказательств

Поиск в электронных базах данных. Клинические рекомендации основаны на публикациях (PubMed/MEDLINE, EMBASE), с том числе мета-анализах, рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), международных и национальных рекомендациях с учетом следующих принципов:

1. Использовать в качестве доказательной базы рекомендаций адекватно выполненные достоверные исследования.
2. Наиболее приоритетными считать данные РКИ и мета-анализов таких исследований, но также использовать результаты эмпирических исследований надлежащего научного качества и мнения экспертов.
3. Указывать уровень доказательности и класс рекомендаций по основным вопросам диагностики и лечения (таблица 1 и 2), что позволяет на стандартизированной основе оценивать состояние научного знания в той или иной области медицины.
4. Представлять конкретные алгоритмы действия для простого и быстрого использования в практической деятельности.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Таблица 1. Уровни доказательств

Уровни доказательств	Источник доказательств
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай-контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай-контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования «случай-контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой

В	популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, а риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

1. Определение анафилаксии и анафилактоидного шока

Анафилаксия — жизнеугрожающая реакция гиперчувствительности.

Анафилактоидным шоком (АШ) принято называть анафилаксию, сопровождающуюся выраженными нарушениями гемодинамики: снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст или на 30% от исходного уровня, приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах (согласно международным рекомендациям World Allergy Organization, WAO).

Гипотензия для детей определена как:

< 70 мм рт.ст. от 1 месяца до 1 -го года
[< 70 мм рт.ст. + (2 x возраст)] с 1 до 10 лет,
< 90 мм рт.ст. от 11 до 17 лет.

Первым признаком гипотонии у детей может быть быстро нарастающая тахикардия.

Механизмы развития:

- IgE-опосредованная реакция (анафилактоидная реакция)
- прямая дегрануляция тучных клеток (анафилактоидная реакция)

Вследствие сходства клинических проявлений анафилактоидных и анафилактоидных реакций и принципов терапии этих состояний Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии рекомендует применять термин «анафилаксия» вне зависимости от механизма развития гиперчувствительности. Термин «анафилактоидные реакции» более к применению не рекомендуется.

Частота анафилаксии составляет в среднем 1 : 3500 – 1 : 13000, 1 / 3 этих случаев происходит во время анестезии.

Наиболее часто анафилактические реакции в периоперационном периоде можно наблюдать при применении миорелаксантов (62,0%), латекса (16,5 %), анестетиков (7,4%), антибактериальных препаратов (4,7%), опиатов (1,9%); крайне редко – местных анестетиков (0,7 %).

Код заболевания по МКБ-10:

T78.0 Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу;

T78.2 Анафилактический шок, неуточненный;

T80.5 Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки;

T88.6 Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

2. Клинические проявления

2.1. Клинические проявления анафилаксии чаще всего развиваются в течение нескольких минут – одного часа после взаимодействия с триггерным препаратом. Отсроченные клинические проявления обычно возникают при применении латекса, антибиотиков, коллоидов; при применении миорелаксантов, напротив, ответ развивается очень быстро.

Основные симптомы анафилаксии:

- нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: резкое снижение АД, развитие острой сердечной недостаточности, нарушения ритма.
- нарушения со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, гиперсекреция слизи, отек слизистой дыхательных путей
- нарушение мозгового кровообращения, судороги
- гастроинтестинальные симптомы (тошнота и рвота)
- состояние кожных покровов и слизистых: уртикарные высыпания, ангиотеки, гиперемия, кожный зуд, на более поздних стадиях – бледность, холодный пот, цианоз губ.
- Отсутствие симптомов со стороны кожных покровов не исключает диагноз анафилаксии!

Прочие симптомы:

- жалобы пациента (при сохраненном сознании) на беспокойство, чувство страха, тревогу, озноб, слабость, головокружение, онемение языка, пальцев, шум в ушах, ухудшение зрения, тошноту, схваткообразные боли в животе.

- нарушения в других органах и системах: рвота, непроизвольная дефекация, мочеиспускание, метроррагия.

Таблица 1. Степени выраженности клинических проявлений анафилаксии

Степени	Проявления
I	Генерализованные кожные проявления: эритема, уртикарная сыпь ± ангионевротический отек
II	Умеренная полиорганная недостаточность: - кожные проявления - гипотензия, выраженная брадикардия - гиперреактивность бронхов (кашель, нарушение вентиляции)
III	Жизнеугрожающая ПОН, требующая интенсивной терапии: - коллапс, тахикардия или брадикардия, аритмии - бронхоспазм Кожные проявления могут отсутствовать или появиться только после стабилизации АД
IV	Остановка дыхания или кровообращения
V	Смерть в результате неэффективности СЛР

2.2. В зависимости от характера течения АШ:

1. Острое злокачественное течение с возможным летальным исходом (С):

- острое начало
- нарушение сознания вплоть до комы
- быстрое падение АД (диастолическое — до 0 мм рт.ст.)
- прогрессирование симптомов дыхательной недостаточности с явлениями бронхоспазма
- частая резистентность к терапии
- неблагоприятный исход

2. Острое доброкачественное течение - типичная форма АШ:

- нарушение сознания: оглушение или сопор
- умеренные изменения сосудистого тонуса и
- признаки дыхательной недостаточности.
- хороший эффект от своевременной и адекватной терапии
- благоприятный исход.

3. Затяжной характер течения:

- выявляется после проведения активной противошоковой терапии, которая дает временный или частичный эффект
- в последующий период симптоматика не такая острая, как при первых двух разновидностях АШ
- возможна резистентность к терапии
- нередко приводит к формированию таких осложнений, как пневмония, гепатит, энцефалит
- характерно для АШ, вследствие введения препаратов пролонгированного действия.

4. Рецидивирующее течение:

- развитие повторного шокового состояния после первоначального купирования его симптомов
 - часто развивается после применения ЛС пролонгированного действия
5. рецидивы по клинической картине могут отличаться от первоначальной симптоматики, в ряде случаев имеют более тяжелое и острое течение, более резистентны к терапии.
6. Abortивное течение:
- наиболее благоприятное
 - часто протекает в виде асфиксического варианта типичной формы АШ
 - минимальные нарушения гемодинамики
 - быстро купируется.

3. Диагностика

Как правило, диагноз анафилаксии устанавливается на основании клинической картины заболевания и обстоятельств, при которых возникла реакция.

Сбор анамнеза в предоперационном осмотре анестезиолога играет важную роль в диагностике, необходимо детально изучить наличие и характер аллергических реакций на лекарственные средства (ЛС).

Имеет большое значение наличие факторов, повышающих риск развития тяжелого АШ (возраст, сопутствующая патология: бронхиальная астма и другие хронические заболевания органов дыхания, тяжелые atopические заболевания, сердечно-сосудистая патология, мастоцитоз, прием блокаторов β -адренорецепторов и ангиотензин – превращающего фермента).

3.1. Лабораторные методы исследования.

Экстренная диагностика: анализ крови на сывороточную триптазу (через 1–4 ч после возникновения анафилактической реакции).

Значимое повышение уровня триптазы сыворотки (> 25 мкг/л) с большой вероятностью предполагает аллергическую анафилаксию. Для определения уровня триптазы необходимо осуществить забор крови однократно (через 1–2 ч после возникновения симптомов) или трёхкратно (в идеале): так быстро, как возможно; через 1–2 ч, через 24 ч после начала симптомов или при выписке (для определения фонового уровня триптазы, так как у некоторых людей она исходно повышена). В настоящее время в ряде рекомендаций не поощряется определение плазменного гистамина: концентрация гистамина снижается в пределах 15–30 мин после возникновения эпизода анафилаксии. Данный показатель неинформативен у беременных женщин и пациентов, получающих большие дозы гепарина. Определение метилгистамина в моче также в настоящее время не рекомендуется из-за низкой чувствительности метода для постановки диагноза по сравнению с триптазой и гистамином плазмы крови.

Отсроченная диагностика (не менее чем через 6 недель после эпизода анафилаксии из-за высокой вероятности ложноотрицательных результатов): кожные тесты, тест активации базофилов аллергенами *in vitro*, провокационные тесты (с осторожностью).

Перед проведением отсроченной диагностики необходимо предоставить данные анализа триптазы, значимых *in vitro* тестов, перечень всех препаратов и факторов, действию которых подвергался пациент перед началом эпизода анафилаксии, аллергологический анамнез, перечень препаратов текущего приёма (желательно приостановить приём препаратов, которые могут исказить результаты тестов, например, антигистаминные препараты, стероиды, антидепрессанты).

Наряду с тщательным сбором аллергологического анамнеза и физикальным обследованием, крайне важно направить больного с анамнезом лекарственной анафилаксии для выполнения дополнительных тестов (кожных проб либо иммунологических лабораторных тестов).

В настоящее время золотым стандартом диагностики анафилаксий называют кожные пробы, их значение возросло по мере появления публикаций о высоком риске перекрестных реакций среди наиболее часто используемых препаратов для анестезии (миорелаксантов и опиатов).

У пациента без отягощённого аллергологического анамнеза может развиваться эпизод анафилаксии во время анестезии. В данном случае необходимо провести экстренную диагностику (определение сывороточной триптазы), а затем отсроченную диагностику (кожные пробы) в целях выявления препарата, вызывающего анафилаксию.

Показано обследование у врача аллерголога-иммунолога через 1,5 -2 месяца после перенесенного АШ для определения причины его развития.

3.2. Дифференциальный диагноз:

- другие виды шока (кардиогенный, септический и пр.);
- другие острые состояния, сопровождающиеся артериальной гипотонией, нарушением дыхания и сознания: острая сердечно -сосудистая недостаточность, инфаркт миокарда, синкопальные состояния, ТЭЛА, эпилепсия, солнечный и тепловой удары, гипогликемия, гиповолемия, передозировка ЛС, аспирация и др.;
- Вазовагальные реакции;
- Психогенные реакции (истерия, панические атаки).

4. Лечение

4.1. Неотложное лечение пациента с анафилаксией следует начинать при наличии трёх из нижеперечисленных признаков (А):

- 1) внезапное начало и быстрое прогрессирование симптомов;
- 2) жизнеугрожающие нарушения А (airway –дыхательные пути), и/или В (breathing – дыхания), и/или С (circulation – кровообращения);
- 3) изменения со стороны кожных покровов и/или слизистых (гиперемия, уртикарная сыпь, ангионевротический отёк).

4.2. Отсутствие симптомов со стороны кожных покровов не исключает диагноз анафилаксии!

Алгоритм действий при первых признаках анафилаксии:

- 1) прекратить введение триггерного препарата;
- 2) оценить уровень сознания. Если пациент в сознании – спросить «Как Вы себя чувствуете?», если ответа не последовало – возможны проблемы с дыханием;
- 3) провести мониторинг витальных функций:
 - пульсоксиметрия,
 - ЭКГ,
 - неинвазивное АД;
- 4) обеспечить венозный доступ, а если нет возможности обеспечить венозный доступ, то возможно внутрикостное введение инфузионных растворов при условии соблюдения техники данного доступа и наличии специального набора для внутрикостного введения лекарственных препаратов и растворов.

4.3. Диагностика и лечение аллергических реакций по системе ABCDE (Рисунок 1):

- А – airway (дыхательные пути). Осмотреть дыхательные пути на наличие обструкции: тяжёлая обструкция сопровождается парадоксальными движениями грудной клетки и живота с участием вспомогательной мускулатуры; цианоз – поздний симптом обструкции. Ингаляция высокого потока увлажнённого кислорода (> 10 л/мин) с дальнейшим титрованием для поддержания целевой SpO₂ = 94–98%, но не менее 90–92%. Следует предусмотреть возможность трудной интубации в результате отёка глотки или трахеи; если черты лица пациента меняются на глазах – показана немедленная интубация трахеи – через минуту может оказаться уже технически невозможно интубировать! Альтернатива в этих ситуациях – коникотомия.
- В – breathing (дыхание). Подсчитать ЧДД (в норме 12–20 дыханий в минуту у взрослых), более высокая ЧДД – риск резкого ухудшения. Оценить глубину и ритм дыхания, равномерность дыхания с обеих сторон. PaCO₂ – основной критерий адекватности вентиляции, при необходимости проведение ИВЛ по данным газов крови и клиническим показаниям;
- С – circulation (кровообращение). Шок чаще всего связан с гиповолемией вследствие вазодилатации, увеличения проницаемости сосудов и потерей внутрисосудистого объёма. Низкое диастолическое давление предполагает артериальную вазодилатацию, а снижение пульсового давления – артериальную вазоконстрикцию.
- D – disability (отсутствие сознания).

Наиболее частые причины отсутствия сознания: гипоксия, гиперкапния, гипоперфузия головного мозга вследствие гипотензии. Для оценки используется шкала

комы Глазго. Также необходим контроль глюкозы крови для исключения гипогликемии (< 3 ммоль/л – 50 мл 10% глюкозы внутривенно);

- E – exposure (экспозиция). Осмотреть все доступные участки тела пациента, так как изменения на коже и слизистых могут быть неявными.

Клинические и лабораторно-инструментальные показания

к интубации и проведению ИВЛ

1. Остановка сердца.
2. Апноэ или брадипноэ (<8 в минуту).
3. Гипоксическое угнетение сознания.
4. Поверхностное дыхание, аускультативное распространение зон «немых легких» при астматическо-обструктивном проявлении анафилаксии.
5. Избыточная работа дыхания, истощение (усталость) основных и вспомогательных дыхательных мышц.
6. Прогрессирующий цианоз и влажность кожного покрова.
7. Прогрессирующая тахикардия гипоксического генеза.
8. Прогрессирующий отек легких.
9. Прогрессирующая гипоксемия, рефрактерная к кислородотерапии.
10. $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. (<65 мм рт.ст. при потоке кислорода более 5л/мин), $SaO_2 < 90\%$, $PaCO_2 > 55$ мм рт.ст., ЖЭЛ < 15 мл/кг.

Показаниями к коникотомии являются невозможная вентиляция маской, невозможная интубация при отеке, обструкции на уровне верхних дыхательных путей и данный метод экстренной помощи обеспечивает оксигенацию временно.

Таблица 2. Дозировки препаратов для лечения анафилаксии

Препарат	Взрослый или ребенок > 12 лет	Дети		
		6-12	6 месяцев – 6 лет	< 6 месяцев
Эпинефрин 1:1000 (в/м), повтор через 5 мин при отсутствии реакции	500 мкг (0,5 мл)	300 мкг (0,3 мл)	150 мкг (0,15 мл)	150 мкг (0,15 мл)
Эпинефрин в/в титрованием	50 мкг (10-20 мкг для I ст., 100 – 200 мкг для III ст.)	1 мкг/кг	1 мкг/кг	1 мкг/кг
Инфузионная нагрузка	500 – 1000 мл при нормотензии, 1000 – 2000 мл при гипотензии	20 мл/кг	20 мл/кг	20 мл/кг
Хлорпирамин	10 мг	5 мг	5 мг	5 мг

(в/м или медленно в/в)				
Гидрокортизон (в/м или медленно в/в)	200 мг	100 мг	50 мг	25 мг

4.4 Медикаментозная терапия анафилаксии.

Эпинефрин (адреналин) – препарат первой линии, препарат выбора для лечения анафилаксии (А).

Рекомендовано в отсутствие венозного доступа внутримышечное введение эпинефрина в переднюю или латеральную часть бедра. По данным Европейского Совета по реанимации -2015 и Национального Совета по реанимации (Россия): Раннее распознавание и немедленное внутримышечное введение адреналина остается основой лечения анафилаксии.

Для инфузионной нагрузки применяют: подогретый (по возможности) 0,9% натрия хлорид или другой сбалансированный кристаллоидный раствор (500 – 1000 мл для пациента с нормотензией и 1000–2000 мл для пациента с артериальной гипотензией); при наличии в анамнезе сердечной недостаточности – не более 250 мл за 5–10 мин, у детей – 20 мл/кг.

Таким образом, к неотложной терапии анафилаксии относят: введение эпинефрина, инсuffляцию O₂ с высоким потоком и инфузионную нагрузку.

Кортикостероиды не относят к препаратам первой линии для лечения анафилаксии, так как они не влияют на исход острой анафилаксии, но могут предотвратить вторую фазу реакций спустя 24–72 ч после начальных симптомов.

Антигистаминные препараты относят ко второй линии лечения анафилаксии из-за их воздействия на потенцируемую гистамином вазодилатацию и бронхоконстрикцию.

Дозы препаратов для интенсивной терапии анафилаксии указаны в Таблице 2.

5. Премедикация при угрозе возникновения анафилаксии при плановых и экстренных оперативных вмешательствах

В последние годы частота развития фатальных реакций при анафилаксии составляет 3–10%, что ставит перед анестезиологом – реаниматологом задачу тщательного сбора аллергологического анамнеза и при необходимости – направления для выполнения дополнительных исследований.

5.1. При отягощенном аллергологическом анамнезе перед оперативным вмешательством, рентгеноконтрастным исследованием провести премедикацию (С): за 30 минут - 1 час до вмешательства вводят дексаметазон 4 -8 мг или преднизолон 30-60 мг в/м или в/в капельно на 0,9% -растворе натрия хлорида; клемастин (Тавегил) 0,1% -2 мл или

хлоропирамина гидрохлорид (Супрастин) 0,2% -1-2 мл в/м или в/в на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы.

5.2. При экстренной ситуации (оперативные вмешательства, рентгеноконтрастные исследования и в другой экстренной клинической ситуации) врач любой специальности должен:

- тщательно собрать аллергологический анамнез с целью исключения лекарственных средств, пищевых продуктов, содержащих этиологически значимые аллергены;

- фармакологический анамнез (обратить внимание при сборе анамнеза, на какой препарат развилась реакция, на какой день приема ЛС, путь введения препарата, через какой промежуток времени после приема ЛС развилась реакция, в какой дозе применялся препарат, клинические проявления реакции, чем купировалась реакция, по поводу чего применялся препарат, были ли ранее реакции на ЛС, принимал ли после реакции препараты из этой группы, какие препараты принимает и переносит хорошо) с целью решения вопроса о премедикации, а также, какие препараты или их производные, или препараты с перекрестно-реагирующими свойствами, необходимо исключить из использования.

5.3. Кожные тесты с лекарственными препаратами при отсутствии указаний в анамнезе на лекарственную непереносимость неинформативны и не показаны.

5.4. Избегать полипрагмазии.

5.5. Назначение ЛС строго по показаниям.

5.6. Наблюдение за пациентом в течение не менее 30 минут после введения ЛС.

Профилактика у пациентов с анафилаксией во время предыдущего оперативного вмешательства

Задачей аллергологического обследования является установление причинного фактора (аллергена) с определением конкретного механизма реализации аллергической реакции. Стандартная схема аллергологического обследования (врача аллерголога-иммунолога) состоит из нескольких этапов:

- 1-й этап – сбор аллергоанамнеза;
- 2-й этап – физикальное обследование больного;
- 3-й этап – постановка кожных диагностических проб;
- 4-й этап – проведение провокационных проб;
- 5-й этап – лабораторные методы диагностики.

Тактика действий определяется в зависимости от типа и экстренности оперативного вмешательства.

При плановом оперативном вмешательстве после сбора анамнеза и физикального обследования определяется возможность выполнения кожных проб – простого и достоверного метода выявления сенсibilизации. Наиболее часто этот метод используется в диагностике аллергических реакций 1-го типа (реагиновых реакций). В настоящее время рекомендуют использовать прик-тесты и внутрикожные тесты, причём внутрикожные пробы проводятся при сомнительных результатах прик-тестов. Выбор аллергенов для постановки кожных тестов диктуется данными, полученными при сборе аллергологического анамнеза.

Скарификационный тест, который может использоваться врачом, если есть в анамнезе аллергия на препараты. Используют кожную скарификационную пробу, при которой лекарственный препарат помещается на неповрежденную поверхность кожи в виде капли. На каплю наносятся 2 царапины **3-4 мм** высотой, с расстоянием между ними **1-2мм**. Можно вначале царапины (**но не до крови**), затем лекарственный препарат, который разведен в пропорции 1:10 из-за наличия местнораздражающего действия у некоторых препаратов (антибиотиков).

Если не происходит никакой реакции, кожный тест отрицательный.

Если же в течение 15 минут образуется покраснение и вздутие, похожее по форме на укусы комара, то тест положительный (более 2мм в диаметре).

Однако такой тест может давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Поэтому вначале наносят каплю физиологического раствора, (или Тест Контрольная Жидкость) через 3-4 см- лекарственный препарат, через 3-4 см –гистамин.

Ложно + результат при положительной реакции кожи на физ. р-р (или ТКЖ)

Ложно - результат при отрицательной реакции кожи на гистамин.

Более точными являются анализы крови, известные как радиоаллергосорбентный тест (РАСТ) и иммуноферментный анализ (ИФА), исследование антител.

При проведении кожных проб следует помнить о высокой частоте перекрестных реакций в группе миорелаксантов (> 70%) , поэтому при выявлении в качестве триггерного препарата миорелаксанта следует протестировать всю группу. Причём при использовании во время предшествующей анестезии атракурия и мивакурия высок риск неаллергической природы анафилаксии, а при применении сукцинилхолина и цисатракурия выявляется преимущественно IgE-опосредованный механизм. При применении рокурониума механизм развития анафилаксии может быть как аллергическим, так и неаллергическим. При применении опиатов риск анафилаксий возрастает в ряду фентанил < морфин < промедол. Несмотря на то что при использовании местных анестетиков наблюдается низкий риск возникновения анафилаксий, частота перекрестных реакций в группе эфирных местных анестетиков крайне высока; внутри группы амидных анестетиков и между эфирами и амидами реакции крайне редки.

Провокационные тесты проводятся врачом аллергологом-иммунологом — наиболее достоверный метод аллергологической диагностики, однако и наиболее опасный. Предсказать реакцию больного на провокацию невозможно, что требует наличия строгих показаний для их проведения. Данные тесты проводят только после получения отрицательных результатов кожных тестов.

Показаниями к использованию провокационных проб, которые проводятся в специализированном отделении врачом аллергологом с возможностью проведения реанимационных мероприятий с аллергенами являются:

- а) расхождения между данными аллергологического анамнеза, результатами кожного тестирования и лабораторными тестами;
- б) сомнительные результаты кожных проб с неинфекционными аллергенами при отчетливых анамнестических данных.

Так же как и кожные пробы с аллергенами, провокационные пробы могут быть проведены только в период полной ремиссии заболевания. Использование провокационных тестов в анестезиологии ограничивается местными анестетиками и латексом.

6. Особенности анафилаксии у беременных

Частота анафилаксии во время беременности и родов широко варьирует от 1:100 000 в США, 1:20 000 в Австралии до 1:6000 в Норвегии. В структуре материнской смертности анафилаксия занимает от 3,4 до 6,2%.

Столь широкий разброс данных обусловлен в связи с особенностями физиологических изменений при беременности и родах, а также трудностями в дифференциальной диагностике, которые возникают при эмболии околоплодными водами.

6.1. Влияние беременности на течение анафилаксии

Во время беременности резко возрастают концентрации эстрогена и прогестерона, которые считаются иммуномодулирующими гормонами. Прогестерон способствует активизации Th2 за счёт ингибирования Th1, продукции цитокинов, индукции Th2 и интерлейкина 10. Эти изменения предотвращают отторжение плода. Плацента защищает плод от анафилактических реакций матери, так как не пропускает антитела к Ig E высокой молекулярной массы. Кроме того, высокая активность диаминооксидазы децидуальной оболочки плаценты катализирует оксидное дезаминирование гистамина и других аминов, высвобождающихся в процессе анафилаксии.

Отмечается преобладание анафилаксии у женщин вне зависимости от агента, послужившего причиной. Например, частота анафилаксии на латекс в группах акушерских и гинекологических больных составляет 50% всех реакций на латекс. Реакция на латекс развивается в пределах 30–60 мин. Введение окситоцина может оказаться катализатором, поскольку маточные сокращения способствуют проникновению частиц латекса из матки в кровоток. Другой механизм – перекрестная реакция между синтетическим окситоцином и латексом, в которой сенсibilизация к латексу, вслед за назначением окситоцина, способствует быстрому распознаванию антигена, который вызывает анафилаксию.

Более 50% описания случаев анафилаксий, возникающих при оперативном родоразрешении, приходится на мышечные релаксанты. И хотя, в подавляющем числе

этих случаев был вовлечен сукцинилхолин, значимое количество приходится и на рокурониум, и на сугамадекс с развитием тяжелой анафилаксии реакции и смерти беременных во время операции кесарево сечения.

Из антибактериальных препаратов, наиболее часто вызывают анафилаксию β -лактамные антибиотики, которые чаще всего вводят на этапе интраоперационной антибиотикопрофилактики при оперативном родоразрешении. Наиболее безопасен ванкомицин.

Частота анафилаксии при введении коллоидных растворов не отличается от общей популяции, но у рожениц и родильниц наибольшую частоту анафилаксии вызывают растворы желатина. В связи с этим, у рожениц и родильниц их рекомендуют вводить только по жизненным показаниям.

6.2. Влияние анафилаксии на исходы беременности и родов для матери и плода

Асфиксия плода в случае анафилактического шока проявляется как гемодинамической катастрофой у матери, так и хориоумбиликальной вазоконстрикцией вследствие высвобождения медиаторов анафилаксии.

При возникновении анафилаксии и анафилактического шока в родах, у новорожденных регистрируются различная степень неврологического дефицита, ригидность конечностей, судорожные эквиваленты, поражение головного мозга, гипоксическая энцефалопатия. Интранатальная и ранняя неонатальные смертности достигают 46% (С).

Профилактика интранатальной гибели плода является быстрое начало лечения анафилаксии и немедленное родоразрешение (А).

6.3. Дифференциальный диагноз.

Симуляционные тренинги показывают, что анестезиологи тратят в среднем десять минут на постановку диагноза анафилаксии, при возникновении ее в родах или при операции кесарево сечения. Связано это прежде всего с трудностями дифференциальной диагностики анафилаксии у беременных, рожениц и родильниц. Дифференцировать приходится уже на этапе проведения обезболивания родов или проведения анестезии при операции кесарево сечения.

Артериальная гипотония, спутник регионарной анестезии при операции кесарево сечения развивается чаще, чем в общей практике; синдром аорто-кавальной компрессии; вазо-вагальные синкопы; послеродовые кровотечения.

Токсичность местных анестетиков, чувствительность к которым у рожениц резко возрастает.

Высокий или тотальный блок также можно принять за реакцию анафилаксии, но при этом на фоне артериальной гипотонии нет ни кожных проявлений, ни бронхokonстрикции. Наркотические анальгетики, введенные в эпидуральное пространство при обезболивании родов или при анестезии операции кесарево сечение, могут вызвать

кожный зуд, тошноту, рвоту, общую слабость, респираторную депрессию. Следует помнить, что кожные высыпания и зуд являются первыми симптомами анафилаксии более чем в трети случаев у беременных и рожениц.

Синтетические аналоги окситоцина способны вызывать артериальную гипотонию и рефлекторную тахикардию, но при этом отсутствуют какие-либо другие симптомы. Которые бы могли затруднить дифференциальную диагностику. До сих пор нет описания случаев анафилаксии, возникающих на введение карбетоцина.

Другие состояния, которые у рожениц и родильниц могут имитировать анафилаксию:

- ларингеальный отек, обусловленный преэклампсией;
- ларингопатия, которая нарастает во время родов, в особенности к концу потужного периода, что даже увеличивает степень тяжести при оценке по Mallampati;
- наследственный или ангионевротический отек беременных.

В тоже время, следует отметить, что изолированный отек голосовых связок при анафилаксии рожениц и родильниц встречается крайне редко.

Эмболия околоплодными водами, сложна для дифференциальной диагностики с анафилаксией, тем более, что проявлением последней может быть также кровотечение, обусловленное гипефибринолизом. Тем не менее, при эмболии околоплодными водами, как правило, отсутствуют кожные проявления и бронхоконстрикция.

При тяжелой анафилаксии развивается гиперфибринолиз. Последний обусловлен дегрануляцией тучных клеток с высвобождением триптазы, которая активирует, как тканевой, так и мочевой типы плазминогена (tPA и scu-PA).

Крайне важно! У беременных и рожениц в случае развития тяжелой анафилаксии, которая подразумевает экстренное родоразрешение, как элемент реанимационных мероприятий, необходимо выполнить ТЭГ (С).

При остановке сердца у беременных ключевыми мероприятиями остаются высокоэффективная СЛР с ручным смещением матки, как можно ранний переход к расширенным реанимационным мероприятиям и родоразрешение, если не происходит быстрого восстановления спонтанного кровообращения (Европейский Совет по реанимации 2015, Национальный Совет по реанимации (Россия), пересмотр 2015.

Как можно раньше вводить антифибринолитические препараты, чтобы избежать массивной кровопотери интраоперационно и в послеродовом периоде (С).

Адреналин является золотым стандартом в лечении анафилаксии. Тем не менее, болюсное введение адреналина 10-20 мкг, снижает маточный кровоток на 30-40%.

Целесообразно до извлечения плода ограничиться дозой 30-40 мкг или воспользоваться эфедрином.

Поскольку эта ситуация требует экстренного родоразрешения то сразу же после извлечения плода лечение проводится то тем же принципам, что и в общей практике.

Дифференциальный диагноз при анафилаксии беременных, рожениц необходим с критическими состояниями, которые развиваются вследствие эмболии околоплодными водами и осложнениями анестезии, но правила оказания СЛР остаются в следующем порядке во всех случаях.

6.4. Особенности сердечно-легочной реанимации у беременных

Правило 1. Во-первых, необходимо помнить, что в реанимации нуждаются два пациента: мать и плод.

Несмотря на то, что большинство случаев остановки сердца у беременных происходит в отделениях интенсивной терапии, реанимационные мероприятия редко оказываются успешными в связи со сложностями вследствие физиологических изменений, которые происходят во время беременности.

Правило 2. Необходимо помнить о существовании специфических факторов, присущих беременности, которые ухудшают выживаемость пациенток при проведении сердечно-легочной реанимации.

К ним относятся:

- анатомические изменения, осложняющие поддержку проходимости дыхательных путей и выполнение интубации трахеи,
- ларингеальный отек,
- возрастающее потребление кислорода и быстрое развитие ацидоза;
- сниженная функциональная остаточная емкость легких, приводящая к быстрой десатурации,
- высокая вероятность легочной аспирации,
- уменьшение площади грудины и комплайенса системы грудная клетка - легкие, вследствие гипертрофии молочных желез, повышенного уровня стояния диафрагмы и количества внесосудистой воды в легких,
- увеличение реберного угла вследствие роста беременной матки.

Правило 3. Принять меры к устранению синдрома аорто-кавальной компрессии: выполнить смещение матки влево и удалить все внешние и внутренние устройства для мониторинга плода(В).

В третьем триместре наиболее значимой причиной, затрудняющей выполнение сердечно-легочной реанимации у беременных женщин, является компрессия нижней полой вены беременной маткой и, как следствие, ухудшение венозного возврата в положении женщины на спине. Эти факторы усугубляются при ожирении. Аорто-

кавальная компрессия существенно образом изменяет эффективность наружного массажа сердца.

В положении на спине дополнительным фактором становится компрессия нижней полой вены беременной маткой, что затрудняет венозный возврат и снижает сердечный выброс.

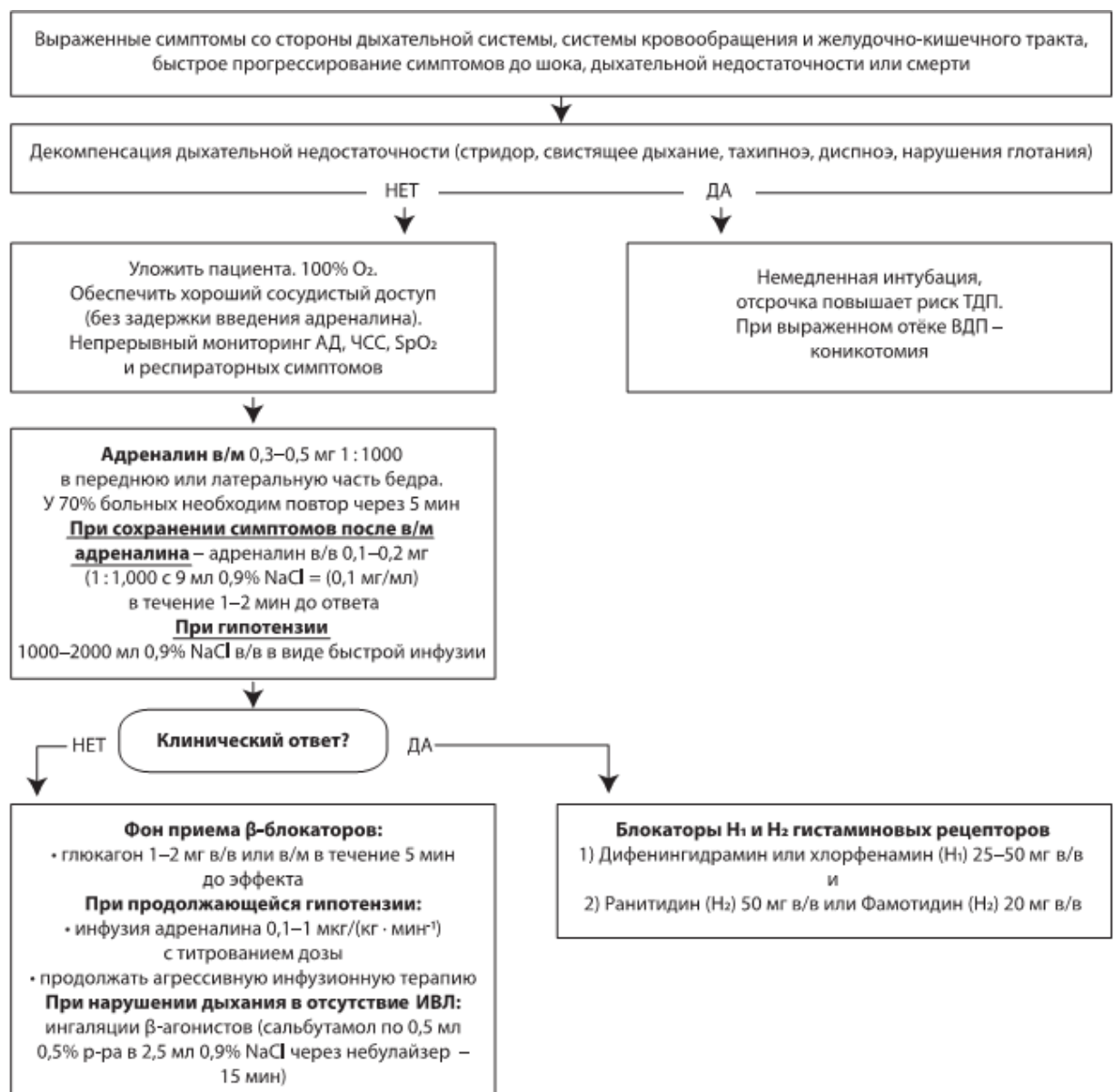
Дефибрилляция

- Не противопоказана.
- Используйте тот же уровень энергии как описано в протоколах ACLS (расширенная сердечно-легочная реанимация).
- Расположение лопастей, прокладок.
- *Освободите грудную клетку.*
- *Адгезивные электроды.*
- Удалите фетальный монитор.
- Не проводите мониторинг плода во время реанимации.

В случае несвоевременно начатой сердечно-легочной реанимации и запоздалом родоразрешении, остановка сердца у беременной ухудшает исход для матери и плода.

Небольшая частота анафилаксии у беременных затрудняет выработку оптимальной лечебной стратегии и не позволяет подвести доказательную базу под наши рекомендации. По этой причине текущие протоколы основываются на описании случаев и рекомендациях экспертов.

Рисунок 1. Алгоритм действий при развитии периоперационного анафилактического шока



Список литературы

1. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по анафилактическому шоку.
2. Т. С. Мусаева, И. Б. Заболотских. Анафилаксия: от протокола лечения к протоколу профилактики // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т.8. – N1. – С. 48 – 55.
3. Adriaensens I., Vercauteren M., Soetens F., Janssen L., Leysen J., Ebo D. Allergic reactions during labour analgesia and caesarean section anaesthesia. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2013;22: p. 231–242.
4. Baraka A., Sfeir S. Anaphylactic cardiac arrest in a parturient. Response of the newborn. *JAMA* 1980;243: p. 1745-1746.
5. David L. Hepner, Mariana Castells, Claudie Mouton-Faivre, Pascale Dewachter. Anaphylaxis in the Clinical Setting of Obstetric Anesthesia: A Literature Review. *Anesth Analg* 2013;117: p. 1357–1367.
6. Dijkman A, Huisman CM, Smit M, Schutte JM, Zwart JJ, van Roosmalen JJ, Oepkes D. Cardiac arrest in pregnancy: increasing use of perimortem caesarean section due to emergency skills training. *BJOG* 2010;117: p. 282–287.
7. Emergency treatment of anaphylactic reactions. Working Group of the Resuscitation Council (UK). Guidelines for healthcare providers 200: 50 p.
8. Ewan P. W. ABC of allergies: anaphylaxis. *BMJ* 1998;316: p.1442-1445.
9. Ewan P. W., Dugue P., Mirakian R. et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clinic. Experiment. Allergy* 2009;40:p. 15-31.
10. Fisher M. M. The preoperative detection of risk of anaphylaxis during anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care* 2007; 35: p.899-902.
11. Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, et al. Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2012;109: p. 216–218.
12. Harper N. J., Dixon T., Dugue P. et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009;64: p. 199-211.
13. Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study. *Anesthesiology* 2005;102: p. 897–903.
14. Hepner D. L., Castells M., Mouton-Faivre C., Dewachter P. Anaphylaxis in the Clinical Setting of Obstetric Anesthesia: A Literature Review. *Anesth Analg* 2013;117: p.1357–1367.

15. Iqbal A, Morton C, Kong KL. Fibrinolysis during anaphylaxis, and its spontaneous resolution, as demonstrated by thromboelastography. *Br J Anaesth* 2010;105: p.168–71.
16. Johansson S. G. O., Bieber T., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol* 2004; 113: p. 832-836.
17. Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J. Allergy Clin. Immunol* 2005;115: p. 483-523
18. Karri K, Raghavan R, Shahid J. Severe anaphylaxis to volplex, a colloid during cesarean section: a case report and review. *Obstet Gynecol Int* 2009.
19. Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51: p.655–670.
20. Lamont RF, Sobel J, Kusanovic JP, et al. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for cesarean section. *BJOG* 2011;118: p. 193–201.
21. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA. Anaphylactic reactions to rocuronium. *Br J Anaesth* 2000; 85: p. 325–326.
22. Levy J. The allergic response. In: Barash P, Cullen B, Stoelting R. editors. *Clinical anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2006. – p. 1298–1312.
23. Liberman P. Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: p. 64–69
24. Liccardi G., Lobefalo G., Di F. E. et al. Strategies for the prevention of asthmatic, anaphylactic and anaphylactoid reactions during the administration of anesthetics and/or contrast media *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol* 2008; 18: p.1-11.
25. Lin MC, Hsieh TK, Liu CA, et al. Anaphylactoid shock induced by oxytocin administration – a case report. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2007;45: p. 233–236;
26. McLean-Tooke A. P., Bethune C. A., Fay A. C., Spickett G. P. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 2003; 327(7427): p. 1332-1
27. Menendez-Ozcoidi L, Ortiz-Gomez JR, Olaguibel-Ribero JM, Salvador-Bravo MJ. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia* 2011;66: p. 217–219.
28. Mertes P. M., Laxenaire M. C., Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003; 99: p. 536-545.
29. Mertes P.M., Alla F., Trechot P., Auroy Y., Jouglu E. Groupe d'etudes des reactions anaphylactoides perianesthesiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J.Allergy Clin. Immunol.* 2011;128:366-73
30. Mulla ZD, Ebrahim MS, Gonzalez JL. Anaphylaxis in the obstetric patient: analysis of a statewide hospital discharge database. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104: p.55–59.
31. Ogata J, Minami K. Synthetic oxytocin and latex allergy. *Br J Anaesth* 2007; 98: p.845–846.
32. Pant D, Vohra VK, Pandey SS, Sood J. Pulseless electrical activity during caesarean delivery under spinal anaesthesia: a case report of severe anaphylactic reaction to Syntocinon. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18: p.85–88.
33. Parashchanka A, Wyffels PA, Van Limmen JG, Wouters PF. Anaphylactic shock and hyperfibrinolysis measured with thromboelastography. *Acta Anaesthesiol Belg* 2011;62: p.207–211.
34. Shimo T, Nishiike S, Masuoka M, Seki S, Tsuchida H. Intraoperative anaphylactic shock

- induced by methylethylamine and oxytocin. *Masui* 2006; 55: p.447–450.
35. Stannard L, Bellis A. Maternal anaphylactic reaction to a general anaesthetic at emergency caesarean section for fetal bradycardia. *BJOG* 2001;108: p.539–540.
 36. Soar J., Pumphrey R., Cant A. et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions – guidelines for healthcare providers *Resuscitation* 2008;77: p. 157-169.
 37. Vatsgar TT, Ingebrigtsen O, Fjose LO, Wikstrøm B, Nilsen JE, Wik L. Cardiac arrest and resuscitation with an automatic mechanical chest compression device (LUCAS) due to anaphylaxis of a woman receiving caesarean section because of preeclampsia. *Resuscitation* 2006; 68: p.155–159.
 38. Vanden Hoek TL, Morrison LJ, Shuster M, Donnino M, Sinz E, Lavonas EJ, Jeejeebhoy FM, Gabrielli A. Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122: p.829–861.
 39. Woidacki K, Zenclussen AC, Siebenhaar F. Mast cell-mediated and associated disorders in pregnancy: a risky game with an uncertain outcome? *Front Immunol* 2014; 5: p.231.
 40. Working Party of the association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and the British Society for Allergy and Clinical Immunology (The association of Anaesthetists of Great Britain and Northern Ireland and the British Society for Allergy and Clinical Immunology). Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Anaesthesia* 2009;64: p.199-211.
 41. Zen M., Ghirardello A., Laccarino L. et al. Hormones, immune response and pregnancy in healthy woman and SLE patients. *Swiss Med. Wkly* 2010;140: p.187-201.

**Клинические рекомендации
(протоколы лечения)**

**Интенсивная терапия острых нарушений
гемостаза в акушерстве (коагулопатия, ДВС-
синдром)**

**Куликов А.В., Шифман Е.М., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б.,
Синьков С.В.**

Оглавление

1. Список сокращений.....	3
2. Методология.....	4
3. Коды МКБ.....	8
4. Изменения гемостаза во время беременности.....	9
5. Тесты для оценки состояния системы гемостаза.....	11
6. Определения острых нарушений в системе гемостаза.....	12
7. Этиология и патогенез острых нарушений в системе гемостаза...	13
8. Диагностика острых нарушений в системе гемостаза (шкалы ДВС-синдрома).....	16
9. Интенсивная терапия острых нарушений в системе гемостаза.....	21
10. ДВС-синдром и микротромбоз.....	25
11. Литература.....	27

Список сокращений

HELLP	Гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и тромбоцитопения
PAI	Ингибитор активатора плазминогена
SIRS	Синдром системного воспалительного ответа
TFPI	Ингибитор пути тканевого фактора
TRALI	Пострансфузионное повреждение легких
АВК	Антагонисты витамина К
АПТВ	Активированное парциальное тромбопластиновое время
аГУС	Атипичный гемолитико-уремический синдром
АФС	Антифосфолипидный синдром
ДВС, DIC	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
МКБ	Международная классификация болезней
МНО	Международное нормализованное отношение
ОЖДП	Острая жировая дистрофия печени
ПВ	Протромбиновое время
ПДФФ	Продукты деградации фибрина-фибриногена
ПОН	Полиорганная недостаточность
ТМА	Тромботическая микроангиопатия
СЗП	Свежезамороженная плазма
ТЭГ	Тромбоэластография

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ,

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+

C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru) и на сайте «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов» (www.arfpoint.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Коды МКБ:

D65 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание [синдром дефибринации]

D68.8 Другие уточненные нарушения свертываемости

D68.9 Нарушение свертываемости неуточненное

O45.0 Преждевременная отслойка плаценты с нарушением свертываемости крови

O46.0 Дородовое кровотечение с нарушением свертываемости

O67.0 Кровотечение во время родов с нарушением свертываемости крови

O72.3 Послеродовая (ой) коагуляционный дефект, афибриногенемия, фибринолиз

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ПОЛОЖЕНИЕ 1.

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и являются «нормой беременности» (табл. 1).

Таблица 1.

Изменения в системе гемостаза во время беременности

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Фибриноген	2,0-4,5 г/л	4,0-6,5 г/л
Тромбоциты	150-350 * 10 ⁹	Не изменяются
Фактор II	75-125%	100-125%
Фактор V	75-125%	100-150%
Фактор VII	75-125%	150-250%
Фактор VIII	75-150%	200-500%
Фактор IX	75-125%	100-150%
Фактор X	75-125%	150-250%
Фактор XII	75-125%	100-200%
Фактор XIII	75-125%	35-75%
D-димер	Менее 0,5 мг/л	0,13-1,7 мг/л
Тканевой активатор плазминогена (ТРА)	1,6-13 мкг/л	3,3-9,2 мкг/л
Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI-1, РАI- 2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин C	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80-130%	Не изменяется

В целом система гемостаза и вне беременности имеет большой резерв – коагулопатическое кровотечение начинается только при снижении уровня

факторов менее 20-30% от нормы (табл. 2). При физиологической беременности этот резерв увеличивается еще в большей степени.

Таблица 2

Уровень факторов свертывания крови, необходимый для обеспечения эффективного гемостаза

Фактор	Плазменная концентрация, необходимая для гемостаза (ЕД/мл)	Период полураспада перелитых факторов	Восстановление в крови (как % от количества перелитого)
I (фибриноген)	100-150 мг/дл	3-6 дней	50%
II	0,4	2-5 дней	40-80%
V	0,1 – 0,25	15-36 ч	80%
VII	0,05 – 0,2	2-7 ч	70-80%
VIII	0,1 – 0,40	8-12 ч	60-80%
IX	0,1 – 0,4	18-24 ч	40-50%
X	0,1 – 0,2	1.5-2 дня	50%
XI	0,15 – 0,3	3-4 дня	90-100%
XIII	0,1 – 0,5	6-10 дней	5-100%
Ф. Виллебранда	0,25 – 0,5	3-5 ч	-

ПОЛОЖЕНИЕ 2. Изменения системы гемостаза в сторону «гипокоагуляции» во время беременности связаны либо с наследственным дефектом (чаще болезнь Виллебранда, реже – врожденный дефицит отдельных факторов свертывания крови), либо носят вторичный характер при развитии осложнений беременности и родов (кровопотеря, тромбоцитопения, тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени). На развитие «гипокоагуляции» во время беременности большое влияние оказывает применение антикоагулянтов и дезагрегантов.

ПОЛОЖЕНИЕ 3. При оказании неотложной помощи при критических состояниях в акушерстве, которые сопровождаются нарушениями в системе

гемостаза, лаборатория должна выполнять пять простых, доступных пробирочных тестов и инструментальное исследование – тромбозэластографию (ТЭГ) (уровень доказательности рекомендаций D, ASA – уровень А3, European guideline - уровень С1, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – сильная рекомендация) (табл. 3). Тромбозэластограф входит в перечень оборудования отделения анестезиологии и реанимации (приказы МЗ РФ № 919 и № 572). Этим тестам достаточно для принятия решения при диагностике и лечении коагулопатии и ДВС-синдрома в неотложной ситуации.

Таблица 3

Основные тесты оценки состояния системы гемостаза при оказании неотложной помощи

1. Количество тромбоцитов	150- 350 тыс в мкл	Критическое снижение – менее 50 тыс. в мкл
2. Концентрация фибриногена	2-4 г/л	Критическое снижение – менее 1 г/л
3. Протромбиновое время МНО – международное нормализованное отношение	= 1,0	Критическое увеличение – более 1,5
4. Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время –АПТВ, АЧТВ	28-32 с	Критическое увеличение – более чем в 1,5-2 раза выше нормы
5. D-димер или другие показатели ПДФФ		Увеличение
6. Тромбозэластография: графическая регистрация гипо- нормо- или гиперкоагуляции		

Даже при отсутствии лаборатории и тромбозэластографа в неотложной ситуации врач анестезиолог-реаниматолог и/или акушер-гинеколог должны выявить гипокоагуляцию и принять решение о немедленной коррекции компонентами крови. Необходимо провести пробирочный тест времени свертывания цельной крови по R. I. Lee и P.D. White (более 10 мин) или клиническая оценка диффузной кровоточивости (почти тест по W.W. Duke)

мест вколов, шва, мест установки дренажей, катетеров, появление (нарастание) петехиальной сыпи на коже и слизистых.

ПОЛОЖЕНИЕ 4. Для организации адекватной и своевременной диагностики и лечения нарушений в системе гемостаза во время беременности и в послеродовом периоде необходимо использовать унифицированные определения патологических состояний:

Коагулопатия (от лат. *coagulum* - «свертывание» и др.-греч. πάθος - «страдание») - патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свертывания крови в сторону *гипокоагуляции*. Именно этот термин используется в настоящее время в медицине критических состояний.

Причинами развития коагулопатии могут быть:

- Врожденный дефицит тромбоцитов и факторов свертывания крови.
- Снижение продукции тромбоцитов и факторов свертывания крови в костном мозге и печени.
- Ингибиторные формы – инактивация тромбоцитов и факторов свертывания крови образующимися антителами (ингибиторная форма гемофилии, иммунная тромбоцитопения)
- Эффект антикоагулянтов и дезагрегантов.
- Тромбоцитопения (гестационная, лекарственная).
- Гиперфибринолиз (генерализованный и локальный).
- Потеря тромбоцитов и факторов свертывания крови при массивной кровопотере.
- Гемодилюционная коагулопатия – разведение оставшихся тромбоцитов и факторов свертывания после массивной кровопотери при проведении инфузионной терапии только плазмозаменителями.
- Потребление тромбоцитов и факторов свертывания крови (ДВС-синдром, тромботическая микроангиопатия).

Далеко не все формы гипокоагуляции (в отличие от ДВС-синдрома)

сопровожаются критическим состоянием и полиорганной недостаточностью, что принципиально важно для определения лечебной тактики. Микротромбоз и полиорганная недостаточность изначально отсутствуют и для их развития требуются дополнительные факторы: длительный шок, централизация кровообращения, гипоксия, ацидоз, гипотермия, гемолиз и т.д. При условии своевременного эффективного хирургического гемостаза простое замещение компонентов свертывающей системы (тромбоциты, плазменные факторы) как правило, обеспечивает коррекцию коагулопатии без развития полиорганной недостаточности.

Определение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) включает в себя следующие пункты:

- ДВС-синдром - приобретённая, вторичная острая патология гемостаза.
- Сопутствует только ***критическому состоянию!!!***
- Относится к коагулопатиям потребления (coagulopathy consumptive) при которых потребляются компоненты свертывающей и, что самое важное с точки зрения исхода заболевания - компоненты противосвертывающей системы крови (физиологические антикоагулянты, тканевые активаторы плазминогена)
- Клинически ДВС-синдром может сопровождаться как ***кровотечением***, так и ***тромбозами в зоне микроциркуляции*** с формированием полиорганной недостаточности.

Исходя из современного понимания этиологии и патогенеза, ДВС-синдром не может быть «хроническим» и этот термин не должен использоваться (отсутствует в МКБ). На основании только лабораторных критериев активации свертывающей системы крови диагноз ДВС-синдром не выставляется, а можно только констатировать «гиперкоагуляционное состояние».

ПОЛОЖЕНИЕ 5. Как этиологический фактор для ДВС-синдрома рассматриваются только критические состояния (табл.4). При этих критических состояниях комплекс повреждающих факторов (шок, гипоксия, ацидоз и т.д.) приводит к потреблению тромбоцитов и факторов свертывания крови, истощением системы физиологических антикоагулянтов и фибринолитической системы с проявлением в виде микротромбоза (неявный ДВС-синдром) и формированием полиорганной недостаточности. ДВС-синдром лежит в основе развития необратимости при большинстве критических состояний (например, септический шок). В случае, когда этот процесс сопровождается критическим снижением компонентов свертывающей системы, развивается коагулопатическое кровотечение (явный ДВС-синдром).

Если состояние пациентки расценивается как удовлетворительное – должен рассматриваться другой диагноз.

Таблица 4

Критические состояния – этиологические факторы ДВС-синдрома

<p>Повреждение ткани:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Травма – Синдром сдавления – Ожоги – Повреждения ЦНС – Гемолитические трансфузионные реакции – Острые реакции на трансплантат 	<p>Прочие:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Шок – Остановка сердца – Гипоксия – Утопление (особенно в пресной воде) – Жировая эмболия – Аневризма аорты – Гигантские гемангиомы – Укусы некоторых змей
<p>Злокачественные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Рак – Химиотерапия рака – Лейкемия 	<p>Инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Грам+ бактерии – Грам - бактерии – Вирусы – Грибы

	<ul style="list-style-type: none"> – Простейшие – Риккетсии – Спирохеты
<p>Акушерские осложнения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Массивная кровопотеря – Отслойка плаценты – Преэклампсия / эклампсия / HELLP-синдром – Мертвый плод – Септический аборт и хориоамнионит – Эмболия амниотической жидкостью – Острая жировая дистрофия печени 	

ПОЛОЖЕНИЕ 6. Диагностика острых нарушений в системе гемостаза (коагулопатия, ДВС-синдром) в обязательном порядке складывается из картины основного заболевания, клинических проявлений и лабораторных тестов. Использование только лабораторных критериев, как для диагностики, так и для лечения в отрыве от клинической картины недопустимо. Шкалы для диагностики ДВС-синдрома приведены в Приложении 1 (ISTH -International society for thrombosis and haemostasis, 2001, JMHLW - Japan Ministry of Health, Labour, and Welfare, JAAM - Japanese Association for Acute Medicine, CDSS- Chinese DIC Scoring System, 2012)

ПОЛОЖЕНИЕ 7. Указанные шкалы диагностики ДВС-синдрома по ISTH, JMHLW, JAAM, CDSS не всегда могут учитывать особенности физиологии гемостаза при беременности (увеличение ПДФФ, фибриногена) и особенности критических состояний в акушерстве. Для диагностики ДВС-синдрома в акушерстве целесообразно использовать шкалу Japanese Society of Obstetrics and Gynecology, 2014 (табл. 5), которая учитывает особенности основного заболевания, клинических симптомов, органной недостаточности и лабораторных исследований. Эта шкала объединяет клинические ситуации с преобладанием кровотечения и ситуации с преобладанием микротромбоза и органной недостаточности. Несмотря на некоторую ограниченность,

характерную для всех шкал, именно подобный комплексный подход должен использоваться врачом акушером-гинекологом и врачом анестезиологом-реаниматологом для диагностики ДВС-синдрома и выбора лечебной тактики: применения заместительной терапии компонентами крови или физиологическими антикоагулянтами.

Таблица 5

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

Критерии	Оценка
1. Основные заболевания	
а. Отслойка плаценты	
Напряжение матки, гибель плода	5
Напряжение матки, живой плод	4
Подтверждение диагноза отслойки плаценты по данным УЗИ и КТГ	4
б. Эмболия амниотической жидкостью	
Острое легочное сердце	4
Искусственная вентиляция легких	3
Вспомогательная вентиляция	2
Только ингаляция кислорода	1
в. Связанное с ДВС-синдромом послеродовое кровотечение	
Кровь из матки вытекает с низкой свертываемостью	4
Кровотечение более 2 000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	3
Кровотечение 1000-2000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	1
г. Эклампсия	
Приступ эклампсии	4
д. Тяжелая инфекция	
Лихорадка, сопровождающаяся шоком, бактериемией и наличием в крови эндотоксинов	4
Продолжительная лихорадка или перемежающаяся лихорадка	1
е. Другие основные заболевания	1
2. Клинические симптомы	
а. Острая почечная недостаточность	
Анурия (<5 мл/час)	4
Олигурия (5-20 мл/час)	3

б. Острое нарушение дыхания (исключая эмболию амниотической жидкости)	
Искусственная или вспомогательная ИВЛ	4
Только ингаляция кислорода	1
в. Органная недостаточность	
Сердце (хрипы или пенная мокрота, и т.д.)	4
Печень (видимая желтуха, и т.д.)	4
Мозг (нарушения сознания, судороги, и т.д.)	4
Пищеварительный тракт (некротический энтерит, и т.д.)	4
Другая тяжелая органная недостаточность	4
г. Геморрагический диатез	
Макроскопическая гематурия и мелена, пурпура, и т.д.	4
д. Симптомы шока	
Частота пульса более 100 в мин	1
Систолическое АД менее 90 мм Нг или снижение на 40% и более	1
Холодный пот	1
Бледность	1
3. Результаты лабораторного исследования	
Продукты деградации фибрина-фибриногена более 10 пг/мл	1
Количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$	1
Фибриноген менее 1,5 г/л	1
Протромбиновое время более 15 с (или более 50% от нормы)	1
Реакция оседания эритроцитов менее 4 мм /15 мин или менее 15 мм/час	1
Время кровотечения более 5 минут	1
Другие компоненты гемостаза	
антиромбин менее 18 мг/дл или снижение до 60%, пламиноген, прекалликреин, другие факторы снижение на 50%	1
Диагноз	
8-12 баллов	Подозреваемый ДВС
Более или равно 13 баллов	Определенный ДВС

ПОЛОЖЕНИЕ 8. При любых формах нарушения гемостаза при критических состояниях с кровотечением основной задачей интенсивной терапии является хирургическая и консервативная остановка кровотечения.

ПОЛОЖЕНИЕ 9. При кровотечении любой локализации основным методом остановки кровотечения является *поэтапный хирургический гемостаз*. При необходимости хирургического вмешательства для остановки кровотечения операция должна выполняться в любых условиях (шок, ДВС-синдром и т.д.) и в любом ЛПУ с возможностью оказания хирургической помощи (хирургия, травма) (European guideline уровень доказательности рекомендаций A1).

ПОЛОЖЕНИЕ 10. Наряду с поэтапным хирургическим гемостазом при кровотечении, коагулопатии и ДВС-синдроме необходимо обеспечивать консервативный гемостаз, который включает следующие звенья:

1. Введение субстрата для свертывания крови: тромбоциты, факторы свертывания крови: тромбоконцентрат (тромбоцитарная масса), СЗП, криопреципитат, концентрат факторов протромбинового комплекса.

2. Усиление эффективности свертывания крови – рекомбинантный активированный фактор VII.

3. Предотвращение лизиса сгустка (системный и/или локальный гиперфибринолиз) – применить антифибринолитики.

Также необходимо соблюдать следующие правила для достижения эффективного гемостаза:

- Согревание пациентки
- Устранение гипоксии, ацидоза
- Коррекция гипокальциемии (ионизированный Ca^{2+} должен быть 1,1-1,3 ммоль/л и более)
- Устранение анемии (еще во время беременности – эритропоэтин, препараты железа)

ПОЛОЖЕНИЕ 11. В экстренной ситуации при массивной кровопотере и выраженном дефиците тромбоцитов и факторов свертывания крови ни клинически, ни лабораторными тестами невозможно различить

коагулопатию и явный ДВС-синдром. При продолжающемся коагулопатическом кровотечении необходимо максимально быстро восстанавливать достаточный уровень компонентов свертывающей системы (тромбоциты, факторы свертывания крови) и остановить кровотечение. Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей коагулопатии и ДВС-синдрома приведена в табл.10.

Таблица 10

Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей коагулопатии и ДВС-синдрома

Изменение показателей	Значение	Коррекция	Целевое значение
Тромбоциты менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$	Основной компонент тромба	Тромбомасса Тромбоконцентрат	Более $50 \cdot 10^9/\text{л}$
Фибриноген менее 1,0 г/л	Основной компонент тромба	Концентрат фибриногена, криопреципитат, СЗП	Более 1,0 г/л Оптимально более 2,0 г/л
АПТВ более 1,5 от нормы	Снижение уровня факторов внутреннего пути Действие гепарина	СЗП, фактор VII Инактивация гепарина протамина сульфатом	Норма
МНО более 1,5 от нормы	Снижение уровня факторов внешнего пути Действие АВК (Варфарин)	СЗП, концентрат факторов протромбинового комплекса, фактор VII	Не более 1,3
Гипокоагуляция на ТЭГ	Дефицит тромбоцитов и/или факторов свертывания крови.	Все имеющиеся компоненты крови или антидоты в зависимости от причины. Антифибринолитики	Нормо- или гиперкоагуляция
Диффузная кровоточивость	Действие дезагрегантов или антикоагулянтов		Прекращение кровоточивости

ПОЛОЖЕНИЕ 12. Для обеспечения консервативного гемостаза должны использоваться препараты с доказанной эффективностью (табл. 9). При массивной кровопотере необходимо максимально быстро реализовать

протокол «массивной трансфузии» и ввести компоненты крови в соотношении «эритроциты : СЗП : тромбоциты : криопреципитат» в соотношении «1:1:1:1» (имеются в виду эффективные дозы – табл.10). Возможны и другие сочетания: «эритроциты : СЗП» - «1 : 1», «эритроциты : СЗП : тромбоциты» - «1: 1 : 1», но эффективность этих сочетаний может быть снижена.

Таблица 10

Дозы препаратов для обеспечения консервативного гемостаза при острых коагулопатических кровотечениях

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

Нет доказательной базы в отношении гемостатического эффекта у этамзилата

натрия, викасола и хлорида кальция.

ПОЛОЖЕНИЕ 13. Рекомбинантные факторы и концентраты факторов свертывания крови обладают рядом преимуществ перед СЗП, а именно:

- *Возможность немедленного введения (опережает эффект СЗП на 30-40 мин)*
- Иммунологическая и инфекционная безопасность
- Уменьшается количество препаратов заместительной терапии (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса, эритроциты).
- Снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких (TRALI)
- Вводятся физиологические антикоагулянты в минимальных дозах, что особенно важно при «неявном» ДВС-синдроме с преобладанием клиники микротромбоза и ПОН.

ПОЛОЖЕНИЕ 14. Поскольку состояние гиперкоагуляции является вариантом «нормы беременности» группа антикоагулянтов (гепарин, низкомолекулярный гепарин) используется только для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после устранения кровотечения и обеспечения надежного местного и системного гемостаза. Также следует учитывать противопоказания к применению гепарина в акушерской практике:

- При неустранимом источнике кровотечения
- При тяжелой преэклампсии/эклампсии
- При эмболии амниотической жидкостью
- При HELLP-синдроме и остром жировом гепатозе
- При отслойке плаценты
- При предлежании плаценты
- При тромбоцитопении менее $75 \cdot 10^9/\text{л}$
- При врожденных коагулопатиях

Рекомендаций по применению гепарина (низкомолекулярного гепарина) при ДВС-синдроме в акушерстве нет и эта группа препаратов может использоваться только при отдельных формах в онкологии, фульминантной пурпуре и сосудистых заболеваниях.

ПОЛОЖЕНИЕ 15. Целевые параметры при реализации хирургического и консервативного гемостаза при кровотечении на фоне коагулопатии и/или ДВС-синдрома:

- Отсутствует кровотечение любой локализации и любой интенсивности.
- Гемоглобин в пределах 70-90 г/л
- Фибриноген более 1,0 г/л (оптимально более 2,0 г/л)
- Тромбоциты более $50 \cdot 10^9$ /л
- МНО, АПТВ менее 1,5 от нормы
- Нормо- или гиперкоагуляция на ТЭГ

При достижении указанных параметров коагулограммы и сохраняющемся кровотечении необходимо определить источник кровотечения и обеспечить хирургический гемостаз. Применение компонентов крови и факторов свертывания крови в этой ситуации будет полностью зависеть от объема кровопотери и наличия коагулопатии.

ПОЛОЖЕНИЕ 16. Развитие ДВС-синдрома без кровотечения – на фоне дефицита факторов противосвертывающей системы (tPA, физиологические антикоагулянты) при тяжелом сепсисе и септическом шоке или на фоне тромботической микроангиопатии – ТМА (в МКБ 10: М31.1) реализуется в виде распространенного микротромбообразования с развитием полиорганной недостаточности, что играет ключевую роль в формировании необратимости при этих критических состояниях. Профилактика и терапия этих форм ДВС-синдрома полностью зависит от эффективного лечения основного заболевания (сепсис, ТМА, аГУС, АФС, HELLP-синдром и т.д.). При дефиците антитромбина III (врожденном или приобретенном) ниже 65% от

нормы возможно применение концентрата антитромбина III (мнение экспертов). Доза антитромбина III подбирается в зависимости от степени его дефицита.

Приложение 1.

Шкалы диагностики ДВС-синдрома

Шкала диагностики неявного (non- overt) ДВС-синдрома

(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001)

Показатель	
1. Имеется ли у пациента заболевание, связанное с ДВС-синдромом: Да: 2 балла Нет: 0 баллов	Динамика изменений за 24 ч
2. Главные критерии	
Количество тромбоцитов: более $100 \cdot 10^9$: 0 баллов менее $100 \cdot 10^9$: 1 балл	Увеличение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Уменьшение: 1 балл
Удлинение протромбинового времени: менее 3 с: 0 баллов более 3 с: 1 балл	Уменьшение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Увеличение: 1 балл
Продукты деградации фибрина: Норма: 0 баллов Увеличение: 1 балл	Уменьшение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Увеличение: 1 балл
3. Вспомогательные критерии	
Антитромбин III Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл	
Протеин С Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл	
Другие антикоагулянты: Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл	
Сумма баллов более 5 – неявный ДВС-синдром	

Шкала диагностики явного (overt) ДВС-синдрома

(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001)

Есть ли у пациента заболевание, соответствующее ДВС-синдрому?

Если да, то переходим к шкале:

Показатель	Баллы
Количество тромбоцитов > 100*10 ⁹ 50-100*10 ⁹ < 50*10 ⁹	0 1 2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина Нет увеличения Умеренное увеличение Значительное увеличение	0 2 3
Увеличение протромбинового времени Менее чем на 3 с От 3 до 6 с Более чем на 6 с	0 1 2
Фибриноген Более 1 г/л Менее 1 г/л	0 1
Сумма баллов более 5 – явный ДВС-синдром	

**Сопоставление различных шкал диагностики явного ДВС-синдрома
(с кровотечением)**

Параметр	Критерии явного ДВС по ISTH	Критерии ДВС по JMWLW	Критерии ДВС по JAAM
Соответствующее заболевание	0 баллов	1 балл	0 баллов
Клинические проявления	0 баллов	Кровотечение – 1 балл ПОН -1 балл	SIRS более 3 – 1 балл
Тромбоциты, тыс в мкл	От 50 до 100 – 1 балл Менее 50 – 2 балла	От 80 до 120 – 1 балл От 50 до 80 – 2 балла Менее 50 -3 балла	От 80 до 120 и снижение на 30% – 1 балл От 50 до 80 – и снижение - 3 балла
ПДФ	Умеренное повышение – 2 балла Выраженное повышение- 3 балла	От 10 до 20 мкг/мл -1 балл От 20 до 40 мкг/мл – 2 балла Более 40 мкг/мл – 3 балла	От 10 до 25 мкг/мл -1 балл Более 25 мкг/мл – 3 балла
Фибриноген г/л	Менее 1,0 – 1 балл	От 1 до 1,5 -1 балл Менее 1,0 – 2 балла	Нет
Протромбиновое время	От 3 до 6 с – 1 балл Более 6 с – 2 балла	1,25-1,67 -1 балла Более 1,67 – 2 балла	Более 1,2 – 1 балл
Диагноз	Более 5 баллов	Более 7 баллов	Более 4 баллов

Примечание: ISTH - -International society for thrombosis and haemostasis, JMWLW - Japan Ministry of Health, Labour, and Welfare, JAAM - Japanese Association for Acute Medicine

Шкала диагностики ДВС-синдрома CDSS, 2012
(Chinese DIC Scoring System)

Пункты	Баллы
1. Соответствующее заболевание	2
2. Клинические проявления	
Кровотечение (кровоточивость), независимое от основного заболевания	Вставьте любое значение
Шок, нарушение микроциркуляции, независимое от основного заболевания	1
Необъясненная органная недостаточность	
3. Лабораторные исследования	
Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$)	
Более или равно 100	0
80–100	1
Менее 80	2
Уменьшение на 50% в течение 24 часов	1
Д-димер (мг/л)	
Менее 5	0
5–9	2
Более или равно 9	3
Удлинение ПТ и АПТВ	
Удлинение ПВ менее 3 с и удлинение АПТВ менее 10 с	0
Удлинение ПВ более или равно 3 с или удлинение АПТВ более или равно 10 с	1
Удлинение ПВ более или равно 6 с	2
Фибриноген (г/л)	
Более или равно 1,0	0
Менее 1.0	1
Диагноз: Семь баллов или больше.	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кровесберегающие технологии в акушерской практике клинические рекомендации (протокол лечения) Письмо Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3798
2. A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage An Essential Clinical Reference for Effective Management 2nd Ed. /Edit.: S. Arulkumaran, M. Karoshi, L. G. Keith, A.B. Lalondé, Ch. B-Lynch-The Global Library of Women's Medicine-Sapiens Publishin-2012-654 p
3. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB, Grotegut CA, Halimeh S, Herman JH, Hofer S, James AH, Kouides PA, Paidas MJ, Peyvandi F, Winikoff R. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. <i>Transfusion</i> . 2014 Jul;54(7):1756-68.
4. Adukauskienė D, Veikutienė A, Adukauskaitė A, Veikutis V, Rimaitis K. The usage of blood components in obstetrics. <i>Medicina (Kaunas)</i> . 2010;46(8):561-7
5. Allard S, Green L, Hunt BJ. How we manage the haematological aspects of major obstetric haemorrhage. <i>Br J Haematol</i> . 2014 Jan;164(2):177-88
6. Álvarez P, Carrasco R, Romero-Dapueto C, Castillo RL. Transfusion-Related Acute Lung Injured (TRALI): Current Concepts. <i>Open Respir Med J</i> . 2015 Jun 26;9:92-6
7. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. <i>Anesthesiology</i> . 2015 Feb;122(2): 241-75.
8. Ausset S, Glassberg E, Nadler R, Sunde G, Cap AP, Hoffmann C, Plang S, Sailliol A. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting: A critical appraisal of the medical literature and available alternatives. <i>J Trauma Acute Care Surg</i> . 2015 Jun;78(6 Suppl 1):S70-5.
9. Ball C.G. Damage control resuscitation: history, theory and technique. <i>Can J Surg</i> . 2014 Feb;57(1):55-60
10. Basaranoğlu S, Evsen MS, Ağaçayak E, Deregözü A, Tunç SY, Yılmaz Z, Yıldırım Y, Sak ME, Yıldırım ZB, Kavak GÖ, Gül T. Evaluation of Obstetrical Patients with Disseminated Intravascular Coagulopathy - Tertiary Center Experience. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> . 2015 Oct 29:1-20.
11. Benes J, Zatloukal J, Kletecka J. Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment - A Multidisciplinary Review. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2015 Sep 14;2:62.
12. Benhamou D. Plasma transfusion: products and indications. 2012 guidelines update. <i>Transfus Clin Biol</i> . 2012 Nov;19(4-5):253-62.
13. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. <i>World J Gastroenterol</i> . 2015 Sep 21;21(35):10062-71.
14. Bolliger D, Mauermann E, Tanaka KA. Thresholds for Perioperative Administration of Hemostatic Blood Components and Coagulation Factor Concentrates: An Unmet Medical Need. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i> . 2015 Jun;29(3):768-76. doi: 10.1053/j.jvca.2015.02.023.
15. Bonhomme F, Ajzenberg N, Schved JF, Molliex S, Samama CM; French Anaesthetic and Intensive Care Committee on Evaluation of Routine Preoperative Testing; French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Pre-interventional haemostatic assessment: Guidelines from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care. <i>Eur J Anaesthesiol</i> . 2013 Apr;30(4):142-62

16.	Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. <i>Curr Opin Anaesthesiol</i> . 2015 Jun;28(3):275-84.
17.	Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. <i>Ann Intern Med</i> . 2012 Jul 3;157(1):49-58.
18.	Chestnut's Obstetric anesthesia: principles and practice/David H. Chestnut e al.-5th ed.- Elsevier Science – 2014 –1304 p.
19.	Clevenger B, Mallett SV. Intraoperative management of coagulation. <i>Br J Hosp Med (Lond)</i> . 2014 May;75(5):C76-9.
20.	Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. <i>Anaesthesia</i> . 2015 Jan;70 Suppl 1:78-86
21.	Critical Care Obstetrics, 5th ed. Ed. Belfort G.Saade, M.Foley, J.Phelan and G.Dildy-Blackwell Publishing Ltd/-2010-750 p.
22.	Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in Obstetrics. <i>Obstet Gynecol</i> . 2015 Nov;126(5):999-1011.
23.	Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, Rouse DJ. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2015 Jul;213(1):76.e1-10.
24.	de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. <i>Obstet Gynecol Surv</i> . 2012 Jul;67(7):426-35
25.	de Lange NM, van Rheenen-Flach LE, Lancé MD, Mooyman L, Woiski M, van Pampus EC, Porath M, Bolte AC, Smits L, Henskens YM, Scheepers HC. Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. <i>Br J Anaesth</i> . 2014 May;112(5):852-9
26.	Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management edit. H.Cohen, P. O'Brien.- Springer -2012-252 p.
27.	Ducloy-Bouthors AS, Susen S, Wong CA, Butwick A, Vallet B, Lockhart E. Medical advances in the treatment of postpartum hemorrhage. <i>Anesth Analg</i> . 2014 Nov;119(5):1140-7.
28.	El Kenz H, Van der Linden P. Transfusion-related acute lung injury. <i>Eur J Anaesthesiol</i> . 2014 Jul;31(7):345-50
29.	Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2015 Oct;213(4):452-63.
30.	Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, Than NG, Tomer A, Mazor M. DIC score in pregnant women--a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. <i>PLoS One</i> . 2014 Apr 11;9(4):e93240.
31.	Faraoni D, Carlier C, Samama CM, Levy JH, Ducloy-Bouthors AS. Efficacy and safety of tranexamic acid administration for the prevention and/or the treatment of post-partum haemorrhage: a systematic review with meta-analysis]. <i>Ann Fr Anesth Reanim</i> . 2014 Nov;33(11):563-71.
32.	Fisher AD, Miles EA, Cap AP, Strandenes G, Kane SF. Tactical Damage Control Resuscitation. <i>Mil Med</i> . 2015 Aug;180(8):869-75.
33.	Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? <i>Crit Care Med</i> . 2012 Sep;40(9):2704-8
34.	Fowler A, Perry DJ. Laboratory monitoring of haemostasis. <i>Anaesthesia</i> . 2015 Jan;70 Suppl 1:68-72
35.	Franchini M, Franchi M, Bergamini V, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Lippi G.

The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. <i>Clin Obstet Gynecol.</i> 2010 Mar;53(1):219-27.
36. Gando S. Role of fibrinolysis in sepsis. <i>Semin Thromb Hemost.</i> 2013 Jun;39(4):392-9
37. Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. Cell Salvage in Obstetrics. <i>Anesth Analg.</i> 2015 Aug;121(2):465-8.
38. Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. Cell Salvage in Obstetrics. <i>Anesth Analg.</i> 2015 Aug;121(2):465-8
39. Grainger H, Catling S. Intraoperative cell salvage in obstetrics. <i>J Perioper Pract.</i> 2011 Aug;21(8):264-70.
40. Grottke O, Frietsch T, Maas M, Lier H, Rossaint R; German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Dealing with massive bleeding and associated perioperative coagulopathy: recommendations for action of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. <i>Anaesthesist.</i> 2013 Mar;62(3):213-16, 218-20, 222-4
41. Hart C, Spannagl M. Coagulation disorders in the intensive care station. <i>Internist (Berl).</i> 2014 May;55(5):521-8
42. Hemostasis and thrombosis : basic principles and clinical practice. — 6th ed. / ed. V.J. Marder [et al.].- Lippincott Williams & Wilkins-2013-1566 p.
43. Hook KM, Abrams CS. The loss of homeostasis in hemostasis: new approaches in treating and understanding acute disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. <i>Clin Transl Sci.</i> 2012 Feb;5(1):85-92.
44. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Feb 27;370(9):847-59
45. Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. <i>J Thromb Haemost.</i> 2014 Jul;12(7):1010-9
46. Iba T, Saitoh D, Gando S, Thachil J. The usefulness of antithrombin activity monitoring during antithrombin supplementation in patients with sepsis- associated disseminated intravascular coagulation. <i>Thromb Res.</i> 2015 May;135(5):897-901
47. Iba T, Saitoh D. Efficacy of antithrombin in preclinical and clinical applications for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. <i>J Intensive Care.</i> 2014 Dec 31;2(1): 66.
48. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. <i>J Intensive Care.</i> 2014 Dec 31;2(1):67.
49. Jadon A, Bagai R. Blood transfusion practices in obstetric anaesthesia. <i>IndianJ Anaesth.</i> 2014 Sep;58(5):629-36.
50. Johansen ME. Hemostasis and endothelial damage during sepsis. <i>Dan Med J.</i> 2015 Aug;62(8):B5135
51. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, Cipolle MD, Cohn CS, Fung MK, Grossman BJ, Mintz PD, O'Malley BA, Sesok-Pizzini DA, Shander A, Stack GE, Webert KE, Weinstein R, Welch BG, Whitman GJ, Wong EC, Tobian AA; AABB. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. <i>Ann Intern Med.</i> 2015 Feb 3;162(3):205-13.
52. Kawahara Y, Watanabe Y, Tomoda Y, Kino S. Contribution of central hospital laboratory to critical bleeding. <i>Rinsho Byori.</i> 2014 Dec;62(12): 1286-94.
53. Kobayashi T. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score. <i>J Obstet Gynaecol Res.</i> 2014 Jun;40(6):1500-6.
54. Kozek-Langenecker SA. Coagulation and transfusion in the postoperative bleeding patient. <i>Curr Opin Crit Care.</i> 2014 Aug;20(4):460-6.
55. Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ. Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. <i>J Intensive Care.</i> 2014 Dec 31;2(1):65.
56. Kury FS, Cimino JJ. Computationally Comparing and Analyzing All Published Scoring Systems for Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. <i>Stud Health Technol Inform.</i> 2015;216:956.

57.	Lalonde A; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2012 May;117(2):108-18.
58.	Lee R. I. a. White P. D. A clinical study of the coagulation time of blood, <i>Amer. J. med. Sci.</i> , v. 145, p. 495, 1913.
59.	Levi M, Hunt BJ. A critical appraisal of point-of-care coagulation testing in critically ill patients. <i>J Thromb Haemost.</i> 2015 Sep 2.
60.	Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. <i>Br J Haematol.</i> 2009 Apr;145(1):24-33
61.	Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. <i>Semin Thromb Hemost.</i> 2014 Nov;40(8):874-80
62.	Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. <i>Int J Lab Hematol.</i> 2014 Jun;36(3):228-36.
63.	Li BQ, Sun HC. Research progress of acute coagulopathy of trauma-shock. <i>Chin J Traumatol.</i> 2015 Apr 1;18(2):95-7.
64.	Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, Gorlin JB, Lagrew DC, Levy BS; National Partnership for Maternal Safety; Council on Patient Safety in Women's Health Care. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Obstetric Hemorrhage. <i>Obstet Gynecol.</i> 2015 Jul;126(1):155-62.
65.	Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, Gorlin JB, Lagrew DC, Levy BS; National Partnership for Maternal Safety; Council for Patient Safety in Women's Health Care. National Partnership for Maternal Safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. <i>Anesth Analg.</i> 2015 Jul;121(1):142-8
66.	Mallett SV, Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis. <i>Anaesthesia.</i> 2015 Jan;70 Suppl 1:73-7
67.	McDaniel LM, Etchill EW, Raval JS, Neal MD. State of the art: massive transfusion. <i>Transfus Med.</i> 2014 Jun;24(3):138-44
68.	Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. <i>Br J Anaesth.</i> 2014 Dec;113(6):922-34
69.	Nebout S, Merbai N, Faitot V, Keita H. Management of major postpartum hemorrhage. <i>Presse Med.</i> 2014 Feb;43(2):111-7
70.	Nigam A, Prakash A, Saxena P. Blood transfusion in obstetrics. <i>Kathmandu Univ Med J (KUMJ).</i> 2013 Oct-Dec;11(44):355-9.
71.	Novotný J, Penka M. Disturbances of hemostasis in sepsis. <i>Vnitr Lek.</i> 2012 Jun;58(6): 439-47
72.	Obstetric Intensive Care Manual, /ed. M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite- 3rd ed.- McGraw-Hill Comp.-2011-350 p.
73.	Obstetrics : normal and problem pregnancies / ed. S.G. Gabbe et al.—6th ed.- Saunders Elsevier-2012 -1292 p.
74.	Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. <i>Br J Anaesth.</i> 2013 Oct;111(4):549-63
75.	Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An Update on the use of Massive Transfusion Protocols in Obstetrics. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2015 Sep 5. pii: S0002-9378(15)01016-9.
76.	Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2015 Sep 5.
77.	Paterson TA, Stein DM. Hemorrhage and coagulopathy in the critically ill. <i>Emerg Med Clin North Am.</i> 2014 Nov;32(4):797-810.
78.	Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. <i>Br J Anaesth.</i> 2013 Dec;111 Suppl

1:i71-82
79. Queenan`s Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach, 6th Ed./edit. J.T. Queenan, C.Y. Spong,Ch.J.Lockwood-Wiley-2015-488 p.
80. Retter A, Barrett NA. The management of abnormal haemostasis in the ICU. Anaesthesia. 2015 Jan;70 Suppl 1:121-7
81. Roessler M, Bode K, Bauer M. Fluid resuscitation in hemorrhage. Anaesthesist. 2014 Oct;63(10):730-44
82. Rossi”principles of transfusion medicine/edit. by T. L. Simon, E.I. Snider, B.G.Solheim et al.-4th ed. –Wiley-Blackwell-2009-1095 p.
83. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Antepartum Haemorrhage Green–top Guideline No. 63 November 2011
84. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 47 Blood Transfusion in Obstetrics- May 2015
85. Schorn MN, Phillippi JC. Volume replacement following severe postpartum hemorrhage. J Midwifery Womens Health. 2014 May-Jun;59(3):336-43.
86. Schweisfurth H, Sopivnik I, Moog R. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). Pneumologie. 2014 Sep;68(9):599-603
87. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. Semin Thromb Hemost. 2015 Sep;41(6):650-8.
88. Sentilhes L, Daniel V, Darsonval A, Deruelle P, Vardon D, Perrotin F, Le Ray C, Senat MV, Winer N, Maillard F, Deneux-Tharoux C. Study protocol. TRAAP -TRAnexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Jun 14;15:135
89. Shnider and Levinson`s anesthesia for obstetrics.—5th ed. / editor, M. Suresh [et al.]/ Lippincott Williams & Wilkins-2013-861 p.
90. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. Curr Opin Anaesthesiol. 2015 Apr;28 (2):227-36
91. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. Br J Anaesth. 2012 Dec;109(6):851-63
92. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L,Schultz A, Vincent JL, Rossaint R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2013 Apr 19;17(2):R76.
93. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. Thromb Haemost. 2015 Aug 31;114(3):537-45
94. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost. 2001Nov;86(5): 1327-30
95. Therapeutic Advances in Thrombosis/edit. D.J. Moliterno [et al.]-Wiley- 2nd Ed. -2013-388 p.
96. Thrombosis and hemostasis study group in hematology branch of the Chinese Medical Association.Chinese experts` consensus on the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (2012 edition). Chin J Hematol. 2012;33(11):978–9.
97. Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. Semin Hematol. 2013 Jul;50(3):222-31
98. Tunçalp O, Souza JP, Gülmezoglu M; World Health Organization. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet. 2013 Dec;123(3):254-6

99. Venugopal A. Disseminated intravascular coagulation. <i>Indian J Anaesth.</i> 2014 Sep;58(5):603-8.
100. Vishnu P, Aboulafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. <i>Br J Haematol.</i> 2015 Oct 9.
101. Vymazal T. Massive hemorrhage management-a best evidence topic report. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2015 Jul 27;11:1107-11.
102. Wada H, Matsumoto T, Aota T, Yamashita Y. Progress in diagnosis and treatment for disseminated intravascular coagulation. <i>Rinsho Ketsueki.</i> 2015 Feb;56(2):169-76.
103. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Hatada T. Disseminated intravascular coagulation: testing and diagnosis. <i>Clin Chim Acta.</i> 2014 Sep 25;436:130-4.
104. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Recent therapeutic strategy for disseminated intravascular coagulation. <i>Rinsho Ketsueki.</i> 2014Jan;55(1): 75-82.
105. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. <i>Transfus Med Rev.</i> 2014 Jul;28(3):107-13
106. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, Misso K, Ross J, Severens J, Kleijnen J. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. <i>Health Technol Assess.</i> 2015 Jul;19(58):1-228,
107. WHO Guidelines for the Management of Postpartum Haemorrhage and Retained Placenta. Geneva: World Health Organization; 2009.
108. Working Party.; Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. <i>Anaesthesia.</i> 2013 Sep;68(9):9 66-72.
109. Yamaura K. Perioperative management of blood coagulation--monitoring of coagulation disorder and fibrinolysis. <i>Fukuoka Igaku Zasshi.</i> 2014 Mar;105(3):67-73
110. Yoshihara M, Uno K, Tano S, Mayama M, Ukai M, Kondo S, Kokabu T, Kishigami Y, Oguchi H. The efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for obstetric disseminated intravascular coagulation: a retrospective study. <i>Crit Care.</i> 2015 Oct 20;19(1):369

**20. Интенсивная терапия острых нарушений
гемостаза в акушерстве
(коагулопатия, ДВС-синдром)
Клинические рекомендации
(протоколы лечения)**

**Куликов А.В., Шифман Е.М., Буланов А.Ю.,
Заболотских И.Б., Синьков С.В.**

Оглавление

1. Список сокращений.....	3
2. Методология.....	4
3. Коды МКБ.....	8
4. Изменения гемостаза во время беременности.....	9
5. Тесты для оценки состояния системы гемостаза.....	11
6. Определения острых нарушений в системе гемостаза.....	12
7. Этиология и патогенез острых нарушений в системе гемостаза...	13
8. Диагностика острых нарушений в системе гемостаза (шкалы ДВС-синдрома).....	16
9. Интенсивная терапия острых нарушений в системе гемостаза.....	21
10. ДВС-синдром и микротромбоз.....	25
11. Литература.....	27

Список сокращений

HELLP	Гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и тромбоцитопения
PAI	Ингибитор активатора плазминогена
SIRS	Синдром системного воспалительного ответа
TFPI	Ингибитор пути тканевого фактора
TRALI	Пострансфузионное повреждение легких
АВК	Антагонисты витамина К
АПТВ	Активированное парциальное тромбопластиновое время
аГУС	Атипичный гемолитико-уремический синдром
АФС	Антифосфолипидный синдром
ДВС, DIC	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
МКБ	Международная классификация болезней
МНО	Международное нормализованное отношение
ОЖДП	Острая жировая дистрофия печени
ПВ	Протромбиновое время
ПДФФ	Продукты деградации фибрина-фибриногена
ПОН	Полиорганная недостаточность
ТМА	Тромботическая микроангиопатия
СЗП	Свежезамороженная плазма
ТЭГ	Тромбоэластография

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ,

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и

C	демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте

ФАР (www.far.org.ru) и на сайте «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов» (www.arfpoint.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Коды МКБ:

D65 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание [синдром дефибринации]

D68.8 Другие уточненные нарушения свертываемости

D68.9 Нарушение свертываемости неуточненное

O45.0 Преждевременная отслойка плаценты с нарушением свертываемости крови

O46.0 Дородовое кровотечение с нарушением свертываемости

O67.0 Кровотечение во время родов с нарушением свертываемости крови

O72.3 Послеродовая (ой) коагуляционный дефект, афибриногенемия, фибринолиз

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ПОЛОЖЕНИЕ 1.

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и являются «нормой беременности» (табл. 1).

Таблица 1.

Изменения в системе гемостаза во время беременности

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Фибриноген	2,0-4,5 г/л	4,0-6,5 г/л
Тромбоциты	150-350 * 10 ⁹	Не изменяются
Фактор II	75-125%	100-125%
Фактор V	75-125%	100-150%
Фактор VII	75-125%	150-250%
Фактор VIII	75-150%	200-500%
Фактор IX	75-125%	100-150%
Фактор X	75-125%	150-250%
Фактор XII	75-125%	100-200%
Фактор XIII	75-125%	35-75%
D-димер	Менее 0,5 мг/л	0,13-1,7 мг/л
Тканевой активатор плазминогена (ТРА)	1,6-13 мкг/л	3,3-9,2 мкг/л
Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI-1, РАI- 2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин С	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80-130%	Не изменяется

В целом система гемостаза и вне беременности имеет большой резерв – коагулопатическое кровотечение начинается только при снижении уровня факторов менее 20-30% от нормы (табл. 2). При физиологической беременности этот резерв увеличивается еще в большей степени.

Таблица 2

**Уровень факторов свертывания крови, необходимый для обеспечения
эффективного гемостаза**

Фактор	Плазменная концентрация, необходимая для гемостаза (ЕД/мл)	Период полураспада перелитых факторов	Восстановление в крови (как % от количества перелитого)
I (фибриноген)	100-150 мг/дл	3-6 дней	50%
II	0,4	2-5 дней	40-80%
V	0,1 – 0,25	15-36 ч	80%
VII	0,05 – 0,2	2-7 ч	70-80%
VIII	0,1 – 0,40	8-12 ч	60-80%
IX	0,1 – 0,4	18-24 ч	40-50%
X	0,1 – 0,2	1.5-2 дня	50%
XI	0,15 – 0,3	3-4 дня	90-100%
XIII	0,1 – 0,5	6-10 дней	5-100%
Ф. Виллебранда	0,25 – 0,5	3-5 ч	-

ПОЛОЖЕНИЕ 2. Изменения системы гемостаза в сторону «гипокоагуляции» во время беременности связаны либо с наследственным дефектом (чаще болезнь Виллебранда, реже – врожденный дефицит отдельных факторов свертывания крови), либо носят вторичный характер при развитии осложнений беременности и родов (кровопотеря, тромбоцитопения, тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени). На развитие «гипокоагуляции» во время беременности большое влияние оказывает применение антикоагулянтов и дезагрегантов.

ПОЛОЖЕНИЕ 3. При оказании неотложной помощи при критических состояниях в акушерстве, которые сопровождаются нарушениями в системе гемостаза, лаборатория должна выполнять пять простых, доступных пробирочных тестов и инструментальное исследование – тромбоэластографию (ТЭГ) (уровень доказательности рекомендаций D, ASA

– уровень А3, European guideline - уровень С1, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – сильная рекомендация) (табл. 3). Тромбоэластограф входит в перечень оборудования отделения анестезиологии и реанимации (приказы МЗ РФ № 919 и № 572). Этих тестов достаточно для принятия решения при диагностике и лечении коагулопатии и ДВС-синдрома в неотложной ситуации.

Таблица 3

Основные тесты оценки состояния системы гемостаза при оказании неотложной помощи

1. Количество тромбоцитов	150- 350 тыс в мкл	Критическое снижение – менее 50 тыс. в мкл
2. Концентрация фибриногена	2-4 г/л	Критическое снижение – менее 1 г/л
3. Протромбиновое время МНО – международное нормализованное отношение	= 1,0	Критическое увеличение – более 1,5
4. Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время –АПТВ, АЧТВ	28-32 с	Критическое увеличение – более чем в 1,5-2 раза выше нормы
5. D-димер или другие показатели ПДФФ		Увеличение
6. Тромбоэластография: графическая регистрация гипо- нормо- или гиперкоагуляции		

Даже при отсутствии лаборатории и тромбоэластографа в неотложной ситуации врач анестезиолог-реаниматолог и/или акушер-гинеколог должны выявить гипокоагуляцию и принять решение о немедленной коррекции компонентами крови. Необходимо провести пробирочный тест времени свертывания цельной крови по R. I. Lee и P.D. White (более 10 мин) или клиническая оценка диффузной кровоточивости (почти тест по W.W. Duke) мест вколов, шва, мест установки дренажей, катетеров, появление (нарастание) петехиальной сыпи на коже и слизистых.

ПОЛОЖЕНИЕ 4. Для организации адекватной и своевременной

диагностики и лечения нарушений в системе гемостаза во время беременности и в послеродовом периоде необходимо использовать унифицированные определения патологических состояний:

Коагулопатия (от лат. *coagulum* - «свертывание» и др.-греч. πάθος - «страдание») - патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свертывания крови в сторону **гипокоагуляции**. Именно этот термин используется в настоящее время в медицине критических состояний.

Причинами развития коагулопатии могут быть:

- Врожденный дефицит тромбоцитов и факторов свертывания крови.
- Снижение продукции тромбоцитов и факторов свертывания крови в костном мозге и печени.
- Ингибиторные формы – инактивация тромбоцитов и факторов свертывания крови образующимися антителами (ингибиторная форма гемофилии, иммунная тромбоцитопения)
 - Эффект антикоагулянтов и дезагрегантов.
 - Тромбоцитопения (гестационная, лекарственная).
 - Гиперфибринолиз (генерализованный и локальный).
 - Потеря тромбоцитов и факторов свертывания крови при массивной кровопотере.
- Гемодилуционная коагулопатия – разведение оставшихся тромбоцитов и факторов свертывания после массивной кровопотери при проведении инфузионной терапии только плазмозаменителями.
- Потребление тромбоцитов и факторов свертывания крови (ДВС-синдром, тромботическая микроангиопатия).

Далеко не все формы гипокоагуляции (в отличие от ДВС-синдрома) сопровождаются критическим состоянием и полиорганной недостаточностью, что принципиально важно для определения лечебной тактики. Микротромбоз и полиорганная недостаточность изначально отсутствуют и для их развития требуются дополнительные факторы:

длительный шок, централизация кровообращения, гипоксия, ацидоз, гипотермия, гемолиз и т.д. При условии своевременного эффективного хирургического гемостаза простое замещение компонентов свертывающей системы (тромбоциты, плазменные факторы) как правило, обеспечивает коррекцию коагулопатии без развития полиорганной недостаточности.

Определение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) включает в себя следующие пункты:

- ДВС-синдром - приобретённая, вторичная острая патология гемостаза.
- Сопутствует только **критическому состоянию!!!**
- Относится к коагулопатиям потребления (coagulopathy consumptive) при которых потребляются компоненты свертывающей и, что самое важное с точки зрения исхода заболевания - компоненты противосвертывающей системы крови (физиологические антикоагулянты, тканевые активаторы плазминогена)
- Клинически ДВС-синдром может сопровождаться как **кровотечением**, так и **тромбозами в зоне микроциркуляции** с формированием полиорганной недостаточности.

Исходя из современного понимания этиологии и патогенеза, ДВС-синдром не может быть «хроническим» и этот термин не должен использоваться (отсутствует в МКБ). На основании только лабораторных критериев активации свертывающей системы крови диагноз ДВС-синдром не выставляется, а можно только констатировать «гиперкоагуляционное состояние».

ПОЛОЖЕНИЕ 5. Как этиологический фактор для ДВС-синдрома рассматриваются только критические состояния (табл.4). При этих критических состояниях комплекс повреждающих факторов (шок, гипоксия,

ацидоз и т.д.) приводит к потреблению тромбоцитов и факторов свертывания крови, истощением системы физиологических антикоагулянтов и фибринолитической системы с проявлением в виде микротромбоза (неявный ДВС-синдром) и формированием полиорганной недостаточности. ДВС-синдром лежит в основе развития необратимости при большинстве критических состояний (например, септический шок). В случае, когда этот процесс сопровождается критическим снижением компонентов свертывающей системы, развивается коагулопатическое кровотечение (явный ДВС-синдром).

Если состояние пациентки расценивается как удовлетворительное – должен рассматриваться другой диагноз.

Таблица 4

Критические состояния – этиологические факторы ДВС-синдрома

<p>Повреждение ткани:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Травма - Синдром сдавления - Ожоги - Повреждения ЦНС - Гемолитические трансфузионные реакции - Острые реакции на трансплантат 	<p>Прочие:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Шок - Остановка сердца - Гипоксия - Утопление (особенно в пресной воде) - Жировая эмболия - Аневризма аорты - Гигантские гемангиомы - Укусы некоторых змей
<p>Злокачественные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Рак - Химиотерапия рака - Лейкемия 	<p>Инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Грам+ бактерии - Грам - бактерии - Вирусы - Грибы - Простейшие - Риккетсии - Спирохеты
<p>Акушерские осложнения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Массивная кровопотеря - Отслойка плаценты 	

- Преэклампсия / эклампсия / HELLP-синдром
- Мертвый плод
- Септический аборт и хориоамнионит
- Эмболия амниотической жидкостью
- Острая жировая дистрофия печени

ПОЛОЖЕНИЕ 6. Диагностика острых нарушений в системе гемостаза (коагулопатия, ДВС-синдром) в обязательном порядке складывается из картины основного заболевания, клинических проявлений и лабораторных тестов. Использование только лабораторных критериев, как для диагностики, так и для лечения в отрыве от клинической картины недопустимо. Шкалы для диагностики ДВС-синдрома приведены в Приложении 1 (ISTH -International society for thrombosis and haemostasis, 2001, JMHLW - Japan Ministry of Health, Labour, and Welfare, JAAM - Japanese Association for Acute Medicine, CDSS- Chinese DIC Scoring System, 2012)

ПОЛОЖЕНИЕ 7. Указанные шкалы диагностики ДВС-синдрома по ISTH, JMHLW, JAAM, CDSS не всегда могут учитывать особенности физиологии гемостаза при беременности (увеличение ПДФФ, фибриногена) и особенности критических состояний в акушерстве. Для диагностики ДВС-синдрома в акушерстве целесообразно использовать шкалу Japanese Society of Obstetrics and Gynecology, 2014 (табл. 5), которая учитывает особенности основного заболевания, клинических симптомов, органной недостаточности и лабораторных исследований. Эта шкала объединяет клинические ситуации с преобладанием кровотечения и ситуации с преобладанием микротромбоза и органной недостаточности. Несмотря на некоторую ограниченность, характерную для всех шкал, именно подобный комплексный подход должен использоваться врачом акушером-гинекологом и врачом анестезиологом-реаниматологом для диагностики ДВС-синдрома и выбора лечебной тактики: применения заместительной терапии компонентами крови или физиологическими антикоагулянтами.

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

Критерии	Оценка
1. Основные заболевания	
а. Отслойка плаценты	
Напряжение матки, гибель плода	5
Напряжение матки, живой плод	4
Подтверждение диагноза отслойки плаценты по данным УЗИ и КТГ	4
б. Эмболия амниотической жидкостью	
Острое легочное сердце	4
Искусственная вентиляция легких	3
Вспомогательная вентиляция	2
Только ингаляция кислорода	1
в. Связанное с ДВС-синдромом послеродовое кровотечение	
Кровь из матки вытекает с низкой свертываемостью	4
Кровотечение более 2 000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	3
Кровотечение 1000-2000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	1
г. Эклампсия	
Приступ эклампсии	4
д. Тяжелая инфекция	
Лихорадка, сопровождающаяся шоком, бактериемией и наличием в крови эндотоксинов	4
Продолжительная лихорадка или перемежающаяся лихорадка	1
е. Другие основные заболевания	1
2. Клинические симптомы	
а. Острая почечная недостаточность	
Анурия (<5 мл/час)	4
Олигурия (5-20 мл/час)	3
б. Острое нарушение дыхания (исключая эмболию амниотической жидкости)	
Искусственная или вспомогательная ИВЛ	4
Только ингаляция кислорода	1
в. Органная недостаточность	
Сердце (хрипы или пенная мокрота, и т.д.)	4

Печень (видимая желтуха, и т.д.)	4
Мозг (нарушения сознания, судороги, и т.д.)	4
Пищеварительный тракт (некротический энтерит, и т.д.)	4
Другая тяжелая органная недостаточность	4
г. Геморрагический диатез	
Макроскопическая гематурия и мелена, пурпура, и т.д.	4
д. Симптомы шока	
Частота пульса более 100 в мин	1
Систолическое АД менее 90 мм Нг или снижение на 40% и более	1
Холодный пот	1
Бледность	1
3. Результаты лабораторного исследования	
Продукты деградации фибрина-фибриногена более 10 пг/мл	1
Количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$	1
Фибриноген менее 1,5 г/л	1
Протромбиновое время более 15 с (или более 50% от нормы)	1
Реакция оседания эритроцитов менее 4 мм /15 мин или менее 15 мм/час	1
Время кровотечения более 5 минут	1
Другие компоненты гемостаза	
антитромбин менее 18 мг/дл или снижение до 60%, плазминоген, прекалликреин, другие факторы снижение на 50%	1
Диагноз	
8-12 баллов	Подозреваемый ДВС
Более или равно 13 баллов	Определенный ДВС

ПОЛОЖЕНИЕ 8. При любых формах нарушения гемостаза при критических состояниях с кровотечением основной задачей интенсивной терапии является хирургическая и консервативная остановка кровотечения.

ПОЛОЖЕНИЕ 9. При кровотечении любой локализации основным методом остановки кровотечения является *поэтапный хирургический гемостаз*. При необходимости хирургического вмешательства для остановки кровотечения операция должна выполняться в любых условиях (шок, ДВС-синдром и т.д.) и в любом ЛПУ с возможностью оказания хирургической помощи (хирургия,

травма) (European guideline уровень доказательности рекомендаций A1).

ПОЛОЖЕНИЕ 10. Наряду с поэтапным хирургическим гемостазом при кровотечении, коагулопатии и ДВС-синдроме необходимо обеспечивать консервативный гемостаз, который включает следующие звенья:

1. Введение субстрата для свертывания крови: тромбоциты, факторы свертывания крови: тромбоконцентрат (тромбоцитарная масса), СЗП, криопреципитат, концентрат факторов протромбинового комплекса.

2. Усиление эффективности свертывания крови – рекомбинантный активированный фактор VII.

3. Предотвращение лизиса сгустка (системный и/или локальный гиперфибринолиз) – применить антифибринолитики.

Также необходимо соблюдать следующие правила для достижения эффективного гемостаза:

- Согревание пациентки
- Устранение гипоксии, ацидоза
- Коррекция гипокальциемии (ионизированный Ca^{2+} должен быть 1,1-1,3 ммоль/л и более)
- Устранение анемии (еще во время беременности – эритропоэтин, препараты железа)

ПОЛОЖЕНИЕ 11. В экстренной ситуации при массивной кровопотере и выраженном дефиците тромбоцитов и факторов свертывания крови ни клинически, ни лабораторными тестами невозможно различить коагулопатию и явный ДВС-синдром. При продолжающемся коагулопатическом кровотечении необходимо максимально быстро восстанавливать достаточный уровень компонентов свертывающей системы (тромбоциты, факторы свертывания крови) и остановить кровотечение. Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей коагулопатии и

ДВС-синдрома приведена в табл.10.

Таблица 10

**Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей
коагулопатии и ДВС-синдрома**

Изменение показателей	Значение	Коррекция	Целевое значение
Тромбоциты менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$	Основной компонент тромба	Тромбомасса Тромбоконцентрат	Более $50 \cdot 10^9/\text{л}$
Фибриноген менее 1,0 г/л	Основной компонент тромба	Концентрат фибриногена, криопреципитат, СЗП	Более 1,0 г/л Оптимально более 2,0 г/л
АПТВ более 1,5 от нормы	Снижение уровня факторов внутреннего пути Действие гепарина	СЗП, фактор VII Инаktivация гепарина протамина сульфатом	Норма
МНО более 1,5 от нормы	Снижение уровня факторов внешнего пути Действие АВК (Варфарин)	СЗП, концентрат факторов протромбинового комплекса, фактор VII	Не более 1,3
Гипокоагуляция на ТЭГ	Дефицит тромбоцитов и/или факторов свертывания крови.	Все имеющиеся компоненты крови или антидоты в зависимости от причины. Антифибринолитик и	Нормо- или гиперкоагуляция
Диффузная кровотоочивость	Действие дезагрегантов или антикоагулянтов		Прекращение кровотоочивости

ПОЛОЖЕНИЕ 12. Для обеспечения консервативного гемостаза должны использоваться препараты с доказанной эффективностью (табл. 9). При массивной кровопотере необходимо максимально быстро реализовать протокол «массивной трансфузии» и ввести компоненты крови в соотношении «эритроциты : СЗП : тромбоциты : криопреципитат» в соотношении «1:1:1:1» (имеются в виду эффективные дозы – табл.10). Возможны и другие сочетания: «эритроциты : СЗП» - «1 : 1», «эритроциты : СЗП : тромбоциты» - «1 : 1 : 1», но эффективность этих сочетаний может быть снижена.

Таблица 10

**Дозы препаратов для обеспечения консервативного гемостаза при
острых коагулопатических кровотечениях**

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

Нет доказательной базы в отношении гемостатического эффекта у этамзилата натрия, викасола и хлорида кальция.

ПОЛОЖЕНИЕ 13. Рекомбинантные факторы и концентраты факторов свертывания крови обладают рядом преимуществ перед СЗП, а именно:

- **Возможность немедленного введения (опережает эффект СЗП на 30-40 мин)**
- Иммунологическая и инфекционная безопасность

- Уменьшается количество препаратов заместительной терапии (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса, эритроциты).
- Снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких (TRALI)
- Вводятся физиологические антикоагулянты в минимальных дозах, что особенно важно при «неявном» ДВС-синдроме с преобладанием клиники микротромбоза и ПОН.

ПОЛОЖЕНИЕ 14. Поскольку состояние гиперкоагуляции является вариантом «нормы беременности» группа антикоагулянтов (гепарин, низкомолекулярный гепарин) используется только для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после устранения кровотечения и обеспечения надежного местного и системного гемостаза. Также следует учитывать противопоказания к применению гепарина в акушерской практике:

- При неустранимом источнике кровотечения
- При тяжелой преэклампсии/эклампсии
- При эмболии амниотической жидкостью
- При HELLP-синдроме и остром жировом гепатозе
- При отслойке плаценты
- При предлежании плаценты
- При тромбоцитопении менее $75 \cdot 10^9/\text{л}$
- При врожденных коагулопатиях

Рекомендаций по применению гепарина (низкомолекулярного гепарина) при ДВС-синдроме в акушерстве нет и эта группа препаратов может использоваться только при отдельных формах в онкологии, фульминантной пурпуре и сосудистых заболеваниях.

ПОЛОЖЕНИЕ 15. Целевые параметры при реализации хирургического и консервативного гемостаза при кровотечении на фоне коагулопатии и/или ДВС-синдрома:

- Отсутствует кровотечение любой локализации и любой интенсивности.
- Гемоглобин в пределах 70-90 г/л
- Фибриноген более 1,0 г/л (оптимально более 2,0 г/л)
- Тромбоциты более $50 \cdot 10^9$ /л
- МНО, АПТВ менее 1,5 от нормы
- Нормо- или гиперкоагуляция на ТЭГ

При достижении указанных параметров коагулограммы и сохраняющемся кровотечении необходимо определить источник кровотечения и обеспечить хирургический гемостаз. Применение компонентов крови и факторов свертывания крови в этой ситуации будет полностью зависеть от объема кровопотери и наличия коагулопатии.

ПОЛОЖЕНИЕ 16. Развитие ДВС-синдрома без кровотечения – на фоне дефицита факторов противосвертывающей системы (tPA, физиологические антикоагулянты) при тяжелом сепсисе и септическом шоке или на фоне тромботической микроангиопатии – ТМА (в МКБ 10: М31.1) реализуется в виде распространенного микротромбообразования с развитием полиорганной недостаточности, что играет ключевую роль в формировании необратимости при этих критических состояниях. Профилактика и терапия этих форм ДВС-синдрома полностью зависит от эффективного лечения основного заболевания (сепсис, ТМА, аГУС, АФС, HELLP-синдром и т.д.). При дефиците антитромбина III (врожденном или приобретенном) ниже 65% от нормы возможно применение концентрата антитромбина III (мнение экспертов). Доза антитромбина III подбирается в зависимости от степени его дефицита.

Приложение 1.

Шкалы диагностики ДВС-синдрома

Шкала диагностики неявного (non- overt) ДВС-синдрома

(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001)

Показатель	Динамика изменений за
------------	-----------------------

1. Имеется ли у пациента заболевание, связанное с ДВС-синдромом: Да: 2 балла Нет: 0 баллов	24 ч
2. Главные критерии	
Количество тромбоцитов: более $100 \cdot 10^9$: 0 баллов менее $100 \cdot 10^9$: 1 балл	Увеличение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Уменьшение: 1 балл
Удлинение протромбинового времени: менее 3 с: 0 баллов более 3 с: 1 балл	Уменьшение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Увеличение: 1 балл
Продукты деградации фибрина: Норма: 0 баллов Увеличение: 1 балл	Уменьшение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Увеличение: 1 балл
3. Вспомогательные критерии	
Антитромбин 111 Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл	
Протеин С Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл	
Другие антикоагулянты: Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл	
Сумма баллов более 5 – неявный ДВС-синдром	

Шкала диагностики явного (overt) ДВС-синдрома

(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001)

Есть ли у пациента заболевание, соответствующее ДВС-синдрому?

Если да, то переходим к шкале:

Показатель	Балл
------------	------

	Ы
Количество тромбоцитов > 100*10 ⁹ 50-100*10 ⁹ < 50*10 ⁹	0 1 2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина Нет увеличения Умеренное увеличение Значительное увеличение	0 2 3
Увеличение протромбинового времени Менее чем на 3 с От 3 до 6 с Более чем на 6 с	0 1 2
Фибриноген Более 1 г/л Менее 1 г/л	0 1
Сумма баллов более 5 – явный ДВС-синдром	

**Сопоставление различных шкал диагностики явного ДВС-синдрома
(с кровотечением)**

Параметр	Критерии явного ДВС по ISTH	Критерии ДВС по JMHLW	Критерии ДВС по JAAM
Соответствующее	0 баллов	1 балл	0 баллов

заболевание			
Клинические проявления	0 баллов	Кровотечение – 1 балл ПОН -1 балл	SIRS более 3 – 1 балл
Тромбоциты, тыс в мкл	От 50 до 100 – 1 балл Менее 50 – 2 балла	От 80 до 120 – 1 балл От 50 до 80 – 2 балла Менее 50 -3 балла	От 80 до 120 и снижение на 30% – 1 балл От 50 до 80 – и снижение - 3 балла
ПДФ	Умеренное повышение – 2 балла Выраженное повышение- 3 балла	От 10 до 20 мкг/мл -1 балл От 20 до 40 мкг/мл – 2 балла Более 40 мкг/мл – 3 балла	От 10 до 25 мкг/мл -1 балл Более 25 мкг/мл – 3 балла
Фибриноген г/л	Менее 1,0 – 1 балл	От 1 до 1,5 -1 балл Менее 1,0 – 2 балла	Нет
Протромбиновое время	От 3 до 6 с – 1 балл Более 6 с – 2 балла	1,25-1,67 -1 балла Более 1,67 – 2 балла	Более 1,2 – 1 балл
Диагноз	Более 5 баллов	Более 7 баллов	Более 4 баллов

Примечание: ISTH - -International society for thrombosis and haemostasis, JMHLW - Japan Ministry of Health, Labour, and Welfare, JAAM - Japanese Association for Acute Medicine

Шкала диагностики ДВС-синдрома CDSS, 2012 (Chinese DIC Scoring System)

Пункты	Баллы
1. Соответствующее заболевание	2
2. Клинические проявления	

Кровотечение (кровоточивость), независимое от основного заболевания	Вставьте любое значение
Шок, нарушение микроциркуляции, независимое от основного заболевания	1
Необъясненная органная недостаточность	
3. Лабораторные исследования	
Количество тромбоцитов ($10^9/л$)	
Более или равно 100	0
80–100	1
Менее 80	2
Уменьшение на 50% в течение 24 часов	1
D-димер (мг/л)	
Менее 5	0
5–9	2
Более или равно 9	3
Удлинение ПТ и АПТВ	
Удлинение ПВ менее 3 с и удлинение АПТВ менее 10 с	0
Удлинение ПВ более или равно 3 с или удлинение АПТВ более или равно 10 с	1
Удлинение ПВ более или равно 6 с	2
Фибриноген (г/л)	
Более или равно 1,0	0
Менее 1.0	1
Диагноз: Семь баллов или больше.	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кровесберегающие технологии в акушерской практике клинические рекомендации (протокол лечения) Письмо Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3798
2. A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage An Essential Clinical Reference for Effective Management 2nd Ed. /Edit.: S. Arulkumaran, M. Karoshi, L. G. Keith, A.B.

Lalondé, Ch. B-Lynch-The Global Library of Women's Medicine-Sapiens Publishin-2012-654 p
3. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB, Grotegut CA, Halimeh S, Herman JH, Hofer S, James AH, Kouides PA, Paidas MJ, Peyvandi F, Winikoff R. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. <i>Transfusion</i> . 2014 Jul;54(7):1756-68.
4. Adukauskienė D, Veikutienė A, Adukauskaitė A, Veikutis V, Rimaitis K. The usage of blood components in obstetrics. <i>Medicina (Kaunas)</i> . 2010;46(8):561-7
5. Allard S, Green L, Hunt BJ. How we manage the haematological aspects of major obstetric haemorrhage. <i>Br J Haematol</i> . 2014 Jan;164(2):177-88
6. Álvarez P, Carrasco R, Romero-Dapueto C, Castillo RL. Transfusion-Related Acute Lung Injured (TRALI): Current Concepts. <i>Open Respir Med J</i> . 2015 Jun 26;9:92-6
7. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. <i>Anesthesiology</i> . 2015 Feb;122(2): 241-75.
8. Ausset S, Glassberg E, Nadler R, Sunde G, Cap AP, Hoffmann C, Plang S, Sailliol A. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting: A critical appraisal of the medical literature and available alternatives. <i>J Trauma Acute Care Surg</i> . 2015 Jun;78(6 Suppl 1):S70-5.
9. Ball C.G. Damage control resuscitation: history, theory and technique. <i>Can J Surg</i> . 2014 Feb;57(1):55-60
10. Basaranoğlu S, Evsen MS, Ağaçayak E, Deregözü A, Tunç SY, Yılmaz Z, Yıldırım Y, Sak ME, Yıldırım ZB, Kavak GÖ, Gül T. Evaluation of Obstetrical Patients with Disseminated Intravascular Coagulopathy - Tertiary Center Experience. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> . 2015 Oct 29:1-20.
11. Benes J, Zatloukal J, Kletecka J. Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment - A Multidisciplinary Review. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2015 Sep 14;2:62.
12. Benhamou D. Plasma transfusion: products and indications. 2012 guidelines update. <i>Transfus Clin Biol</i> . 2012 Nov;19(4-5):253-62.
13. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. <i>World J Gastroenterol</i> . 2015 Sep 21;21(35):10062-71.
14. Bolliger D, Mauermann E, Tanaka KA. Thresholds for Perioperative Administration of Hemostatic Blood Components and Coagulation Factor Concentrates: An Unmet Medical Need. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i> . 2015 Jun;29(3):768-76. doi: 10.1053/j.jvca.2015.02.023.
15. Bonhomme F, Ajzenberg N, Schved JF, Molliex S, Samama CM; French Anaesthetic and Intensive Care Committee on Evaluation of Routine Preoperative Testing; French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Pre-interventional haemostatic assessment: Guidelines from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care. <i>Eur J Anaesthesiol</i> . 2013 Apr;30(4):142-62
16. Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric

hemorrhage. <i>Curr Opin Anaesthesiol.</i> 2015 Jun;28(3):275-84.
17. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. <i>Ann Intern Med.</i> 2012 Jul 3;157(1):49-58.
18. Chestnut's Obstetric anesthesia: principles and practice/David H. Chestnut et al.-5th ed.-Elsevier Science – 2014 –1304 p.
19. Clevenger B, Mallett SV. Intraoperative management of coagulation. <i>Br J Hosp Med (Lond).</i> 2014 May;75(5):C76-9.
20. Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. <i>Anaesthesia.</i> 2015 Jan;70 Suppl 1:78-86
21. Critical Care Obstetrics, 5th ed. Ed. Belfort G.Saade, M.Foley, J.Phelan and G.Dildy-Blackwell Publishing Ltd/-2010-750 p.
22. Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in Obstetrics. <i>Obstet Gynecol.</i> 2015 Nov;126(5):999-1011.
23. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, Rouse DJ. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2015 Jul;213(1):76.e1-10.
24. de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. <i>Obstet Gynecol Surv.</i> 2012 Jul;67(7):426-35
25. de Lange NM, van Rheenen-Flach LE, Lancé MD, Mooyman L, Woiski M, van Pampus EC, Porath M, Bolte AC, Smits L, Henskens YM, Scheepers HC. Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. <i>Br J Anaesth.</i> 2014 May;112(5):852-9
26. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management edit. H.Cohen, P. O'Brien.- Springer -2012-252 p.
27. Ducloy-Bouthors AS, Susen S, Wong CA, Butwick A, Vallet B, Lockhart E. Medical advances in the treatment of postpartum hemorrhage. <i>Anesth Analg.</i> 2014 Nov;119(5):1140-7.
28. El Kenz H, Van der Linden P. Transfusion-related acute lung injury. <i>Eur J Anaesthesiol.</i> 2014 Jul;31(7):345-50
29. Erez O, Mastroli SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2015 Oct;213(4):452-63.
30. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, Than NG, Tomer A, Mazor M. DIC score in pregnant women--a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. <i>PLoS One.</i> 2014 Apr 11;9(4):e93240.

31. Faraoni D, Carlier C, Samama CM, Levy JH, Ducloy-Bouthors AS. Efficacy and safety of tranexamic acid administration for the prevention and/or the treatment of post-partum haemorrhage: a systematic review with meta-analysis]. <i>Ann Fr Anesth Reanim.</i> 2014 Nov;33(11):563-71.
32. Fisher AD, Miles EA, Cap AP, Strandenes G, Kane SF. Tactical Damage Control Resuscitation. <i>Mil Med.</i> 2015 Aug;180(8):869-75.
33. Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? <i>Crit Care Med.</i> 2012 Sep;40(9):2704-8
34. Fowler A, Perry DJ. Laboratory monitoring of haemostasis. <i>Anaesthesia.</i> 2015 Jan;70 Suppl 1:68-72
35. Franchini M, Franchi M, Bergamini V, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Lippi G. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. <i>Clin Obstet Gynecol.</i> 2010 Mar;53(1):219-27.
36. Gando S. Role of fibrinolysis in sepsis. <i>Semin Thromb Hemost.</i> 2013 Jun;39(4):392-9
37. Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. Cell Salvage in Obstetrics. <i>Anesth Analg.</i> 2015 Aug;121(2):465-8.
38. Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. Cell Salvage in Obstetrics. <i>Anesth Analg.</i> 2015 Aug;121(2):465-8
39. Grainger H, Catling S. Intraoperative cell salvage in obstetrics. <i>J Perioper Pract.</i> 2011 Aug;21(8):264-70.
40. Grottko O, Frietsch T, Maas M, Lier H, Rossaint R; German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Dealing with massive bleeding and associated perioperative coagulopathy: recommendations for action of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. <i>Anaesthesist.</i> 2013 Mar;62(3):213-16, 218-20, 222-4
41. Hart C, Spannagl M. Coagulation disorders in the intensive care station. <i>Internist (Berl).</i> 2014 May;55(5):521-8
42. Hemostasis and thrombosis : basic principles and clinical practice. — 6th ed. / ed. V.J. Marder [et al.].- Lippincott Williams & Wilkins-2013-1566 p.
43. Hook KM, Abrams CS. The loss of homeostasis in hemostasis: new approaches in treating and understanding acute disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. <i>Clin Transl Sci.</i> 2012 Feb;5(1):85-92.
44. Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Feb 27;370(9):847-59
45. Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. <i>J Thromb Haemost.</i> 2014 Jul;12(7):1010-9
46. Iba T, Saitoh D, Gando S, Thachil J. The usefulness of antithrombin activity monitoring during antithrombin supplementation in patients with sepsis- associated disseminated intravascular coagulation. <i>Thromb Res.</i> 2015 May;135(5):897-901

47. Iba T, Saitoh D. Efficacy of antithrombin in preclinical and clinical applications for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. <i>J Intensive Care</i> . 2014 Dec 31;2(1): 66.
48. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. <i>J Intensive Care</i> . 2014 Dec 31;2(1):67.
49. Jadon A, Bagai R. Blood transfusion practices in obstetric anaesthesia. <i>IndianJ Anaesth</i> . 2014 Sep;58(5):629-36.
50. Johansen ME. Hemostasis and endothelial damage during sepsis. <i>Dan Med J</i> . 2015 Aug;62(8):B5135
51. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, Cipolle MD, Cohn CS, Fung MK, Grossman BJ, Mintz PD, O'Malley BA, Sesok-Pizzini DA, Shander A, Stack GE, Webert KE, Weinstein R, Welch BG, Whitman GJ, Wong EC, Tobian AA; AABB. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. <i>Ann Intern Med</i> . 2015 Feb 3;162(3):205-13.
52. Kawahara Y, Watanabe Y, Tomoda Y, Kino S. Contribution of central hospital laboratory to critical bleeding. <i>Rinsho Byori</i> . 2014 Dec;62(12): 1286-94.
53. Kobayashi T. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score. <i>J Obstet Gynaecol Res</i> . 2014 Jun;40(6):1500-6.
54. Kozek-Langenecker SA. Coagulation and transfusion in the postoperative bleeding patient. <i>Curr Opin Crit Care</i> . 2014 Aug;20(4):460-6.
55. Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ. Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. <i>J Intensive Care</i> . 2014 Dec 31;2(1):65.
56. Kury FS, Cimino JJ. Computationally Comparing and Analyzing All Published Scoring Systems for Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. <i>Stud Health Technol Inform</i> . 2015;216:956.
57. Lalonde A; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> . 2012 May;117(2):108-18.
58. Lee R. I. a. White P. D. A clinical study of the coagulation time of blood, <i>Amer. J. med. Sci.</i> , v. 145, p. 495, 1913.
59. Levi M, Hunt BJ. A critical appraisal of point-of-care coagulation testing in critically ill patients. <i>J Thromb Haemost</i> . 2015 Sep 2.
60. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. <i>Br J Haematol</i> . 2009 Apr;145(1):24-33
61. Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. <i>Semin Thromb Hemost</i> . 2014 Nov;40(8):874-80
62. Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. <i>Int J Lab Hematol</i> . 2014 Jun;36(3):228-36.
63. Li BQ, Sun HC. Research progress of acute coagulopathy of trauma-shock. <i>Chin J</i>

Traumatol. 2015 Apr 1;18(2):95-7.
64. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, Gorlin JB, Lagrew DC, Levy BS; National Partnership for Maternal Safety; Council on Patient Safety in Women's Health Care. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Obstetric Hemorrhage. <i>Obstet Gynecol.</i> 2015 Jul;126(1):155-62.
65. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, Gorlin JB, Lagrew DC, Levy BS; National Partnership for Maternal Safety; Council for Patient Safety in Women's Health Care. National Partnership for Maternal Safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. <i>Anesth Analg.</i> 2015 Jul;121(1):142-8
66. Mallett SV, Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis. <i>Anaesthesia.</i> 2015 Jan;70 Suppl 1:73-7
67. McDaniel LM, Etchill EW, Raval JS, Neal MD. State of the art: massive transfusion. <i>Transfus Med.</i> 2014 Jun;24(3):138-44
68. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. <i>Br J Anaesth.</i> 2014 Dec;113(6):922-34
69. Nebout S, Merbai N, Faitot V, Keita H. Management of major postpartum hemorrhage. <i>Presse Med.</i> 2014 Feb;43(2):111-7
70. Nigam A, Prakash A, Saxena P. Blood transfusion in obstetrics. <i>Kathmandu Univ Med J (KUMJ).</i> 2013 Oct-Dec;11(44):355-9.
71. Novotný J, Penka M. Disturbances of hemostasis in sepsis. <i>Vnitr Lek.</i> 2012 Jun;58(6): 439-47
72. <i>Obstetric Intensive Care Manual</i> , /ed. M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite- 3rd ed.- McGraw-Hill Comp.-2011-350 p.
73. <i>Obstetrics : normal and problem pregnancies / ed. S.G. Gabbe et al.—6th ed.- Saunders Elsevier-2012 -1292 p.</i>
74. Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. <i>Br J Anaesth.</i> 2013 Oct;111(4):549-63
75. Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An Update on the use of Massive Transfusion Protocols in Obstetrics. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2015 Sep 5. pii: S0002-9378(15)01016-9.
76. Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2015 Sep 5.
77. Paterson TA, Stein DM. Hemorrhage and coagulopathy in the critically ill. <i>Emerg Med Clin North Am.</i> 2014 Nov;32(4):797-810.
78. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. <i>Br J Anaesth.</i> 2013 Dec;111 Suppl 1:i71-82
79. Queenan`s Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach, 6th

Ed./edit. J.T. Queenan, C.Y. Spong, Ch.J. Lockwood-Wiley-2015-488 p.
80. Retter A, Barrett NA. The management of abnormal haemostasis in the ICU. <i>Anaesthesia</i> . 2015 Jan;70 Suppl 1:121-7
81. Roessler M, Bode K, Bauer M. Fluid resuscitation in hemorrhage. <i>Anaesthesist</i> . 2014 Oct;63(10):730-44
82. Rossi”principles of transfusion medicine/edit. by T. L. Simon, E.I. Snider, B.G.Solheim et al.-4th ed. –Wiley-Blackwell-2009-1095 p.
83. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Antepartum Haemorrhage Green-top Guideline No. 63 November 2011
84. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 47 Blood Transfusion in Obstetrics- May 2015
85. Schorn MN, Phillippi JC. Volume replacement following severe postpartum hemorrhage. <i>J Midwifery Womens Health</i> . 2014 May-Jun;59(3):336-43.
86. Schweisfurth H, Sopivnik I, Moog R. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). <i>Pneumologie</i> . 2014 Sep;68(9):599-603
87. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. <i>Semin Thromb Hemost</i> . 2015 Sep;41(6):650-8.
88. Sentilhes L, Daniel V, Darsonval A, Deruelle P, Vardon D, Perrotin F, Le Ray C, Senat MV, Winer N, Maillard F, Deneux-Tharaux C. Study protocol. TRAAP -TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>BMC Pregnancy Childbirth</i> . 2015 Jun 14;15:135
89. Shnider and Levinson’s anesthesia for obstetrics.—5th ed. / editor, M. Suresh [et al.]/ Lippincott Williams & Wilkins-2013-861 p.
90. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. <i>Curr Opin Anaesthesiol</i> . 2015 Apr;28 (2):227-36
91. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. <i>Br J Anaesth</i> . 2012 Dec;109(6):851-63
92. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. <i>Crit Care</i> . 2013 Apr 19;17(2):R76.
93. Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. <i>Thromb Haemost</i> . 2015 Aug 31;114(3):537-45
94. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. <i>Thromb Haemost</i> . 2001 Nov;86(5): 1327-30

95.	Therapeutic Advances in Thrombosis/edit. D.J. Moliterno [et al.]-Wiley- 2nd Ed. -2013-388 p.
96.	Thrombosis and hemostasis study group in hematology branch of the Chinese Medical Association.Chinese experts' consensus on the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (2012 edition). Chin J Hematol. 2012;33(11):978–9.
97.	Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. Semin Hematol. 2013 Jul;50(3):222-31
98.	Tunçalp O, Souza JP, Gülmezoglu M; World Health Organization. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. Int J Gynaecol Obstet. 2013 Dec;123(3):254-6
99.	Venugopal A. Disseminated intravascular coagulation. Indian J Anaesth. 2014 Sep;58(5):603-8.
100.	Vishnu P, Abouafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. Br J Haematol. 2015 Oct 9.
101.	Vymazal T. Massive hemorrhage management-a best evidence topic report. Ther Clin Risk Manag. 2015 Jul 27;11:1107-11.
102.	Wada H, Matsumoto T, Aota T, Yamashita Y. Progress in diagnosis and treatment for disseminated intravascular coagulation. Rinsho Ketsueki. 2015 Feb;56(2):169-76.
103.	Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Hatada T. Disseminated intravascular coagulation: testing and diagnosis. Clin Chim Acta. 2014 Sep 25;436:130-4.
104.	Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Recent therapeutic strategy for disseminated intravascular coagulation. Rinsho Ketsueki. 2014Jan;55(1): 75-82.
105.	Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. Transfus Med Rev. 2014 Jul;28(3):107-13
106.	Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, Misso K, Ross J, Severens J, Kleijnen J. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2015 Jul;19(58):1-228,
107.	WHO Guidelines for the Management of Postpartum Haemorrhage and Retained Placenta. Geneva: World Health Organization; 2009.
108.	Working Party;; Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. Anaesthesia. 2013 Sep;68(9):9 66-72.
109.	Yamaura K. Perioperative management of blood coagulation--monitoring of coagulation disorder and fibrinolysis. Fukuoka Igaku Zasshi. 2014 Mar;105(3):67-73
110.	Yoshihara M, Uno K, Tano S, Mayama M, Ukai M, Kondo S, Kokabu T, Kishigami Y,

Oguchi H. The efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for obstetric disseminated intravascular coagulation: a retrospective study. *Crit Care*. 2015 Oct 20;19(1):369

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

**Анестезия и интенсивная терапия при острой
жировой дистрофии печени у беременных**

**Клинические рекомендации.
Протокол лечения.**

Куликов А.В., Шифман Е.М.

2015

Оглавление

Список сокращений.....	3
Методология.....	4
Введение.....	9
Основные положения.....	11
Формы поражения печени, связанные с беременностью.....	12
Причины жировой дистрофии печени.....	13
Клиническо-лабораторные проявления ОЖДП.....	14
Подготовка к родоразрешению и коррекция коагулопатии.....	16
Анестезиологическое пособие при ОЖДП.....	17
Шкалы оценки тяжести острой печеночной недостаточности.....	18
Основные синдромы при острой печеночной недостаточности.....	19
Список литературы.....	22

Список сокращений

LCHAD	long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспарататаминотрансфераза
АФС	Антифосфолипидный синдром;
ВЧД	Внутричерепное давление
ГГТП	Гамма-глутамилтрансфераза
ГУС	Гемолитико -уремический синдром;
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
КТ	Компьютерная томография
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОЖДП	Острая жировая дистрофия печени
ОПН	Острая почечная недостаточность
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
СЗП	Свежезамороженная плазма
СКВ	Системная красная волчанка
ТТП	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ЦПД	Церебральное перфузионное давление
ЩФ	Щелочная фосфатаза

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ,

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу,

вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru) и на сайте «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов» (www.arfpointr.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и

точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Коды МКБ X для клинических рекомендаций:

О26.6 Поражение печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде

К72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках

Включено:

гепатит:

- злокачественный } не классифицированный в
- острый } других рубриках, с печеночной недостаточностью
- фульминантный }

желтая атрофия или дистрофия печени

некроз печени (клеток) с печеночной недостаточностью

печеночная:

- кома БДУ
- энцефалопатия БДУ

К72.0 Острая и подострая печеночная недостаточность

К72.1 Хроническая печеночная недостаточность

К72.9 Печеночная недостаточность неуточненная

К76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках

К71 Токсическое поражение печени

Введение

Основные причины острой печеночной недостаточности, связанные с беременностью, – преэклампсия и HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени (ОЖДП) и холестатический гепатоз беременных – приводят к весьма тяжелым осложнениям беременности и репродуктивным потерям (материнская и перинатальная смертность достигает 20-30%). Эта патология требует мультидисциплинарного подхода, а медицинская помощь пациенткам с печеночной дисфункцией/недостаточностью должна оказываться в многопрофильных лечебных учреждениях высокого уровня. Чрезвычайно важно, чтобы особенности данной патологии знали не только акушеры-гинекологи, но и анестезиологи-реаниматологи, хирурги, терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, врачи отделений гемодиализа и трансфузиологи, что будет способствовать ранней диагностике и своевременному оказанию неотложной помощи.

Первое упоминание об острой жировой дистрофии печени у женщины, умершей в послеродовом периоде, относится к 1857 г., в 1934 г. Stander H.J., Cadden J.F. и Sheehan H. L. в 1940 г. описали это заболевание как «острая желтая акушерская атрофия печени». Летальность при ОЖДП, согласно первым сообщениям, составляла 90—100%. Потенциально смертельное поражение печени во время беременности - ОЖДП встречается с частотой 1:7000 – 1:16000 беременностей. Этиология ОЖДП до конца неизвестна, неизвестна и связь с географическими или этническими особенностями. ОЖГБ развивается преимущественно в сроки 32-36 недель. Высокая летальность при ОЖДП отмечалась до 1970 года - 70-80%, а в настоящее время составляет 18-25%. Перинатальная смертность также снизилась с 85% до 23%. К факторам риска развития ОЖДП относятся врожденный дефицит LCHAD, первая беременность, многократная беременность (у пациенток с ОЖДП до 25%), преэклампсия (у пациенток с ОЖДП до 50%) и беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще).

Этиология и патогенез. Жир накапливается в печени вследствие избыточного поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов, избыточного образования и всасывания СЖК в кишечнике, снижения синтеза липопротеинов разной плотности в самой печени и функциональной печеночной недостаточности, обусловленной заболеванием печени. Нормальное содержание жира в печени не превышает 5%, а при ОЖГБ увеличивается до 13-19%. Большое значение для развития стеатогепатоза имеет инсулинорезистентность.

Установлена одна из основных причин ОЖДП – генетический митохондриальный дефект β -окисления жирных кислот: дефицит ферментной длинной цепи 3-hydroxyacyl-CoA дегидрогеназы (LCHAD) у плода –мутации G1528C и E474Q, а также нарушении обмена жирных кислот в плаценте. У гетерозиготной матери и гомозиготного плода (встречается у одного из пяти плодов у женщин с ОЖДП) это приводит к избыточному поступлению токсических метаболитов жирных кислот от плода в кровотоки матери и поражению печени, что и обуславливает необходимость родоразрешения, как основного этиопатогенетического метода лечения. Но это только один из возможных механизмов развития ОЖДП. Измененный гормональный фон во время беременности также может приводить к нарушению метаболизма жирных кислот.

Патологическая анатомия. Макроскопически печень при ОЖДП имеет ярко-желтую окраску, при микроскопическом исследовании гепатоциты выглядят набухшими, с мелкими и крупными каплями жира в цитоплазме и центрально расположенными ядрами. Печеночная архитектоника не нарушена. Морфологической особенностью этой патологии является отсутствие некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрации стромы, что позволяет дифференцировать ОЖДП от других заболеваний печени и прежде всего – от острого вирусного гепатита.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ПОЛОЖЕНИЕ 1. Во время физиологически протекающей беременности функциональная нагрузка на печень значительно возрастает и отражается в изменении ряда лабораторных тестов, что, тем не менее, является вариантом нормы (табл. 1).

Таблица 1

Изменения биохимических параметров при физиологической беременности

Биохимический показатель крови	Изменение
Альбумин	Снижение (в 1,6 раза)
Гаптоглобин, Протеин S	Снижение
Триглицериды, Холестерин	Увеличение (в 3 раза) Увеличение (в 1,6 раза)
Фибриноген, α_1 -, α_2 -, β -глобулины, Церулоплазмин, Трансферрин	Увеличение (в 1,5 раза)
Желчные кислоты	Увеличение (в 3 раза)
ЩФ	Увеличение (в 2-4 раза)
Билирубин, ГГТП, АЛТ, АСТ	Норма

Оценка функции печени во время беременности должна строиться в первую очередь на оценке уровня билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), АСТ, АЛТ.

ПОЛОЖЕНИЕ 2. Среди большого количества вариантов поражения печени у беременных женщин необходимо выделить те формы, которые непосредственно связаны с беременностью, поскольку это определяет тактику лечения и, в первую очередь, необходимость родоразрешения. Такие формы поражения печени представлены в табл. 2,3.

Таблица 2

Формы поражения печени, связанные с беременностью

Патология	Тактика лечения
1. Чрезмерная рвота беременных	При эффективном консервативном лечении беременность пролонгируется
2. Внутривнутрипеченочный холестааз	
3. Острая жировая дистрофия печени	Специфического лечения нет. Требуется срочное (минуты, часы) родоразрешение
4. Преэклампсия и HELLP-синдром	

Таблица 3

Характеристика основных вариантов поражения печени во время беременности

Болезнь	Триместр	Частота	Основные симптомы	Лабораторные результаты
Преэклампсия и эклампсия	2-й или 3-й	5 % - 10 %	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отёки, артериальная гипертония, заторможенность, желтуха (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, протеинурия, ДВС-синдром (7%)
HELLP-синдром	3-й	0,1 % (4% - 12% у женщин с преэклампсией)	Признаки преэклампсии (гипертония, головная боль, нарушения зрения), боль в эпигастрии, тошнота, рвота, гематурия, желтуха (на последних стадиях)	Гемолиз, АЛТ <500 ЕД/л, тромбоциты <100×10 ⁹ /л, увеличение ЛДГ, ДВС-синдром (20 %-40 %)
Острая жировая дистрофия печени у беременных	3-й (может произойти во время 2-ого),	0.01 %	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень часто), энцефалопатия (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, гипербилирубинемия, гипогликемия, увеличенный уровень аммиака; лейкоцитоз, ДВС-синдром (> 75%) - тромбоцитопения, продленное ПТ, гипофибриногенемия
Внутрипеченочный холестааз беременных	2-й или 3-й	0,1 % - 0,2 %	Интенсивный зуд; желтуха; (от 20 % до 60 %, спустя 1 - 4 недели после зуда); стеаторрея	АЛТ<500ЕД/л, выраженное повышение ЩФ и ГГТП, увеличенный уровень желчных кислот, билирубин <103 мкмоль/л
Вирусный гепатит	Любой	Как в общей популяции	Тошнота, рвота, желтуха, лихорадка	АЛТ >500 ЕД/л, резкое увеличение билирубина >100 мкмоль/л, положительные серологические тесты
Токсический гепатит	Любой	Неизвестна	Тошнота, рвота, желтуха	Различные

Примечание: АЛТ- аланинаминотрансфераза, АСТ-аспаратаминотрансфераза, ЩФ- щелочная трансфераза, ГГТП- гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ –лактатдегидрогеназа, LCHAD - long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, ДВС-диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ПТ – протромбиновое время

ПОЛОЖЕНИЕ 3 Острая жировая дистрофия печени у беременных не является абсолютно специфической, а представляет собой одну из форм жировой дистрофии печени, в этиологии которой могут быть следующие факторы:

1. Токсические факторы:

- Алкоголь.
- Лекарства (кортикостероиды, метотрексат, 5-фторурацил, вальпроевая кислота, амиодарон, нифедипин, тетрациклин, эстрогены, витамин А).
- Токсические вещества (CCl₄ и хлорированные углеводороды, фосфор, кокаин, амантин).

2. Пищевые факторы:

- Ожирение.
- Нарушения питания (избыточное питание, дефицит белка, kwashiorkor, диета с неадекватной пропорцией холина аминокислот и метионина)
- Заболевания поджелудочной железы
- Полное парэнтеральное питание (TPN)
- Еюно-илеальный анастомоз

3. Эндокринные факторы и нарушения обмена веществ:

- Сахарный диабет
- Первичная и вторичная гиперлипидемия
- *Острая жировая дистрофия беременных*
- Ранние стадии болезни Wilson и гемохроматоза
- Абетапопротеинемия, гликогенозы, галактоземия, генетические дефекты митохондриального окисления жирных кислот.

4. Другие редкие причины:

- Хроническая воспалительная болезнь кишечника
- Экссудативная энтеропатия
- Синдром Reye's

ПОЛОЖЕНИЕ 4. Клинические проявления ОЖДП на раннем «дожелтушном» этапе неспецифичны: слабость, астения, кожный зуд, боль в эпигастрии или правом подреберье, периодически тошнота и рвота. Симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия и протеинурия) встречается в 50% случаев. Все эти особенности значительно затрудняют своевременную диагностику и пациентки с подобными клиническими проявлениями требуют тщательного дообследования. При подозрении или диагностике ОЖДП пациентка должна быть эвакуирована в учреждение III уровня (перинатальный центр) с возможностью экстренной консультации хирурга, инфекциониста и терапевта.

ПОЛОЖЕНИЕ 5. При развитии полной клинической картины острой печеночной недостаточности высокой вероятности ОЖДП по критериям «Swansea» можно ожидать при наборе симптомов более 6:

1. Тошнота и рвота
2. Боль в животе
3. Полидипсия и полиурия
4. Энцефалопатия
5. Увеличение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ часто в 3 - 10 раз выше нормы).
6. Увеличение содержания билирубина.
7. Гипогликемия ($<4,0$ ммоль/л).
8. Увеличение уровня солей мочевой кислоты (> 340 мкмоль/л).
9. Почечная дисфункция (креатинин > 150 мкмоль/л) в 72%, а ОПН требующая проведения почечной заместительной терапии составляет 32%.
10. Увеличение уровня аммиака (> 47 мкмоль/л).
11. Лейкоцитоз ($> 11 \times 10^9$ /л; часто $20-30 \times 10^9$ /л).
12. Коагулопатия (Протромбиновое время более 14 с, АПТВ более 34 с).
13. Асцит или гиперэхогенная структура печени при УЗИ исследовании

14. Микровезикулярный стеатоз при биопсии печени и гистологическом исследовании (биопсия печени возможна на ранних стадиях, при развитии тяжелой формы, особенно с коагулопатией, её следует избегать).

В сравнении со стеатозом микровезикулярный, критерии Swansea имеют чувствительность 100% (95% ДИ: 77-100) и специфичность 57% (95% ДИ: 20-88), с положительной или отрицательной прогностической ценностью соответственно 85 и 100%.

ПОЛОЖЕНИЕ 6. Дифференциальная диагностика ОЖДП при наличии болей в животе должна проводиться с острой хирургической патологией органов брюшной полости (острые холецистит, острый панкреатит, перфорация полого органа, кишечная непроходимость). Необходима консультация хирурга и УЗИ органов брюшной полости с возможностью расширения диагностической программы (эндоскопия, КТ, МРТ, лапароскопия). Клинико-лабораторное обследование у пациенток с подозрением на ОЖДП должно включать:

- УЗИ печени и желчевыводящих путей.
- МРТ или КТ печени.
- Биопсия печени (при отсутствии коагулопатии и угрозы кровотечения).

Дополнительное лабораторное исследование:

- билирубин и его фракции;
- параметры системы гемостаза (МНО, АПТВ, фибриноген, тромбоциты, тромбоэластограмма);
- общий белок и его фракции - альбумин;
- сахар крови;
- амилаза;
- аммиак в плазме;
- электролиты плазмы (калий, натрий, хлор, кальций);
- свободный гемоглобин плазмы и мочи;
- АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, ГГТП;

– исследование на носительство вирусов гепатита.

Важно! Все методы визуализации не имеют специфических признаков и могут служить лишь для дифференциальной диагностики ОЖДП и других патологических состояний.

ПОЛОЖЕНИЕ 7. Необходима дифференциальная диагностика с поражением печени при микроангиопатиях (табл. 4). При развитии развернутой картины острой печеночной недостаточности дифференциальная диагностика крайне сложна и для постановки диагноза необходимо учитывать минимальные клинико-лабораторные особенности известные накануне развития декомпенсации. Особенно важна дифференциальная диагностика ОЖДП с поражением печени при преэклампсии и с HELLP-синдромом вследствие высокой частоты встречаемости (табл.5).

Таблица 4

Дифференциальная диагностика микроангиопатий, связанных с беременностью

Клинические проявления	Преэклампсия	HELLP	ГУС	ТТП	СКВ	АФС	ОЖДП
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	+	++	++	+++	От ± до +++	- ±	+
Тромбоцитопения	+	+++	++	+++	+	+	±
Коагулопатия	±	+	±	±	±	±	+++
Артериальная гипертензия	+++	±	±	±	±	±	±
Почечная недостаточность	+	+	+++	+	++	±	±
Церебральная недостаточность	+	±	±	+++	±	+	+
Время развития	III трим.	III трим.	После родов	II трим.	любое	любое	III трим.

ГУС -гемолитико-уремический синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; СКВ –системная красная волчанка; АФС –антифосфолипидный синдром; ОЖДП – острая жировая дистрофия печени беременных.

Таблица 5.

Дифференциальная диагностика тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома и ОЖДП

Признак	Тяжёлая преэклампсия и эклампсия	HELLP-синдром	Острая жировая дистрофия печени
Время	После 22 нед.	Конец 3-го триместра	3-ий триместр беременности или ранний послеродовый период
Распространенность	Возрастает при многоплодной Беременности (5-7%)	0,10%.	Возрастает при мужском поле плода, у первобеременных(0,01%) (5-7%)
Симптомы	Высокое АД, протеинурия, отеки, судороги, почечная недостаточность. отек легких	Боли в животе, тошнота/ рвота, сходны с ПЭ.	Боли в животе, тошнота/рвота, желтуха, гипогликемия, печеноч Точность.
Лабораторные показатели	Тромбоциты >70000, белок мочи>5г/24ч, повышение печеночных ферментов (10%).	Тромбоциты <100000, гемолиз, повышение печёночных ферментов, протромбиновое время, может оставаться нормальным, фибриноген норма.	Снижены тромбоциты, повышение АЛаТ и АСаТ 300-1000ЕД/л, низкий антитромбин III, высокое протромбиновое время, низкий фибриноген, высокий билирубин, коагулопатия.
Что делать?	Контроль АД, противосудорожная и антигипертензивная терапия, ускорить родоразрешение.	Быстрое родоразрешение. Материнская смертность -5%, разрыв печени-1%	Быстрое родоразрешение. Трансплантация печени.
Исход	Материнская смертность 1%.	Смерть плода 1-30%.	Смерть плода до 45%.

ПОЛОЖЕНИЕ 8. В настоящее время нет методов эффективной профилактики и лечения ОЖДП во время беременности и поскольку механизмы, приводящие к микровезикулярной жировой инфильтрации печени

до конца неизвестны. При подозрении или диагностике ОЖДП необходимо срочное (часы) родоразрешение, как единственный этиопатогенетический метод лечения. Метод родоразрешения не влияет на течение ОЖДП и определяется акушерской ситуацией. При наличии коагулопатии и геморрагического синдрома оптимальным является оперативное родоразрешение с возможным расширением объема операции и коррекцией коагулопатии.

ПОЛОЖЕНИЕ 9. При подготовке к родоразрешению особое внимание следует обратить на наличие коагулопатии (тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9$, дефицит факторов свертывания крови МНО, АПТВ более 1,5 выше нормы, фибриноген менее 1,0 г/л) поскольку именно эти нарушения при инвазивных процедурах (родоразрешение) быстро приводят к массивной кровопотере и развитию геморрагического шока. Оптимальные параметры гемостаза, которые необходимо получить до начала инвазивных процедур и препараты для их достижения представлены в табл. 6.

Таблица 6.

Оптимальные параметры гемостаза перед родоразрешением (или в процессе родов или операции) и препараты для коррекции

Целевой показатель	Стартовый метод коррекции
Фибриноген более 2,0 г/л.	Криопреципитат 1доза на 10 кг м.т. СЗП 10-15мл/кг
Тромбоциты более $50 \cdot 10^9$	Тромбомасса 1 доза на 10 кг м.т. Тромбоконцентрат 1-2 дозы
МНО менее 1,5 АПТВ – норма.	СЗП 10-15 мл/кг, Концентрат протромбинового комплекса
Тромбоэластограмма – нормо- или гиперкоагуляция	Интегральный результат может быть получен: СЗП 10-15 мл/кг, криопреципитат, концентрат протромбинового комплекса, фактор VII, тромбоциты

ПОЛОЖЕНИЕ 10. Нейроаксиальные методы анестезии при родоразрешении у пациенток с ОЖДП могут быть абсолютно противопоказаны в связи с гипокоагуляцией, нарушением функции печени и высоким риском развития массивной кровопотери. Общая анестезия при родоразрешении проводится на основе кетамина, фентанила, севофлурана. Необходимо прогнозировать возможность продленной ИВЛ в послеоперационном периоде в связи с развитием и прогрессированием полиорганной недостаточности (печеночно-почечная, церебральная, ОРДС, шок, ДВС-синдром).

ПОЛОЖЕНИЕ 11.

Интенсивная терапия носит симптоматический характер и направлена на коррекцию развивающихся осложнений острой печеночной недостаточности. Данная патология может определять показания для использования методов протезирования функции печени и трансплантации печени.

Важно! Лекарственная терапия ОЖДП во время беременности (витамины, кортикостероиды, гепатопротекторы и т.д.), как и применение плазмафереза неэффективны.

ПОЛОЖЕНИЕ 12. На стадии декомпенсации ОЖДП проявляет себя как гиперострая печеночная недостаточность с быстрым формированием полиорганной недостаточности. К неблагоприятным факторам следует отнести клиническую ситуацию, когда отрицательная динамика симптомов острой печеночной недостаточности нарастает в сроки менее 24 ч. Можно ожидать прогрессирования клиники поражения печени непосредственно после родоразрешения. Для оценки тяжести острой печеночной недостаточности и критериев используются следующие шкалы (табл. 7, 9).

**Шкалы оценки тяжести острой печеночной недостаточности и
трансплантации печени**

Шкалы	Этиология	Критерии
Kings' College критерии	Ацетоминофен	Артериальный рН < 7,25 (независимо от стадии печеночной энцефалопатии) ИЛИ два из трех из следующих критериев клинического ухудшения: - МНО > 6,5 - креатинин > 300 мкмоль/л - Печеночная энцефалопатия 3-4 стадии
	Другие случаи	МНО > 6,5 (независимо от стадии печеночной энцефалопатии) ИЛИ три из пяти из следующих критериев (независимо от стадии печеночной энцефалопатии): - возраст <10 или > 40 лет - этиология: неясная, лекарственная токсичность - время от желтухи до энцефалопатии > 7 дней - МНО > 3,5 - Билирубин > 300 мкмоль/л
Clichy критерии		Печеночная энцефалопатия 3-4 стадии - фактор V <20%-й при возрасте <30 лет) или - фактор V <30% (возраст > 30 лет)
Шкала MELD (model of end-stage liver disease)		$10 \times (0.957 \times \text{креатинин} + 0.378 \times \text{билирубин} + 1.12 \times \text{МНО} + 0.643)$
Шкала СК-18/модифицированная MELD		$10 \times (0.957 \times \text{креатинин} + 0.378 \times \text{цитокератин-18/М65} + 1.12 \times \text{МНО} + 0.643)$
Шкала BiLE (bilirubin-lactate-etiology score)		Билирубин (мкмоль/л)/100 + лактат (ммоль/л) + 4 (для криптогенной ОПечН, синдрома Budd-Chiari, или токсичность фенпрокумона) - 2 (для токсичности ацетаминофена) ± 0 (для других этиологий ОПечН)

Таблица 8

Стадии печеночной энцефалопатии (Parsons-Smith)

Стадия	Психический статус	По шкале Глазго	Результат выживания, %
0	Норма	15	70-90
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение сна	15	70
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение	11-15	60
III	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь	8-11	40
IV	Кома	<8	20

ПОЛОЖЕНИЕ 13. При развитии полной картины острой печеночной недостаточности необходима готовность к коррекции таких синдромов, как:

- Церебральной недостаточности или печеночной энцефалопатии (необходим мониторинг ВЧД и поддержание ВЧД <20 мм рт.ст. и церебрального перфузионного давления (ЦПД) > 60 мм рт.). Снижение продукции и удаление аммиака, коррекция гипонатриемии и гипогликемии.

- Нарушения гемостаза (дефицит плазменных факторов свертывания крови, тромбоцитопения, ДВС-синдром). Основа: заместительная терапия компонентами крови и факторами свертывания крови.

- Гепаторенальный синдром, ОПН - (50-80%). Проведение почечной заместительной терапии (гемофильтрация, гемодиализ).

- Гепатопульмональный синдром, ОРДС. Необходимость ИВЛ.

- Недостаточность сердечно-сосудистой системы – артериальная гипотония. Инфузионная терапия в сочетании с вазопрессорами (норадреналин) должна поддерживать среднее АД более 75 мм рт.ст.

- Метаболические, водно-электролитные нарушения. Коррекция гипоальбуминемии, гипогликемии, нутритивная поддержка.

- Иммунодефицитное состояние и септические осложнения

(бактериальные инфекции – 80%, грибковые -32%). Необходимость применения антибактериальных препаратов.

– Интестинальная недостаточность (парез, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит). Ингибиторы протонной помпы, нутритивная поддержка.

Данная структура осложнений определяет крайне сложную задачу формирования программы интенсивной терапии, во многом зависящую от преобладающего синдрома (-ов). Пациентки должны находиться в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара с возможностью проведения комплексной интенсивной терапии и протезирования функции ряда органов (дыхание, почки, печень). Жировая инфильтрация печени полностью регрессирует в течение 5-6 недель после родоразрешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Острая жировая дистрофия печени - редкое и потенциально смертельное поражение печени во время беременности, этиология и патогенез которого до конца не изучен. Однако, связь ОЖДП с беременностью не вызывает сомнений и единственным фактором, реально влияющим на летальность, является своевременное родоразрешение. Ранняя диагностика ОЖДП, дифференциальная диагностика с HELLP-синдромом при прогрессировании острой печеночной недостаточности чрезвычайно трудна и требуется тщательный учет всех клинико-лабораторных особенностей ОЖДП. Эффективных методов профилактики и лечения ОЖДП во время беременности в настоящее время нет и при любых проявлениях печеночной дисфункции/недостаточности интенсивная терапия проводится по общим принципам вплоть до протезирования функции и трансплантации печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей. /Под ред. проф. А.П. Милованова М: МДВ; 2008.
2. Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе/Руководство для врачей (второе дополненное издание) под ред. А.П. Милованова, И.О. Буштыревой.-М.:МДВ, 2014-336 с., илл.
3. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. /Петрозаводск.:Изд-во «ИнтелТек», 2002.-429 с.
4. Ahmed K.T., Alashhrawi A.A. Rahman R.N., Hammoud G.M, Jabah J.A. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy//World Journal of Gastroenterology. 2013.19(43), P.7639-7646
5. Anesthesiology/2nd ed. Edit. D. E. Longnecker...[et al].-The MacGraw-Hill Companies, Inc-2012-1748 p.
6. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut. 2002;51:876-880.
7. Chestnut's Obstetric anesthesia: principles and practice/David H. Chestnut e al.-5th ed.- Elsevier Science – 2014 –1304 p
8. Critical Care Obstetrics, 5th ed. Ed. Belfort G.Saade, M.Foley, J.Phelan and G.Dildy-Blackwell Publishing Ltd/-2010-750 p.
9. de Oliveira CV, Moreira A, Baima JP, Franzoni Lde C, Lima TB, Yamashiro Fda S, Coelho KY, Sasaki LY, Caramori CA, Romeiro FG, Silva GF. Acute fatty liver of pregnancy associated with severe acute pancreatitis: A case report. World J Hepatol. 2014 Jul 27;6(7):527-31.
10. deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. Semin Liver Dis. 2014 May;34(2):194-204.
11. Dey M, Kumar R, Narula GK, Vadhera A. Acute fatty liver of pregnancy. Med J Armed Forces India. 2014 Oct;70(4):392-3.
12. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management edit. H.Cohen, P. O'Brien.- Springer -2012-252 p.
13. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy / ed. Hanna Cohen, Patrik O'Brien. Springer-2012-252 p.
14. Douah A, Atbi F. Acute fatty liver of pregnancy. Ann Fr Anesth Reanim. 2014 dec;33(12):705-6.
15. Doumiri M, Elombila M, Oudghiri N, Saoud AT. [Ruptured subcapsular hematoma of the liver complicating acute fatty liver of pregnancy]. Pan Afr Med J. 2014 Sep 16;19:38
16. Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Kourtis AP. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002-2010. Am J Obstet Gynecol. 2014 Oct 30.
17. Emergency medicine : clinical essentials / editor, J.G. Adams ; ass. Ed., E. D. Barton [et al.].—2nd ed./ Saunders, Elsevier Inc/-2013-1859 p.
18. Guettrot-Imbert G, Plessier A, Hillaire S, Delluc C, Leroux G, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N. [Liver diseases and pregnancy]. Rev Med Interne. 2015 Mar;36(3):211-8.
19. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. Hepatology. 2008 Mar;47(3):1067-76
20. Hepburn I.S., Schade R.R. Pregnancy-associated liver disorders. Dig Dis Sci .2008 Sep;53(9):2334-58
21. High risk pregnancy. Management options/edition D.K. James, P.J. Steer et al.4th-ed.- Mosby Elsevier Inc.- 2011-1475 p.

22. Holub K, Camune B. Caring for the woman with acute Fatty liver of pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015 Jan-Mar;29(1):32-40.
23. Ibdah J. A. Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications *World J Gastroenterol* 2006 December 14; 12(46): 7397-7404
24. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010 Feb 13;375(9714):594-605.
25. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;313:367–370
26. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008;57:951–956.
27. Ko H.H., Acute fatty liver of pregnancy *Can J Gastroenterol*. 2006 January; 20(1): 25–30.
28. Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K. Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Nov 25.
29. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 28;15(8):897-906.
30. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad. Med. J*. 2010 Mar;86 (1013) :160-4.
31. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014 Jul;124(1):40-6.
32. Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 22;15(4):6990-7003.
33. *Obstetric Intensive Care Manual*, /ed. M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite- 3rd ed.- McGraw-Hill Comp.-2011-350 p.
34. *Obstetrics : normal and problem pregnancies* / ed. S.G. Gabbe et al.—6th ed.- Saunders Elsevier-2012 -1292 p.
35. Ozkan S., Ceylan Y., Ozkan O. V., Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy//*World J Gastroenterol* 2015 21(23): 7134-7141
36. Panackel C, Thomas R, Sebastian B, Mathai SK. Recent advances in management of acute liver failure. *Indian J Crit Care Med*. 2015 Jan;19(1):27-33.
37. Panther E., Blum H.E. Liver diseases in pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008 Oct;133(44):2283-7.
38. *Queenan`s Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach*, 6th Ed./edit. J.T. Queenan, C.Y. Spong,Ch.J.Lockwood-Wiley-2012-488 p.
39. Ramirez CB, Doria C. Pregnancy after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Nov;28(8):1137-45.
40. *Rosen`s emergency medicine: concepts and clinical practice/* edition J.A. Marx, R.S. Hockberger, R.M. Walls, J.G.Adams et al.-7th-ed.-Mosby Elsevier Inc/-2010-2604 p.
41. Safari S, Motavaf M, Seyed Siamdoust SA, Alavian SM. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Sep. 5;16(9):e20153.
42. Sahai S, Kiran R. Acute liver failure in pregnancy: Causative and prognostic factors. *Saudi J Gastroenterol*. 2015 Jan-Feb;21(1):30-4.
43. Sheehan H.L. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstet Gynaecol*. 1940;47:49–62.
44. *Shnider and Levinson`s anesthesia for obstetrics.—5th ed. / editor, M. Suresh [et al.]*./ Lippincott Williams & Wilkins-2013-861 p.
45. Stander H.J., Cadden JF. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1934; 28: 61-69
46. Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Aug;14(4):286-92.

47. Stoelting's anesthesia and co-existing disease. — 6th ed. / [edited by] Roberta L. Hines, Katherine E. Marschall- Philadelphia, PA : Saunders Elsevier, cop. 2012. – X, 674 p. : col. ill.
48. Textbook of critical care- 6th-ed./J-L. Vincent [et al.]-Elsevier Saunders.- 2011-1475 p
49. Vincent Jean-Louis: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015- Springer -2015 - 602 p.
50. Wahbi A, Graveleau J, Néel A, Joubert M, Masseur A, Magadur Joly G, Hamidou M. Macrovesicular hepatic steatosis revealing pregnancy hemophagocytic lymphohistiocytosis. Rev Med Interne. 2014 Oct 7.
51. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li XW. Acute fatty liver of pregnancy: Over six months follow-up study of twenty-five patients. World J Gastroenterol. 2015 Feb 14;21(6):1927-31.

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

21. Анестезия и интенсивная терапия при острой жировой дистрофии печени у беременных

**Клинические рекомендации.
Протокол лечения.**

Куликов А.В., Шифман Е.М.

Оглавление

Список сокращений.....	3
Методология.....	4
Введение.....	9
Основные положения.....	11
Формы поражения печени, связанные с беременностью.....	12
Причины жировой дистрофии печени.....	13
Клиническо-лабораторные проявления ОЖДП.....	14
Подготовка к родоразрешению и коррекция коагулопатии.....	16
Анестезиологическое пособие при ОЖДП.....	17
Шкалы оценки тяжести острой печеночной недостаточности.....	18
Основные синдромы при острой печеночной недостаточности.....	19
Список литературы.....	22

Список сокращений

LCHAD	long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспарататаминотрансфераза
АФС	Антифосфолипидный синдром;
ВЧД	Внутричерепное давление
ГГТП	Гамма-глутамилтрансфераза
ГУС	Гемолитико -уремический синдром;
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
КТ	Компьютерная томография
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОЖДП	Острая жировая дистрофия печени
ОПН	Острая почечная недостаточность
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
СЗП	Свежезамороженная плазма
СКВ	Системная красная волчанка
ТТП	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ЦПД	Церебральное перфузионное давление
ЩФ	Щелочная фосфатаза

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ,

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень

доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru) и на сайте «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов» (www.arfpoinr.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами,

которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Коды МКБ X для клинических рекомендаций:

O26.6 Поражение печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде

K72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках

Включено:

гепатит:

- злокачественный } не классифицированный в
- острый } других рубриках, с печеночной недостаточностью
- фульминантный }

желтая атрофия или дистрофия печени

некроз печени (клеток) с печеночной недостаточностью

печеночная:

- кома БДУ
- энцефалопатия БДУ

K72.0 Острая и подострая печеночная недостаточность

K72.1 Хроническая печеночная недостаточность

K72.9 Печеночная недостаточность неуточненная

K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках

K71 Токсическое поражение печени

Введение

Основные причины острой печеночной недостаточности, связанные с беременностью, – преэклампсия и HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени (ОЖДП) и холестатический гепатоз беременных – приводят к весьма тяжелым осложнениям беременности и репродуктивным потерям (материнская и перинатальная смертность достигает 20-30%). Эта патология требует мультидисциплинарного подхода, а медицинская помощь пациенткам с печеночной дисфункцией/недостаточностью должна оказываться в многопрофильных лечебных учреждениях высокого уровня. Чрезвычайно важно, чтобы особенности данной патологии знали не только акушеры-гинекологи, но и анестезиологи-реаниматологи, хирурги, терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, врачи отделений гемодиализа и трансфузиологи, что будет способствовать ранней диагностике и своевременному оказанию неотложной помощи.

Первое упоминание об острой жировой дистрофии печени у женщины, умершей в послеродовом периоде, относится к 1857 г., в 1934 г. Stander H.J., Cadden J.F. и Sheehan H. L. в 1940 г. описали это заболевание как «острая желтая акушерская атрофия печени». Летальность при ОЖДП, согласно первым сообщениям, составляла 90—100%. Потенциально смертельное поражение печени во время беременности - ОЖДП встречается с частотой 1:7000 – 1:16000 беременностей. Этиология ОЖДП до конца неизвестна, неизвестна и связь с географическими или этническими особенностями. ОЖГБ развивается преимущественно в сроки 32-36 недель. Высокая летальность при ОЖДП отмечалась до 1970 года - 70-80%, а в настоящее время составляет 18-25%. Перинатальная смертность также снизилась с 85% до 23%. К факторам риска развития ОЖДП относятся врожденный дефицит LCHAD, первая беременность, многократная беременность (у пациенток с ОЖДП до 25%), преэклампсия (у пациенток с ОЖДП до 50%) и беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще).

Этиология и патогенез. Жир накапливается в печени вследствие избыточного поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов, избыточного образования и всасывания СЖК в кишечнике, снижения синтеза липопротеинов разной плотности в самой печени и функциональной печеночной недостаточности, обусловленной заболеванием печени. Нормальное содержание жира в печени не превышает 5%, а при ОЖГБ увеличивается до 13-19%. Большое значение для развития стеатогепатоза имеет инсулинорезистентность.

Установлена одна из основных причин ОЖДП – генетический митохондриальный дефект β -окисления жирных кислот: дефицит ферментной длинной цепи 3-hydroxyacyl-CoA дегидрогеназы (LCHAD) у плода –мутации G1528C и E474Q, а также нарушении обмена жирных кислот в плаценте. У гетерозиготной матери и гомозиготного плода (встречается у одного из пяти плодов у женщин с ОЖДП) это приводит к избыточному поступлению токсических метаболитов жирных кислот от плода в кровоток матери и поражению печени, что и обуславливает необходимость родоразрешения, как основного этиопатогенетического метода лечения. Но это только один из возможных механизмов развития ОЖДП. Измененный гормональный фон во время беременности также может приводить к нарушению метаболизма жирных кислот.

Патологическая анатомия. Макроскопически печень при ОЖДП имеет ярко-желтую окраску, при микроскопическом исследовании гепатоциты выглядят набухшими, с мелкими и крупными каплями жира в цитоплазме и центрально расположенными ядрами. Печеночная архитектура не нарушена. Морфологической особенностью этой патологии является отсутствие некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрации стромы, что позволяет дифференцировать ОЖДП от других заболеваний печени и прежде всего – от острого вирусного гепатита.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ПОЛОЖЕНИЕ 1. Во время физиологически протекающей беременности функциональная нагрузка на печень значительно возрастает и отражается в изменении ряда лабораторных тестов, что, тем не менее, является вариантом нормы (табл. 1).

Таблица 1

Изменения биохимических параметров при физиологической беременности

Биохимический показатель крови	Изменение
Альбумин	Снижение (в 1,6 раза)
Гаптоглобин, Протеин S	Снижение
Триглицериды, Холестерин	Увеличение (в 3 раза) Увеличение (в 1,6 раза)
Фибриноген, α_1 -, α_2 -, β -глобулины, Церулоплазмин, Трансферрин	Увеличение (в 1,5 раза)
Желчные кислоты	Увеличение (в 3 раза)
ЩФ	Увеличение (в 2-4 раза)
Билирубин, ГГТП, АЛТ, АСТ	Норма

Оценка функции печени во время беременности должна строиться в первую очередь на оценке уровня билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), АСТ, АЛТ.

ПОЛОЖЕНИЕ 2. Среди большого количества вариантов поражения печени у беременных женщин необходимо выделить те формы, которые непосредственно связаны с беременностью, поскольку это определяет тактику лечения и, в первую очередь необходимость родоразрешения. Такие формы поражения печени представлены в табл. 2,3.

Таблица 2

Формы поражения печени, связанные с беременностью

Патология		Тактика лечения
1.	Чрезмерная рвота беременных	При эффективном консервативном лечении беременность пролонгируется
2.	Внутрипеченочный холестаз	
3.	Острая жировая дистрофия печени	Специфического лечения нет. Требуется срочное (минуты, часы) родоразрешение
4.	Преэклампсия и HELLP-синдром	

Таблица 3

Характеристика основных вариантов поражения печени во время беременности

Болезнь	Триместр	Частота	Основные симптомы	Лабораторные результаты
Преэклампсия и эклампсия	2-й или 3-й	5 % - 10 %	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отёки, артериальная гипертензия, заторможенность, желтуха (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, протеинурия, ДВС-синдром (7%)
HELLP-синдром	3-й	0,1 % (4% - 12% у женщин с преэклампсией)	Признаки преэклампсии (гипертензия, головная боль, нарушения зрения), боль в эпигастрии, тошнота, рвота, гематурия, желтуха (на последних стадиях)	Гемолиз, АЛТ <500 ЕД/л, тромбоциты <100×10 ⁹ /л, увеличение ЛДГ, ДВС-синдром (20 %-40 %)
Острая жировая дистрофия печени у беременных	3-й (может произойти во время 2-ого),	0.01 %	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень часто), энцефалопатия (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, гипербилирубинемия, гипогликемия, увеличенный уровень аммиака; лейкоцитоз, ДВС-синдром (> 75%) - тромбоцитопения, продленное ПТ, гипофибриногенемия
Внутрипеченочный холестаз беременных	2-й или 3-й	0,1 % - 0,2 %	Интенсивный зуд; желтуха; (от 20 % до 60 %, спустя 1 - 4 недели после зуда); стеаторрея	АЛТ<500ЕД/л, выраженное повышение ЩФ и ГГТП, увеличенный уровень желчных кислот, билирубин <103 мкмоль/л
Вирусный гепатит	Любой	Как в общей популяции	Тошнота, рвота, желтуха, лихорадка	АЛТ >500 ЕД/л, резкое увеличение билирубина >100 мкмоль/л, положительные серологические тесты
Токсический	Любой	Неизвестна	Тошнота, рвота, желтуха	Различные

гепатит				
---------	--	--	--	--

Примечание: АЛТ- аланинаминотрансфераза, АСТ-аспаратаминотрансфераза, ЩФ- щелочная трансфераза, ГГТП- гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ –лактатдегидрогеназа, LCHAD - long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, ДВС-диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ПТ – протромбиновое время

ПОЛОЖЕНИЕ 3 Острая жировая дистрофия печени у беременных не является абсолютно специфической, а представляет собой одну из форм жировой дистрофии печени, в этиологии которой могут быть следующие факторы:

1. Токсические факторы:

- Алкоголь.
- Лекарства (кортикостероиды, метотрексат, 5-фторурацил, вальпроевая кислота, амиодарон, нифедипин, тетрациклин, эстрогены, витамин А).
- Токсические вещества (CCl₄ и хлорированные углеводороды, фосфор, кокаин, амантин).

2. Пищевые факторы:

- Ожирение.
- Нарушения питание (избыточное питание, дефицит белка, kwashiorkor, диета с неадекватной пропорцией холина аминокислот и метионина)
- Заболевания поджелудочной железы
- Полное парэнтеральное питание (TPN)
- Еюно-илеальный анастомоз

3. Эндокринные факторы и нарушения обмена веществ:

- Сахарный диабет
- Первичная и вторичная гиперлипидемия
- **Острая жировая дистрофия беременных**
- Ранние стадии болезни Wilson и гемохроматоза
- Абеталипопротеинемия, гликогенозы, галактоземия, генетические дефекты митохондриального окисления жирных кислот.

4. Другие редкие причины:

- Хроническая воспалительная болезнь кишечника
- Экссудативная энтеропатия
- Синдром Reye's

ПОЛОЖЕНИЕ 4. Клинические проявления ОЖДП на раннем «дожелтушном» этапе неспецифичны: слабость, астения, кожный зуд, боль в эпигастрии или правом подреберье, периодически тошнота и рвота. Симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия и протеинурия) встречается в 50% случаев. Все эти особенности значительно затрудняют своевременную диагностику и пациентки с подобными клиническими проявлениями требуют тщательного дообследования. При подозрении или диагностике ОЖДП пациентка должна быть эвакуирована в учреждение III уровня (перинатальный центр) с возможностью экстренной консультации хирурга, инфекциониста и терапевта.

ПОЛОЖЕНИЕ 5. При развитии полной клинической картины острой печеночной недостаточности высокой вероятности ОЖДП по критериям «Swansea» можно ожидать при наборе симптомов более 6:

1. Тошнота и рвота
2. Боль в животе
3. Полидипсия и полиурия
4. Энцефалопатия
5. Увеличение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ часто в 3 - 10 раз выше нормы).
6. Увеличение содержания билирубина.
7. Гипогликемия ($<4,0$ ммоль/л).
8. Увеличение уровня солей мочевой кислоты (> 340 мкмоль/л).
9. Почечная дисфункция (креатинин > 150 мкмоль/л) в 72%, а ОПН требующая проведения почечной заместительной терапии составляет 32%.
10. Увеличение уровня аммиака (> 47 мкмоль/л).
11. Лейкоцитоз ($> 11 \times 10^9$ /л; часто $20-30 \times 10^9$ /л).
12. Коагулопатия (Протромбиновое время более 14 с, АПТВ более 34 с).
13. Асцит или гиперэхогенная структура печени при УЗИ исследовании

14. Микровезикулярный стеатоз при биопсии печени и гистологическом исследовании (биопсия печени возможна на ранних стадиях, при развитии тяжелой формы, особенно с коагулопатией, её следует избегать).

В сравнении со стеатозом микровезикулярный, критерии Swansea имеют чувствительность 100% (95% ДИ: 77-100) и специфичность 57% (95% ДИ: 20-88), с положительной или отрицательной прогностической ценностью соответственно 85 и 100%.

ПОЛОЖЕНИЕ 6. Дифференциальная диагностика ОЖДП при наличии болей в животе должна проводиться с острой хирургической патологией органов брюшной полости (острые холецистит, острый панкреатит, перфорация полого органа, кишечная непроходимость). Необходима консультация хирурга и УЗИ органов брюшной полости с возможностью расширения диагностической программы (эндоскопия, КТ, МРТ, лапароскопия). Клинико-лабораторное обследование у пациенток с подозрением на ОЖДП должно включать:

- УЗИ печени и желчевыводящих путей.
- МРТ или КТ печени.
- Биопсия печени (при отсутствии коагулопатии и угрозы кровотечения).

Дополнительное лабораторное исследование:

- билирубин и его фракции;
- параметры системы гемостаза (МНО, АПТВ, фибриноген, тромбоциты, тромбоэластограмма);
- общий белок и его фракции - альбумин;
- сахар крови;
- амилаза;
- аммиак в плазме;
- электролиты плазмы (калий, натрий, хлор, кальций);
- свободный гемоглобин плазмы и мочи;

- АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, ГГТП;
- исследование на носительство вирусов гепатита.

Важно! Все методы визуализации не имеют специфических признаков и могут служить лишь для дифференциальной диагностики ОЖДП и других патологических состояний.

ПОЛОЖЕНИЕ 7. Необходима дифференциальная диагностика с поражением печени при микроангиопатиях (табл. 4). При развитии развернутой картины острой печеночной недостаточности дифференциальная диагностика крайне сложна и для постановки диагноза необходимо учитывать минимальные клинико-лабораторные особенности известные накануне развития декомпенсации. Особенно важна дифференциальная диагностика ОЖДП с поражением печени при преэклампсии и с HELLP-синдромом вследствие высокой частоты встречаемости (табл.5).

Таблица 4

Дифференциальная диагностика микроангиопатий, связанных с беременностью

Клинические проявления	Преэклампсия	HELLP	ГУС	ТТП	СКВ	АФС	ОЖДП
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	+	++	++	+++	От ± до +++	- ±	+
Тромбоцитопения	+	+++	++	+++	+	+	±
Коагулопатия	±	+	±	±	±	±	+++
Артериальная гипертензия	+++	±	±	±	±	±	±
Почечная недостаточность	+	+	+++	+	++	±	±
Церебральная недостаточность	+	±	±	+++	±	+	+
Время развития	III трим.	III трим.	После родов	II трим.	любое	любое	III трим.

ГУС -гемолитико-уремический синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; СКВ –системная красная волчанка; АФС –антифосфолипидный синдром; ОЖДП – острая жировая дистрофия печени беременных.

Таблица 5.

Дифференциальная диагностика тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома и ОЖДП

Признак	Тяжёлая преэклампсия и эклампсия	HELLP-синдром	Острая жировая дистрофия печени
Время	После 22 нед.	Конец 3-го триместра	3-ий триместр беременности или ранний послеродовый период
Распространенность	Возрастает при многоплодной Беременности (5-7%)	0,10%.	Возрастает при мужском поле плода, у первобеременных(0,01%) (5-7%)
Симптомы	Высокое АД, протеинурия, отеки, судороги, почечная недостаточность. отек легких	Боли в животе, тошнота/ рвота, сходны с ПЭ.	Боли в животе, тошнота/ рвота, желтуха, гипогликемия, печеноч Точность.
Лабораторные показатели	Тромбоциты >70000, белок мочи>5г/24ч, повышение печеночных ферментов (10%).	Тромбоциты <100000, гемолиз, повышение печёночных ферментов, протромбиновое время, может оставаться нормальным, фибриноген норма.	Снижены тромбоциты, повышение АЛаТ и АСаТ 300-1000ЕД/л, низкий антитромбин III, высокое протромбиновое время, низкий фибриноген, высокий билирубин, коагулопатия.
Что делать?	Контроль АД, противосудорожная и антигипертензивная терапия, ускорить родоразрешение.	Быстрое родоразрешение. Материнская смертность -5%, разрыв печени-1%	Быстрое родоразрешение. Трансплантация печени.
Исход	Материнская смертность 1%.	Смерть плода 1-30%.	Смерть плода до 45%.

ПОЛОЖЕНИЕ 8. В настоящее время нет методов эффективной

профилактики и лечения ОЖДП во время беременности и поскольку механизмы, приводящие к микровезикулярной жировой инфильтрации печени до конца неизвестны. При подозрении или диагностике ОЖДП необходимо срочное (часы) родоразрешение, как единственный этиопатогенетический метод лечения. Метод родоразрешения не влияет на течение ОЖДП и определяется акушерской ситуацией. При наличии коагулопатии и геморрагического синдрома оптимальным является оперативное родоразрешение с возможным расширением объема операции и коррекцией коагулопатии.

ПОЛОЖЕНИЕ 9. При подготовке к родоразрешению особое внимание следует обратить на наличие коагулопатии (тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9$, дефицит факторов свертывания крови МНО, АПТВ более 1,5 выше нормы, фибриноген менее 1,0 г/л) поскольку именно эти нарушения при инвазивных процедурах (родоразрешение) быстро приводят к массивной кровопотере и развитию геморрагического шока. Оптимальные параметры гемостаза, которые необходимо получить до начала инвазивных процедур и препараты для их достижения представлены в табл. 6.

Таблица 6.

Оптимальные параметры гемостаза перед родоразрешением (или в процессе родов или операции) и препараты для коррекции

Целевой показатель	Стартовый метод коррекции
Фибриноген более 2,0 г/л.	Криопреципитат 1доза на 10 кг м.т. СЗП 10-15мл/кг
Тромбоциты более $50 \cdot 10^9$	Тромбомасса 1 доза на 10 кг м.т. Тромбоконцентрат 1-2 дозы
МНО менее 1,5 АПТВ – норма.	СЗП 10-15 мл/кг, Концентрат протромбинового комплекса
Тромбоэластограмма – нормо- или гиперкоагуляция	Интегральный результат может быть получен: СЗП 10-15 мл/кг, криопреципитат,

	концентрат протромбинового комплекса, фактор VII, тромбоциты
--	---

ПОЛОЖЕНИЕ 10. Нейроаксиальные методы анестезии при родоразрешении у пациенток с ОЖДП могут быть абсолютно противопоказаны в связи с гипокоагуляцией, нарушением функции печени и высоким риском развития массивной кровопотери. Общая анестезия при родоразрешении проводится на основе кетамина, фентанила, севофлюрана. Необходимо прогнозировать возможность продленной ИВЛ в послеоперационном периоде в связи с развитием и прогрессированием полиорганной недостаточности (печеночно-почечная, церебральная, ОРДС, шок, ДВС-синдром).

ПОЛОЖЕНИЕ 11.

Интенсивная терапия носит симптоматический характер и направлена на коррекцию развивающихся осложнений острой печеночной недостаточности. Данная патология может определять показания для использования методов протезирования функции печени и трансплантации печени.

Важно! Лекарственная терапия ОЖДП во время беременности (витамины, кортикостероиды, гепатопротекторы и т.д.), как и применение плазмафереза неэффективны.

ПОЛОЖЕНИЕ 12. На стадии декомпенсации ОЖДП проявляет себя как гиперострая печеночная недостаточность с быстрым формированием полиорганной недостаточности. К неблагоприятным факторам следует отнести клиническую ситуацию, когда отрицательная динамика симптомов острой печеночной недостаточности нарастает в сроки менее 24 ч. Можно ожидать прогрессирования клиники поражения печени непосредственно после родоразрешения. Для оценки тяжести острой печеночной недостаточности и критериев используются следующие шкалы (табл. 7, 9).

Таблица 7

**Шкалы оценки тяжести острой печеночной недостаточности и
трансплантации печени**

Шкалы	Этиология	Критерии
Kings' College критерии	Ацетоминофен	Артериальный рН < 7,25 (независимо от стадии печеночной энцефалопатии) ИЛИ два из трех из следующих критериев клинического ухудшения: - МНО > 6,5 - креатинин > 300 мкмоль/л - Печеночная энцефалопатия 3-4 стадии
	Другие случаи	МНО > 6,5 (независимо от стадии печеночной энцефалопатии) ИЛИ три из пяти из следующих критериев (независимо от стадии печеночной энцефалопатии): - возраст <10 или > 40 лет - этиология: неясная, лекарственная токсичность - время от желтухи до энцефалопатии > 7 дней - МНО > 3,5 - Билирубин > 300 мкмоль/л
Clichy критерии		Печеночная энцефалопатия 3-4 стадии - фактор V <20%-й при возрасте <30 лет) или - фактор V <30% (возраст > 30 лет)
Шкала MELD (model of end-stage liver disease)		$10 \times (0.957 \times \text{креатинин} + 0.378 \times \text{билирубин} + 1.12 \times \text{МНО} + 0.643)$
Шкала СК-18/модифицированная MELD		$10 \times (0.957 \times \text{креатинин} + 0.378 \times \text{цитокератин-18/M65} + 1.12 \times \text{МНО} + 0.643)$
Шкала BiLE (bilirubin-lactate-etiology score)		Билирубин (мкмоль/л)/100 + лактат (ммоль/л) + 4 (для криптогенной ОПечН, синдрома Budd-Chiari, или токсичность фенпрокумона) - 2 (для токсичности ацетаминофена)

		± 0 (для других этиологий ОПечН)
--	--	----------------------------------

Таблица 8

Стадии печеночной энцефалопатии (Parsons-Smith)

Стадия	Психический статус	По шкале Глазго	Результат выживания, %
0	Норма	15	70-90
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение сна	15	70
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение	11-15	60
III	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь	8-11	40
IV	Кома	<8	20

ПОЛОЖЕНИЕ 13. При развитии полной картины острой печеночной недостаточности необходима готовность к коррекции таких синдромов, как:

- Церебральной недостаточности или печеночной энцефалопатии (необходим мониторинг ВЧД и поддержание ВЧД <20 мм рт.ст. и церебрального перфузионного давления (ЦПД) > 60 мм рт.). Снижение продукции и удаление аммиака, коррекция гипонатриемии и гипогликемии.

- Нарушения гемостаза (дефицит плазменных факторов свертывания крови, тромбоцитопения, ДВС-синдром). Основа: заместительная терапия компонентами крови и факторами свертывания крови.

- Гепаторенальный синдром, ОПН - (50-80%). Проведение почечной заместительной терапии (гемофильтрация, гемодиализ).

- Гепатопульмональный синдром, ОРДС. Необходимость ИВЛ.

- Недостаточность сердечно-сосудистой системы – артериальная гипотония. Инфузионная терапия в сочетании с вазопрессорами (норадреналин) должна поддерживать среднее АД более 75 мм рт.ст.

- Метаболические, водно-электролитные нарушения. Коррекция гипоальбуминемии, гипогликемии, нутритивная поддержка.
- Иммунодефицитное состояние и септические осложнения (бактериальные инфекции – 80%, грибковые -32%). Необходимость применения антибактериальных препаратов.
- Интестинальная недостаточность (парез, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит). Ингибиторы протонной помпы, нутритивная поддержка.

Данная структура осложнений определяет крайне сложную задачу формирования программы интенсивной терапии, во многом зависящую от преобладающего синдрома (-ов). Пациентки должны находиться в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара с возможностью проведения комплексной интенсивной терапии и протезирования функции ряда органов (дыхание, почки, печень). Жировая инфильтрация печени полностью регрессирует в течение 5-6 недель после родоразрешения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Острая жировая дистрофия печени - редкое и потенциально смертельное поражение печени во время беременности, этиология и патогенез которого до конца не изучен. Однако, связь ОЖДП с беременностью не вызывает сомнений и единственным фактором, реально влияющим на летальность, является своевременное родоразрешение. Ранняя диагностика ОЖДП, дифференциальная диагностика с HELLP-синдромом при прогрессировании острой печеночной недостаточности чрезвычайно трудна и требуется тщательный учет всех клинико-лабораторных особенностей ОЖДП. Эффективных методов профилактики и лечения ОЖДП во время беременности в настоящее время нет и при любых проявлениях печеночной дисфункции/недостаточности интенсивная терапия проводится по общим принципам вплоть до протезирования функции и трансплантации печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей. /Под ред. проф. А.П. Милованова М: МДВ; 2008.
2. Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе/Руководство для врачей (второе дополненное издание) под ред. А.П. Милованова, И.О. Буштыревой.-М.:МДВ, 2014-336 с., илл.
3. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. /Петрозаводск.:Изд-во «ИнтелТек», 2002.-429 с.
4. Ahmed K.T., Alashhrawi A.A. Rahman R.N., Hammoud G.M, Jabah J.A. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy//World Journal of Gastroenterology. 2013.19(43), P.7639-7646
5. Anesthesiology/2nd ed. Edit. D. E. Longnecker...[et al].-The MacGraw-Hill Companies, Inc-2012-1748 p.
6. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut. 2002;51:876–880.
7. Chestnut's Obstetric anesthesia: principles and practice/David H. Chestnut e al.-5th ed.- Elsevier Science – 2014 –1304 p
8. Critical Care Obstetrics, 5th ed. Ed. Belfort G.Saade, M.Foley, J.Phelan and G.Dildy-Blackwell Publishing Ltd/-2010-750 p.
9. de Oliveira CV, Moreira A, Baima JP, Franzoni Lde C, Lima TB, Yamashiro Fda S, Coelho KY, Sasaki LY, Caramori CA, Romeiro FG, Silva GF. Acute fatty liver of pregnancy associated with severe acute pancreatitis: A case report. World J Hepatol. 2014 Jul 27;6(7):527-31.
10. deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. Semin Liver Dis. 2014 May;34(2):194-204.
11. Dey M, Kumar R, Narula GK, Vadhera A. Acute fatty liver of pregnancy. Med J Armed Forces India. 2014 Oct;70(4):392-3.
12. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management edit. H.Cohen, P. O'Brien.- Springer -2012-252 p.
13. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy / ed. Hanna Cohen, Patrik O'Brien. Springer-2012-252 p.
14. Douah A, Atbi F. Acute fatty liver of pregnancy. Ann Fr Anesth Reanim. 2014 dec;33(12):705-6.
15. Doumiri M, Elombila M, Oudghiri N, Saoud AT. [Ruptured subcapsular hematoma of the liver complicating acute fatty liver of pregnancy]. Pan Afr Med J. 2014 Sep 16;19:38
16. Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Kourtis AP. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002-2010. Am J Obstet Gynecol. 2014 Oct 30.
17. Emergency medicine : clinical essentials / editor, J.G. Adams ; ass. Ed., E. D. Barton [et al.].—2nd ed./ Saunders, Elsevier Inc/-2013-1859 p.

18. Guettrot-Imbert G, Plessier A, Hillaire S, Delluc C, Leroux G, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N. [Liver diseases and pregnancy]. *Rev Med Interne*. 2015 Mar;36(3):211-8.
19. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008 Mar;47(3):1067-76
20. Hepburn I.S., Schade R.R. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci* .2008 Sep;53(9):2334-58
21. High risk pregnancy. Management options/edition D.K. James, P.J. Steer et al.4th-ed.-Mosby Elsevier Inc.- 2011-1475 p.
22. Holub K, Camune B. Caring for the woman with acute Fatty liver of pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015 Jan-Mar;29(1):32-40.
23. Ibdah J. A. Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications *World J Gastroenterol* 2006 December 14; 12(46): 7397-7404
24. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010 Feb 13;375(9714):594-605.
25. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;313:367–370
26. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008;57:951–956.
27. Ko H.H., Acute fatty liver of pregnancy *Can J Gastroenterol*. 2006 January; 20(1): 25–30.
28. Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K. Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Nov 25.
29. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 28;15(8):897-906.
30. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad. Med. J*. 2010 Mar;86(1013) :160-4.
31. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014 Jul;124(1):40-6.
32. Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 22;15(4):6990-7003.
33. *Obstetric Intensive Care Manual*, /ed. M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite- 3rd ed.-McGraw-Hill Comp.-2011-350 p.
34. *Obstetrics : normal and problem pregnancies / ed. S.G. Gabbe et al.—6th ed.- Saunders Elsevier-2012 -1292 p.*
35. Ozkan S., Ceylan Y., Ozkan O. V., Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy//*World J Gastroenterol* 2015 21(23): 7134-7141
36. Panackel C, Thomas R, Sebastian B, Mathai SK. Recent advances in management of acute liver failure. *Indian J Crit Care Med*. 2015 Jan;19(1):27-33.
37. Panther E., Blum H.E. Liver diseases in pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008 Oct;133(44):2283-7.
38. *Queenan`s Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach*, 6th Ed./edit. J.T. Queenan, C.Y. Spong,Ch.J.Lockwood-Wiley-2012-488 p.
39. Ramirez CB, Doria C. Pregnancy after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Nov;28(8):1137-45.
40. *Rosen`s emergency medicine: concepts and clinical practice/ edition J.A. Marx, R.S. Hockberger, R.M. Walls, J.G.Adams et al.-7th-ed.-Mosby Elsevier Inc/-2010-2604 p.*
41. Safari S, Motavaf M, Seyed Siamdoust SA, Alavian SM. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iran Red Crescent Med J*. 2014 Sep. 5;16(9):e20153.
42. Sahai S, Kiran R. Acute liver failure in pregnancy: Causative and prognostic factors. *Saudi J Gastroenterol*. 2015 Jan-Feb;21(1):30-4.
43. Sheehan H.L. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstet Gynaecol*. 1940;47:49–62.
44. *Shnider and Levinson`s anesthesia for obstetrics.—5th ed. / editor, M. Suresh [et al.]*/

- Lippincott Williams & Wilkins-2013-861 p.
45. Stander H.J., Cadden JF. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1934; 28: 61-69
 46. Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014 Aug;14(4):286-92.
 47. Stoelting's anesthesia and co-existing disease. — 6th ed. / [edited by] Roberta L. Hines, Katherine E. Marschall- Philadelphia, PA : Saunders Elsevier, cop. 2012. – X, 674 p. : col. ill.
 48. Textbook of critical care- 6th-ed./J-L. Vincent [et al.]-Elsevier Saunders.- 2011-1475 p
 49. Vincent Jean-Louis: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015- Springer -2015 - 602 p.
 50. Wahbi A, Graveleau J, Néel A, Joubert M, Masseur A, Magadur Joly G, Hamidou M. Macrovesicular hepatic steatosis revealing pregnancy hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Rev Med Interne*. 2014 Oct 7.
 51. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li XW. Acute fatty liver of pregnancy: Over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 14;21(6):1927-31.

Разработчик:
Научное общество нефрологов России

**Утверждены Президиумом правления
Научного общества нефрологов России
18 декабря 2014 г.**

**22. Клинические рекомендации
по диагностике и лечению
атипичного гемолитико-уремического
синдрома у взрослых**

Рабочая группа:

Козловская Н.Л. – д.м.н., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа
Института профессионального образования Первого МГМУ им.
И.М. Сеченова

Коротчаева Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры нефрологии и гемодиализа
Института профессионального образования Первого МГМУ им.
И.М. Сеченова

Москва 2016 г.

1. Общие сведения об атипичном гемолитико-уремическом синдроме

1.1. Определение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия).

Комментарий

Атипичный ГУС является классическим заболеванием из группы тромботических микроангиопатий (ТМА). В настоящее время ТМА рассматривают как клинко-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла.

Гистологически ТМА – это особый тип повреждения сосудов, представленный отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала и образованием тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, что приводит к окклюзии просвета сосуда, вызывая развитие ишемии органов и тканей.

Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией, развивающейся вследствие потребления тромбоцитов в процессах распространенного тромбообразования, микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемией (механический гемолиз), лихорадкой и поражением различных органов, главным образом, почек и ЦНС. Наряду с аГУС, в группу ТМА входят также типичный ГУС (СТЕС-ГУС) и тромботическая тромбоцитопническая пурпура (ТТП), между которыми следует проводить дифференциальную диагностику.

1.2. Эпидемиология аГУС

Атипичный ГУС представляет собой ультраредкое (орфанное) заболевание, распространенность которого составляет 2-7 случаев на 1 000 000 населения. Заболевание чаще поражает детей, которые в структуре пациентов с аГУС составляют 60%, однако 40% больных – взрослые в возрасте до 45 лет.

1.3. Классификация, этиология и патогенез аГУС

Атипичный ГУС подразделяют на семейный и спорадический, причем последний встречается у 80-90% пациентов, а семейный – всего у 10 - 20%. Отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственный характер.

Атипичный ГУС обусловлен генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента:

- Мутациями генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (фактор H), MCP(мембранный кофакторный протеин), CFI (фактор I), THBD (тромбомодулин), CFB (фактор B), и C3
- Антителами к CFH

Имеющиеся у пациентов с аГУС мутации в генах приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток (ЭК) от активации системы комплемента

вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений белков-регуляторов. Это вызывает повреждение ЭК с последующим образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла. Преимущественное поражение почек при аГУС связано с особым строением эндотелия клубочков, которое обеспечивает повышенную чувствительность к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента.

У пациентов с аГУС наиболее часто (около 30% случаев) обнаруживают мутации гена CFH. Однако почти у 50% пациентов при генетическом исследовании идентифицировать мутации не удастся. Приблизительно у 10% пациентов с аГУС, преимущественно у детей, выявляют аутоантитела к фактору Н, наличие которых приводит к тем же последствиям, что и его мутации. «Антительный» аГУС склонен к частому рецидивированию.

В настоящее время установлено, что генетические аномалии комплемента являются не причиной, а фактором, предрасполагающим к развитию ТМА. Для реализации этой предрасположенности требуется дополнительные факторы, которые могут оказать влияние на развитие или прогрессирование аГУС. Такими факторами, инициирующими дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц (триггерами) служат инфекции, в первую очередь, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (30% случаев), грипп H1N1, **беременность (7%)**, трансплантация органов (у 5%). Почти у половины больных аГУС триггерные факторы идентифицировать не удастся.

1.4. Прогноз аГУС

При естественном течении прогноз заболевания неблагоприятный: до внедрения в практику в 70х годах прошлого века «золотого стандарта» терапии – свежезамороженной плазмы (СЗП) – смертность составляла 90%. Несмотря на то, что лечение СЗП позволяет сохранить жизнь большинству больных, до настоящего времени смертность во время первого эпизода болезни составляет у детей с мутациями фактора Н 20-30%, а у взрослых – 4%. Терминальной почечной недостаточности (ТПН) в исходе острого эпизода среди выживших детей достигают 20-40%, среди взрослых – 48%. Еще почти у 30% взрослых больных развивается хроническая почечная недостаточность, которая у части из них быстро прогрессирует, приводя к ТПН в течение первого года от дебюта заболевания.

Установлено, что у пациентов с аГУС прогноз варьирует в зависимости от генотипа: он наихудший при наличии мутаций фактора Н и лучший – мутаций MCP. **У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется.** Однако генетическое исследование необходимо для определения прогноза, особенно у больных, которым планируется трансплантация почки. Это связано с высоким риском рецидива болезни в трансплантате, ведущим к быстрой потере пересаженного органа.

2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

2.1. Клинико-лабораторные проявления и особенности течения

Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов. Основными проявлениями болезни являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) и острое почечное повреждение (ОПП), составляющие классическую триаду ТМА.

- Атипичный ГУС в большинстве случаев начинается внезапно. Болезнь может манифестировать неспецифическими симптомами – слабостью, утомляемостью, общим недомоганием, гриппоподобным синдромом. У взрослых пациентов нередко (в 20% случаев) имеет место стертое начало с медленным прогрессированием. При этом длительно (до нескольких месяцев) отмечают слабо выраженную анемию при незначительной тромбоцитопении и сохранной функции почек. Возможно также развитие «неполной» ТМА без тромбоцитопении.
- У большинства пациентов клиническая картина представлена тромбоцитопенией, неиммунной МАГА и ОПП.
- Тромбоцитопения (менее 150000/мм³, чаще между 30000 и 60000/мм³, или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного, является следствием потребления тромбоцитов в процессах микроциркуляторного тромбообразования.
- Микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия (гемоглобин менее 100 г/л) – результат механического гемолиза эритроцитов вследствие повреждения их мембран при контакте с тромбами. Наличие шизоцитов в мазке периферической крови, низкий уровень гаптоглобина, высокий уровень ЛДГ сыворотки крови и отрицательная реакция Кумбса подтверждают микроангиопатическую природу гемолиза.
- В большинстве случаев поражение почек манифестирует острой почечной недостаточностью с наличием олиго/анурии или без нее. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия разной степени выраженности, вплоть до развития нефротического синдрома. Возможно появление гематурии. Около 20% взрослых больных демонстрируют в дебюте болезни лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек или изолированную протеинурию с признаками начальной ХПН. Большинство взрослых пациентов с аГУС нуждаются в проведении гемодиализа в момент госпитализации. Терминальная почечная недостаточность у многих пациентов развивается независимо от характера манифестации болезни.
- Артериальная гипертензия развивается у большинства пациентов независимо от возраста вследствие перегрузки объемом при наличии олиго/анурии и/или гиперренинемии и активации локальной почечной РААС вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА.
- Внепочечные проявления болезни, связанные с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, лёгких, желудочно-кишечного тракта,

наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют больше одного экстраренального признака.

- Большинство пациентов имеет выраженный отечный синдром: массивные периферические отеки вплоть до анасарки и выпот в полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит) даже в отсутствие нефротического синдрома или острой сердечной недостаточности.
- Почти у половины больных развивается поражение ЦНС разной степени выраженности (сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома).
- У 40% больных развивается ТМА миокарда. Ее проявлениями служат дилатационная кардиомиопатия с признаками постепенно нарастающей или острой сердечной недостаточности, острый инфаркт миокарда, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, которые могут привести к внезапной смерти.
- Легочная ТМА может стать причиной развития геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Нарастающая вследствие этих причин дыхательная недостаточность в ряде случаев требует применения искусственной вентиляции легких.
- Поражение ЖКТ встречается приблизительно у 30% больных аГУС. Основные симптомы – диарея, тошнота и рвота, абдоминальный болевой синдром. Возможно развитие острого панкреатита с характерными клиническими признаками вплоть до панкреонекроза. Описано острое развитие сахарного диабета. У небольшой части больных наблюдаются ишемические некрозы печени, значительная выраженность которых может привести к развитию цирроза.
- Редким проявлением аГУС является некротическое поражение кожи. Встречается также дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног.
- В момент острого эпизода ТМА возможно нарушение зрения вплоть до слепоты, причиной которого является ишемическое поражение сетчатки или окклюзии сосудов глаз.
- Примерно у 5% пациентов отмечается полиорганная недостаточность, связанная с диффузной ТМА с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением.

3. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

3.1. Диагностика тромботической микроангиопатии

Рекомендация 1. Диагноз атипичного ГУС – это диагноз исключения. Он устанавливается на основании характерной клинической картины и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие ТМА.

Комментарий

В связи с тем, что все ТМА имеют сходные клинико-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, дифференциальная диагностика между основными формами первичной ТМА – ТТП, STEC-ГУС и аГУС является принципиальной. У взрослых пациентов с ТМА необходимо также исключить заболевания и состояния, при которых возможно развитие вторичных ТМА, в первую очередь, связанных с беременностью и родами, системными заболеваниями (СКВ, АФС, склеродермия), злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, сепсисом, злокачественной артериальной гипертензией, лекарственной терапией, ДВС-синдромом. Таким образом, диагностика аГУС осуществляется в два этапа. На первом этапе необходимо установить наличие ТМА, на втором – провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ТМА и первичных ТМА (ТТП, STEC-ГУС и аГУС) между собой.

Рекомендация 2. Диагностика ТМА основана на наличии тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза (МАГА) в сочетании с признаками поражения почек и/или экстраренального поражения.

Комментарий

Тромбоцитопению констатируют при количестве тромбоцитов $<150.000/\text{мм}^3$. Если число тромбоцитов превышает это значение, то об их потреблении можно судить по снижению количества тромбоцитов $>25\%$ от базального уровня (если он известен).

Наличие МАГА устанавливают на основании выявления у пациентов с анемией шизоцитоза (число шизоцитов в мазке периферической крови выше 0,1 %) и/или повышенного уровня ЛДГ и/или снижения гаптоглобина. При подозрении на ТМА необходимо определение всех трех указанных маркеров, поскольку в отсутствие изменений одного из них и не выполненных исследованиях двух других диагнозов ТМА установить невозможно (ложноотрицательный результат!). Всем больным с ТМА необходимо также выполнять реакцию Кумбса для исключения иммунной природы гемолиза.

При наличии МАГА и тромбоцитопении развитие ОПП или других признаков поражения почек, изолированного или в сочетании с симптомами поражения ЦНС, сердца, ЖКТ, легких служит основанием для диагностики ТМА.

3.2. Диагностика атипичного ГУС

Рекомендация 3. В случае констатации ТМА диагноз аГУС можно верифицировать, только исключив STEC-ГУС и ТТП. Диагноз STEC-ГУС может быть отвергнут на основании исключения наличия шига-токсина в крови и стуле.

Комментарий

Скрининг на STEC-ГУС необходим всем больным с признаками поражения ЖКТ, особенно с диареей. Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации больного в стационар до начала антибактериальной терапии. Для исключения STEC-ГУС показаны:

- посев кала для выявления культуры STEC (на среду Mac Conkey для E.coli O157:H7)
- определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР
- определение шига-токсина в сыворотке крови
- определение в сыворотке крови антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа E. Coli - O157:H7)

Рекомендация 4. Для исключения ТТП всем больным с ТМА необходимо определение активности ADAMTS-13.

Комментарий

Исследование активности ADAMTS-13 следует выполнять до начала плазмотерапии. Снижение её до 5% и менее (норма 80-110%) свидетельствует в пользу диагноза ТТП. У пациентов с аГУС активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако её показатель **всегда** превышает 10%. В случаях невозможности немедленного исследования активности ADAMTS13 у пациента с ТМА и крайней тяжестью состояния, обуславливающей угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, следует использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки >150-200мкмоль/л (1,7-2,3мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов >30 000/1мкл практически исключают диагноз ТТП.

Исключение STEC-ГУС и ТТП у пациента с не вызывающей сомнений ТМА позволяет диагностировать **атипичный гемолитико-уремический синдром**

Рекомендация 5. Всем пациентам с вновь выявленной ТМА необходимо исследовать кровь на содержание С3 и С4 компонентов комплемента.

Комментарий

Снижение содержания С3 при нормальном уровне С4 отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС. Нормальный показатель С3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу данного диагноза.

Рекомендация 6. Больным с признаками ТМА, особенно детям и подросткам, необходимо выполнять исследование аутоантител к фактору Н (анти-ФН-антитела).

Комментарий

Аутоантитела к фактору Н обнаруживают примерно у 10-15% больных аГУС, преимущественно у детей и подростков. Своевременное выявление анти-СФН-антител имеет важное значение для выбора тактики лечения.

Рекомендация 7. Биопсия почки не является обязательной для диагностики аГУС. Однако она может подтвердить диагноз ТМА в сомнительных и неясных ситуациях.

Комментарий

Биопсия почки может помочь в верификации диагноза в следующих случаях:

- Сомнений в диагнозе аГУС
- Массивной протеинурии у больных с анемией и тромбоцитопенией
- Отсутствия эффекта от плазмотерапии
- Госпитализации в стационар в поздние сроки от дебюта ТМА
- Отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении)
- Подозрения на вторичные формы ТМА
- Подозрения на хроническую ТМА

Рекомендация 8. Генетическое исследование не является необходимым для установления диагноза аГУС и не играет роли для решения вопроса о тактике лечения больного. Однако оно необходимо для определения прогноза трансплантации почки, если она планируется, при семейных формах аГУС и рецидивах заболевания.

Комментарий

Поскольку мутации генов регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента выявляются у больных с наследственным аГУС в 60-70% случаев, а при спорадической форме болезни – всего в 30%, генетическое исследование не является обязательным для постановки диагноза (его отрицательный результат не исключает наличия аГУС). Выполнение генетического исследования занимает не менее 2х месяцев, а прогноз болезни одинаков у больных как с идентифицированными, так и с

неидентифицированными мутациями. Поэтому для диагностики аГУС и назначения лечения генетическое исследование значения не имеет. Однако у пациента с трансплантированной почкой риск рецидива аГУС, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций. Именно поэтому при подготовке к трансплантации почки в план обследования пациента с аГУС необходимо включать генетическое исследование.

Рекомендация 9. У взрослых пациентов с ТМА необходимо проводить дифференциальную диагностику аГУС с системными заболеваниями (СКВ, катастрофический АФС) и ВИЧ-инфекцией. Развитие симптомокомплекса ТМА во время беременности и в послеродовом периоде требует также исключения специфических акушерских причин данной патологии.

Комментарий (Таблица 1)

Взрослые больные с ТМА нуждаются в исключении системных заболеваний, в первую очередь, СКВ и АФС. Последний может развиваться как в рамках СКВ (вторичный АФС), так и как самостоятельное заболевание (первичный АФС). Сочетание клинико-лабораторных проявлений ТМА с наличием антифосфолипидных антител безусловно свидетельствует в пользу диагноза «катастрофический АФС», независимо от того, есть ли у пациента или отсутствуют клинические и иммунологические признаки СКВ. Поэтому всем больным с признаками ТМА следует обязательно определять серологические маркеры и СКВ, и АФС, поскольку их спектр определяет терапевтическую тактику. Кроме системных заболеваний, необходимо исключать ВИЧ-инфекцию, так как среди пациентов с ВИЧ-инфекцией частота ТМА выше, чем в общей популяции, и возрастает с прогрессированием заболевания.

Развитие ТМА во время беременности и сразу после родов требует незамедлительной верификации диагноза, что определяет прогноз для матери и плода. «Акушерская ТМА» может быть представлена не только аГУС и ТТП (разграничение которых проводится теми же методами, что и вне беременности), но и специфическими гестационными видами патологии – преэклампсией и HELLP-синдромом, требующими немедленной верификации, поскольку это определяет тактику лечения и прогноз.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика аГУС у взрослых

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	положительный результат при бактериологическом исследовании кала: посев на среду для выявления STEC (Mac Conkey для O157:H7), определение в образцах фекалий ДНК энтерогеморрагических E.coli методом ПЦР; выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных в данном регионе серотипов E.coli.
Наследственная или приобретенная ТТП	дефицит ADAMTS-13, антитела к ADAMTS-13
Беременность. Исключить HELLP-синдром преэклампсию, ТТП	тест на беременность, ферменты печени, срок гестации
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка,	Анти-ДНК-антитела, антинуклеарные антитела, антикардиолипиновые антитела,

антифосфолипидный синдром)	анти-β2-ГП1-антитела, волчаночный антикоагулянт
ВИЧ-инфекция	положительные результаты иммунного блоттинга на ВИЧ-инфекцию

4. ЛЕЧЕНИЕ

Целями терапии аГУС являются обеспечение лучшей выживаемости больных, ингибция неконтролируемой активации комплемента, купирование клинико-лабораторных проявлений ТМА, сохранение и улучшение функции пораженных органов (в том числе, предотвращение развития терминальной почечной недостаточности, избавление от потребности в диализных методах лечения, недопущение поражения других внутренних органов, кроме почек), улучшение качества жизни пациентов.

4.1. Лечение взрослых пациентов с аГУС

Рекомендация 10. Все больные с признаками ТМА должны быть своевременно госпитализированы в многопрофильные стационары с хорошо оснащенным отделением реанимации и интенсивной терапии.

Комментарий: Госпитализация в подобные стационары обусловлена необходимостью применения диализных методов лечения (гемодиализ, продленная веновенозная гемодиализация), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и плазмотерапии (ПТ).

Рекомендация 11. Всем взрослым больным с впервые выявленной ТМА или рецидивом аГУС, диагноз которого был установлен ранее, назначается плазмотерапия (ПТ). Плазмотерапия может проводиться в режимах инфузий свежемороженой плазмы (ИСЗП, ИП) или плазмообмена (ПО), причем режим плазмообмена более предпочтителен.

Комментарий: ПТ в течение нескольких десятилетий эмпирически используется как предпочтительный метод лечения аГУС, поскольку накопленный за этот срок опыт свидетельствует об уменьшении летальности пациентов под действием плазмотерапии. При этом частота восстановления гематологических показателей и, особенно, функции почек не превышает 50%. При ИП пациенту вводится донорская СЗП, содержащая функционально активные регуляторные белки системы комплемента, что устраняет дефицит собственных естественных регуляторов – факторов Н и I, а также прекращает тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла за счет введения естественных компонентов плазмы, обладающих протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультимеров ф.В, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. При ПО, кроме этого, происходит удаление измененных эндогенных циркулирующих ингибиторов комплемента и, возможно циркулирующих антител к фактору Н. Режим ПО предпочтительнее ИП, поскольку позволяет вводить большие объемы СЗП без развития гиперволемии и гипергидратации, что особенно важно у пациентов с олигурией, поражением ЦНС и сердца.

Рекомендация 12.1. Инфузии СЗП необходимо проводить в объеме 30-40 мл/кг в 1-й день, 10-20 мл/кг в последующие дни.

Рекомендация 12.2. В начале терапии следует провести 5 сеансов ПО ежедневно с объемом эксфузии 40мл/кг/с, при необходимости 60-75 мл/кг/с с замещением адекватным объемом СЗП (1-1,5 расчетного объема плазмы). В последующие 2 недели необходимо проводить по 5 сеансов ПО в том же режиме. Далее сеансы проводят через день (3 сеанса в неделю) еще в течение 2х недель. Решение о продолжении ПТ следует принимать в зависимости от его эффективности через 5-6 нед. терапии.

Комментарий: При лечении аГУС возможно сочетание режимов ИП и ПО.

Рекомендация 12.3. Сеансы ПО следует продолжить до нормализации числа тромбоцитов, прекращения гемолиза и улучшения функции почек. В связи с этим терапию СЗП необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ.

Комментарий: Критериями эффективности ПТ служат:

- исчезновение тромбоцитопении
- прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация ЛДГ

Стойкая нормализация уровня тромбоцитов и прекращение гемолиза в течение не менее 2-3х дней является показанием к прекращению ПТ. Как правило, гематологический эффект достигается в течение месяца лечения СЗП. В ряде случаев нормализация гематологических показателей может не сопровождаться улучшением функции почек. Это является основанием для изменения тактики лечения. Вопрос об изменении терапевтической тактики должен также ставиться при развитии в процессе ПТ нежелательных реакций (побочных явлений).

Рекомендация 12.4. Пациентам с аГУС, не имеющим выраженной тромбоцитопении (число тромбоцитов менее 20000/мкл) и тяжелых осложнений (кровотечения), трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны.

Комментарий: Трансфузии тромбоцитов могут усилить проявления ТМА у пациентов с аГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов.

Рекомендация 12.5. При отсутствии у больных аГУС выраженной тромбоцитопении и кровоточивости ПТ следует сочетать с гепаринотерапией. Во время острого эпизода ТМА обычный (нефракционированный) гепарин (НФГ) следует назначать внутривенно капельно с дозированной скоростью введения (через инфузомат). При таком режиме введения доза НФГ составляет 250-1000ЕД/час. Возможно также введение малых доз НФГ (2500-5000ЕД) непосредственно в емкость с СЗП перед инфузией.

Комментарий: Сочетание НФГ с ПТ позволяет усилить антитромботический эффект СЗП и способствует более быстрому купированию тромбоцитопении.

Рекомендация 12.6. Пациентам с аГУС, имеющим выраженную МАГА (Hb менее 75г/л), необходима коррекция анемии. С этой целью следует применять трансфузии отмытых эритроцитов с индивидуальным подбором или эритроцитарной массы. При длительном сохранении анемии несмотря на инфузионную терапию, показано применение препаратов эритропоэтина.

Рекомендация 12.7. Наличие у больных аГУС артериальной гипертензии требует назначения антигипертензивных препаратов (См. рекомендации по лечению АГ у нефрологических больных).

Рекомендация 12.8. У пациентов с аГУС необходимо выявить возможные триггеры заболевания и назначить лечение, направленное на их подавление.

Комментарий: Особое значение имеет своевременная диагностика инфекций, наиболее часто предшествующих аГУС (особенно сепсиса), и следующая за ней адекватная антибактериальная терапия.

Рекомендация 13. Взрослым пациентам с аГУС в случаях неэффективности ПТ, плазмозависимости, развития нежелательных явлений в процессе ПТ, рецидивирующего течения заболевания или семейном его характере, а также при наличии у пациента полиорганной недостаточности следует назначать Экулизумаб – препарат группы комплемент-ингибирующих антител.

Комментарий: Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса Ig G к C5 компоненту комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление C5 на C5a и C5b, что препятствует образованию мембрано-атакующего комплекса C5b-9 и подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение Экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА и/или предупреждает прогрессирование поражения почек.

Рекомендация 13.1. За 2 недели до начала лечения Экулизумабом больного аГУС необходимо вакцинировать против *Neisseria meningitidis*, поскольку на фоне применения препарата возрастает риск развития менингита. Вакцинацию производят конъюгированной тетравакциной МЕНЦЕВАКС или МЕНАКТРА против серотипов возбудителя А,С,У и W135.

Комментарий: При блокаде C5 компонента комплемента препаратом Экулизумаб нарушается иммунный ответ на некоторые инкапсулированные бактерии. У взрослых пациентов это, главным образом, вид *Neisseria* - менингококк. В связи с этим лечение Экулизумабом может осложниться развитием менингококковой инфекции, с целью профилактики которой пациентов с аГУС следует иммунизировать до начала терапии.

Рекомендация 13.2. При показаниях к срочному началу лечения Экулизумабом, исключая возможность предшествующей вакцинации, с целью предотвращения менингококковой инфекции пациенту следует проводить антибиотикопрофилактику. Лечение антибиотиками необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2х недель в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии Экулизумаба. Для антибиотикопрофилактики следует использовать фторхинолоны, карбапенемы, цефалоспорины 3-4 поколений.

Комментарий: Длительность применения антибиотиков определяется лечащим врачом, исходя из конкретной клинической ситуации. В случаях невозможности вакцинации в момент начала лечения Экулизумабом антибиотикопрофилактика может быть продлена на срок до нескольких месяцев в зависимости от времени вакцинации. В ряде случаев антибиотики могут назначаться даже своевременно вакцинированным пациентам. Показания к их применению определяет лечащий врач. Необходимость профилактического назначения антибиотиков больным аГУС обусловлена отсутствием вакцины против серотипа В *N. meningitidis*, в связи с чем проведение вакцинации полностью не исключает развития менингита.

Рекомендация 13.3. Взрослым пациентам с аГУС Экулизумаб назначается в стандартных дозировках, не зависящих от массы тела. В фазе индукции (начальный цикл) Экулизумаб вводится в дозе 900 мг в виде внутривенной инфузии один раз в

неделю в течение первых 4-х недель терапии (всего 4 инфузии). На 5ой неделе терапии внутривенно вводится 1200 мг препарата (5я инфузия).

Рекомендация 13.4. В течение всей поддерживающей фазы терапии, которая начинается через 2 нед. после 5й инфузии препарата, Экулизумаб вводится внутривенно в дозе 1200 мг один раз каждые последующие две недели.

Рекомендация 13.5. Критериями эффективности терапии Экулизумабом являются прекращение микроангиопатического гемолиза (снижение уровня ЛДГ до нормальных значений) и нормализация числа тромбоцитов, а также улучшение функции почек.

Комментарий: В основе терапевтического эффекта Экулизумаба лежит прекращение микроциркуляторного тромбообразования вследствие блокады безудержной активации альтернативного пути комплемента. Препарат подавляет комплемент сразу же после первой инфузии, и его сниженная активность сохраняется в течение всего срока лечения. Поэтому показатель общей гемолитической активности комплемента (СН50) в процессе лечения стойко равен нулю.

Рекомендация 13.6. Длительность лечения Экулизумабом не определена. В настоящее время считается, что терапия должна продолжаться пожизненно или может быть в ряде случаев (достижение стойкой ремиссии) отменена через 2 года от начала лечения с последующей оценкой активности заболевания.

Комментарий: По мере накопления опыта применения препарата, по-видимому, в ряде случаев возможно будет прекратить лечение на основе оценки степени риска рецидива аГУС. У больных группы низкого риска лечение может быть прекращено после достижения ремиссии. Пациентам группы среднего риска лечение можно будет прекратить через 12 месяцев стойкой ремиссии, поддерживаемой продолжающимся лечением Экулизумабом. При возникновении признаков рецидива заболевания лечение должно немедленно возобновляться. Пациенты группы высокого риска должны получать лечение экулизумабом пожизненно. Риск развития рецидива аГУС зависит от типа мутации.

- К категории низкого риска относятся пациенты с: изолированной мутацией в гене МСР, а также пациенты с антителами к фактору Н, в ходе наблюдения имевшие отрицательные результаты анализов на данные антитела в течение длительного времени.
- К категории средневысокого риска относятся пациенты, имеющие изолированную мутацию в гене фактора I, больные с постоянно низким уровнем антител к фактору Н, а также больные без идентифицированных мутаций в генах системы комплемента.
- К категории высокого риска относятся больные с рецидивами аГУС в анамнезе, пациенты, имеющие родственников с рецидивирующим течением аГУС, больные с мутациями в генах фактора Н, В и С3.

Рекомендация 13.7. От терапии Экулизумабом следует ожидать:

- Предотвращения летального исхода при своевременном начале терапии
- Достижения и поддержания гематологической ремиссии
- Исчезновения потребности в плазмотерапии

- Улучшения или нормализации функции почек, в том числе с исчезновением потребности в диализной терапии, а также поддержания стабильной почечной функции или продолжения ее улучшения
- Снятия вопроса о проведении трансплантации в ряде случаев

Комментарий: Начиная лечение, следует помнить, что первыми отвечают на терапию гематологические показатели. Нормализацию или постепенное увеличение числа тромбоцитов можно ожидать в течение недели после первой инфузии препарата, выраженность анемии уменьшается медленнее, однако, как правило, анемия исчезает к концу второго месяца терапии. Нормализация тромбоцитов и гемоглобина не всегда сопровождается улучшением функции почек, которое может наступить значительно позже гематологической ремиссии, особенно если лечение было начато с опозданием.

Рекомендация 13.8. Лечение Экулизумабом следует признать неэффективным, если при соблюдении адекватного режима терапии через 6 мес. от ее начала не отмечено гематологической нормализации и улучшения функции почек.

Комментарий: Обычно уменьшение выраженности МАГА и тромбоцитопении наблюдается к концу курса индукционной терапии (первого месяца лечения). В те же сроки начинается улучшение функции почек. При продолжении терапии в поддерживающем режиме происходит постепенная нормализация гематологических показателей и продолжается улучшение функции почек, причем нарастание скорости клубочковой фильтрации пропорционально длительности лечения. К концу 6-го мес. лечения развивается и поддерживается полная гематологическая ремиссия, а функция почек либо нормализуется и остается стабильной, либо продолжает улучшаться, причем пациент перестает испытывать потребность в диализе. Если к концу 6 месяца терапии этого не происходит, следует констатировать неэффективность препарата и отменить его.

Рекомендация 13.9. Экулизумаб как первая линия терапии может рассматриваться при аГУС, ассоциированном с антителами к СФН. Длительность терапии составляет 6-12 мес. с последующей отменой и переводом на иммуносупрессивную терапию (селлсепт) длительно под контролем уровня антител. Отмена иммуносупрессивной терапии возможна при отрицательном результате повторного анализа антител в динамике.

5. АТИПИЧНЫЙ ГУС В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рекомендация 14.1. Всем пациенткам, госпитализированным в отделения патологии беременности и имеющим нарушение функции почек, изолированное или сочетающееся с артериальной гипертензией и/или мочевым синдромом (протеинурия в сочетании с измененным мочевым осадком или без него), независимо от срока гестации следует определять лабораторные маркеры ТМА в полном объеме (ЛДГ, гаптоглобин, шизоциты, число тромбоцитов).

Комментарий: Выявление МАГА и тромбоцитопении, сочетающихся с ОПП у беременной независимо от сроков гестации, роженицы или родильницы, позволит своевременно диагностировать ТМА, что повлечет за собой действия, направленные на установление нозологического диагноза и выработку тактики лечения. Появление признаков ТМА во 2-3 триместре беременности наиболее характерно для ТТП. Их возникновение сразу после родов или в сроки до 16 нед. после родоразрешения с высокой вероятностью позволяет диагностировать аГУС. Однако в обоих случаях необходимо будет исключить вторичную ТМА, ассоциированную с системными заболеваниями, в

первую очередь, системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Рекомендация 14.2. Всем пациенткам, госпитализированным с диагнозом Преэклампсия и/или HELLP-синдром, необходимо до родоразрешения исследовать ЛДГ, гаптоглобин в сыворотке крови и шизоциты в мазке периферической крови, а также определять количество тромбоцитов и уровень креатинина.

Комментарий: Преэклампсия и HELLP-синдром являются специфическими ассоциированными с беременностью формами ТМА. Гломерулярный эндотелиоз, лежащий в основе поражения почек при преэклампсии, представляет собой гистологический вариант ТМА с преимущественным повреждением эндотелия клубочков (отек эндотелиальных клеток, их отслойка от базальной мембраны, расширение субэндотелиального пространства) и редкостью тромбоза капиллярных петель. Аналогичную морфологическую картину выявляют в почках и при HELLP-синдроме, который сегодня рассматривают как специфический, преимущественно «печеночный» вариант ТМА, ассоциированной с беременностью. В связи с этим для оценки возможного риска развития аГУС как генерализованной формы ТМА, осложняющей акушерскую патологию или являющейся ее исходом, необходимы указанные исследования, что позволит своевременно начать патогенетическую терапию в случае, если аГУС разовьется.

Рекомендация 14.3. В случае развития ТМА во 2-3 триместрах беременности в первую очередь следует исключать ТТП, для чего следует незамедлительно забрать кровь для определения активности металлопротеазы ADAMTS13 (См. Рекоменд.4).

Комментарий: В этих сроках гестации активность ADAMTS13 у пациенток, как правило, несколько снижена и в среднем составляет 50%. Её снижение менее 10% позволяет диагностировать ТТП. В этом случае дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны проводиться акушерами и акушерскими реаниматологами совместно с гематологами.

Рекомендация 14.4. Если у беременной с развитием ТМА во 2-3 триместрах исключены ТТП и вторичные ТМА, ассоциированные с системными заболеваниями, наиболее вероятным представляется диагноз аГУС. В этом случае следует обратить внимание на возможные триггеры, послужившие причиной «несвоевременного» развития аГУС.

Комментарий: Поскольку в 80% случаев аГУС развивается после родов, необходимо установить причину «преждевременного» его развития. Во 2 триместре наиболее частым триггером является диарея, однако возможна также респираторная вирусная инфекция. В 3м триместре перечисленные причины реже предшествуют развитию аГУС, однако их воздействие также возможно. Наиболее частым триггером аГУС в этих сроках следует считать различные осложнения беременности, в том числе преэклампсию (особенно развившуюся до 34 нед. гестации) и отслойку плаценты с последующим кровотечением.

Рекомендация 14.5. Женщинам, перенесшим акушерскую ТМА (преэклампсия, HELLP-синдром), следует устанавливать диагноз аГУС, если после родоразрешения их состояние не улучшается или ухудшается, в короткие сроки приводя к формированию СПОН, что свидетельствует о персистировании ТМА с генерализацией микроангиопатического процесса.

Комментарий: В первую очередь о возможном аГУС следует думать при развитии у родильницы тяжелого HELLP-синдрома с признаками внепеченочного поражения,

особенно если родоразрешение не сопровождается положительной динамикой в состоянии пациентки несмотря на применение рекомендованных в таких случаях терапевтических мер (плазмотерапия, глюкокортикостероиды). Быстрое нарастание анемии при отсутствии выраженной кровопотери свидетельствует об усилении микроангиопатического гемолиза, что, как правило, сопровождается углублением тромбоцитопении и стремительным ухудшением функции почек, приводящим к развитию олигурической ОПН. В подобной ситуации дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны осуществляться акушерскими реаниматологами совместно с нефрологом.

Рекомендация 14.6. Родильницам с установленным диагнозом аГУС следует назначать терапию Экулизумабом согласно рекомендациям по лечению аГУС взрослых (См. рекоменд.13).

Комментарий: Обращает на себя внимание высокая частота СПОН у пациенток с акушерским аГУС. В связи с этим **экулизумаб следует считать препаратом первой линии у данной категории больных**. На сегодняшний день отсутствуют сведения о лечении Экулизумабом беременных, у которых аГУС развился во 2-3 триместром в связи с крайней редкостью подобных ситуаций. Однако, учитывая опыт применения Экулизумаба во время беременности у пациенток, страдающих пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), назначение этого препарата может оказаться эффективным и безопасным и пациенткам с акушерским аГУС.

Рекомендация 14.7. В ожидании Экулизумаба родильницы с установленным диагнозом аГУС должны получать плазмотерапию в соответствии с рекомендациями по лечению взрослых больных аГУС (См. рекоменд. 11, 12.1-12.5)

Комментарий: Интенсивная плазмотерапия, предпочтительно в режиме плазмообмена, позволяет сохранить жизнь пациентам с аГУС, в том числе и акушерским, купировать тромбоцитопению и микроангиопатический гемолиз, что уменьшает выраженность полиорганного поражения. Четкое следование рекомендациям по проведению плазмотерапии при аГУС позволяет стабилизировать или улучшить состояние больных в ожидании патогенетической терапии.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Ariceta G., Besbas N., Johnson S. et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687-696.
2. Barbour T., Johnson S., Cohn S. et al. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2673-2685.
3. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013; 33(1): 27-45.
4. Cataland SR, Haifeng M.Wu. Atypical haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med.* 2013;24:486-491.
5. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F. et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *AJKD* 2013; <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.011>
6. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Dec;7(12):2100-6.
7. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859-867.
8. Ganesan C., Maynard S.E. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011;24(05)554-563
9. Kavanagh D., Goodship T.H.J. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010; 17(5):432-438.
10. Laurence J. Atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS): treating the patient. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013; 11(10), Suppl.15:3-15
11. Legendre CM, Licht C, Greenbaum LA et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23):2169-2181.
12. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673-681
13. Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико- уремический синдром// Нефрология.- 2012; т. 16, №2, с.16-48.
14. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med.* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.009>
15. Nester C.M., Thomas C.P. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is this, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012:617-25.

16. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-87.
17. Noris M., Caprioli J, Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1844-1859
18. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *BJH* 2012; 158 (3): 323–335.
19. Scully M., Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *BJH* 2014; doi:10.1111/bjh.12718
20. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *BJH*.2009;148:37-47
21. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. An Update. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:565-584
22. Tsai HM. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev* 2014; Oct;28(4):187-197.
23. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T. et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8, 643-657.
24. Zuber J., Le Quintrec M, Sberro-Soussan R. Et al. New Insight into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:23-35

Научное общество нефрологов России

**Утверждены Президиумом правления
Научного общества нефрологов России
18 декабря 2014 г.**

**22. Клинические рекомендации
по диагностике и лечению
атипичного гемолитико-уремического
синдрома у взрослых**

Рабочая группа:

Козловская Н.Л. – д.м.н., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа
Института профессионального образования Первого МГМУ им.
И.М. Сеченова

Коротчаева Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры нефрологии и гемодиализа
Института профессионального образования Первого МГМУ им.
И.М. Сеченова

Москва 2016 г.

Вступительное слово

Глубокоуважаемые коллеги!

Одной из недостаточно изученных и плохо диагностированных причин материнской смертности в России являются акушерские тромботические микроангиопатии (А-ТМА). Несмотря на редкую встречаемость, А-ТМА характеризуются значительной перинатальной и материнской смертностью. Ассоциированная с беременностью и родами ТМА, независимо от срока ее развития, ставит перед врачом вопрос о необходимости постановки диагноза в кратчайшие сроки, так это от скорости начала патогенетической терапии зависит исход заболевания. проведения между различными А-ТМА. В первую очередь в круг дифференциально диагностического поиска включаются HELLP-синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и катастрофический антифосфолипидный синдром. Несмотря на сходство клинико-лабораторных проявлений этих видов патологии, подходы к их лечению и тактике ведения беременности кардинально различаются, в связи с чем своевременно и четко установленный диагноз необходимо рассматривать как основной фактор, определяющий прогноз и для матери, и для плода.

*Шифман Е.М.- профессор,
Президент Ассоциации акушерских
анестезиологов-реаниматологов.*

1. Общие сведения об атипичном гемолитико-уремическом синдроме

1.1. Определение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия).

Комментарий

Атипичный ГУС является классическим заболеванием из группы тромботических микроангиопатий (ТМА). В настоящее время ТМА рассматривают как клинко-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла.

Гистологически ТМА – это особый тип повреждения сосудов, представленный отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала и образованием тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, что приводит к окклюзии просвета сосуда, вызывая развитие ишемии органов и тканей.

Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией, развивающейся вследствие потребления тромбоцитов в процессах распространенного тромбообразования, микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемией (механический гемолиз), лихорадкой и поражением различных органов, главным образом, почек и ЦНС. Наряду с аГУС, в группу ТМА входят также типичный ГУС (СТЕС-ГУС) и тромботическая тромбоцитопническая пурпура (ТТП), между которыми следует проводить дифференциальную диагностику.

1.2. Эпидемиология аГУС

Атипичный ГУС представляет собой ультраредкое (орфанное) заболевание, распространенность которого составляет 2-7 случаев на 1 000 000 населения. Заболевание чаще поражает детей, которые в структуре пациентов с аГУС составляют 60%, однако 40% больных – взрослые в возрасте до 45 лет.

1.3. Классификация, этиология и патогенез аГУС

Атипичный ГУС подразделяют на семейный и спорадический, причем последний встречается у 80-90% пациентов, а семейный – всего у 10 - 20%. Отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственный характер.

Атипичный ГУС обусловлен генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента:

- Мутациями генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (фактор H), MCP (мембранный кофакторный протеин), CFI (фактор I), THBD (тромбомодулин), CFB (фактор B), и C3
- Антителами к CFH

Имеющиеся у пациентов с аГУС мутации в генах приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток (ЭК) от активации системы комплемента вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений белков-регуляторов. Это вызывает повреждение ЭК с последующим образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла. Преимущественное поражение почек при аГУС связано с особым строением эндотелия клубочков, которое обеспечивает повышенную чувствительность к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента.

У пациентов с аГУС наиболее часто (около 30% случаев) обнаруживают мутации гена CFH. Однако почти у 50% пациентов при генетическом исследовании идентифицировать мутации не удастся. Приблизительно у 10% пациентов с аГУС, преимущественно у детей, выявляют аутоантитела к

фактору H, наличие которых приводит к тем же последствиям, что и его мутации. «Антительный» аГУС склонен к частому рецидивированию.

В настоящее время установлено, что генетические аномалии комплемента являются не причиной, а фактором, предрасполагающим к развитию ТМА. Для реализации этой предрасположенности требуются дополнительные факторы, которые могут оказать влияние на развитие или прогрессирование аГУС. Такими факторами, инициирующими дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц (триггерами) служат инфекции, в первую очередь, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (30% случаев), грипп H1N1, **беременность (7%)**, трансплантация органов (у 5%). Почти у половины больных аГУС триггерные факторы идентифицировать не удается.

1.4. Прогноз аГУС

При естественном течении прогноз заболевания неблагоприятный: до внедрения в практику в 70х годах прошлого века «золотого стандарта» терапии – свежезамороженной плазмы (СЗП) – смертность составляла 90%. Несмотря на то, что лечение СЗП позволяет сохранить жизнь большинству больных, до настоящего времени смертность во время первого эпизода болезни составляет у детей с мутациями фактора H 20-30%, а у взрослых – 4%. Терминальной почечной недостаточности (ТПН) в исходе острого эпизода среди выживших детей достигают 20-40%, среди взрослых – 48%. Еще почти у 30% взрослых больных развивается хроническая почечная недостаточность, которая у части из них быстро прогрессирует, приводя к ТПН в течение первого года от дебюта заболевания.

Установлено, что у пациентов с аГУС прогноз варьирует в зависимости от генотипа: он наихудший при наличии мутаций фактора H и лучший – мутаций MCR. **У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется.** Однако генетическое исследование необходимо для определения прогноза, особенно у больных, которым планируется трансплантация почки. Это связано с высоким риском рецидива болезни в трансплантате, ведущим к быстрой потере пересаженного органа.

2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

2.1. Клинико-лабораторные проявления и особенности течения

Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов. Основными проявлениями болезни являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) и острое почечное повреждение (ОПП), составляющие классическую триаду ТМА.

- Атипичный ГУС в большинстве случаев начинается внезапно. Болезнь может манифестировать неспецифическими симптомами – слабостью, утомляемостью, общим недомоганием, гриппоподобным синдромом. У

взрослых пациентов нередко (в 20% случаев) имеет место стертое начало с медленным прогрессированием. При этом длительно (до нескольких месяцев) отмечают слабо выраженную анемию при незначительной тромбоцитопении и сохранной функции почек. Возможно также развитие «неполной» ТМА без тромбоцитопении.

- У большинства пациентов клиническая картина представлена тромбоцитопенией, неиммунной МАГА и ОПП.
- Тромбоцитопения (менее 150000/мм³, чаще между 30000 и 60000/ мм³, или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного, является следствием потребления тромбоцитов в процессах микроциркуляторного тромбообразования.
- Микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия (гемоглобин менее 100 г/л) – результат механического гемолиза эритроцитов вследствие повреждения их мембран при контакте с тромбами. Наличие шизоцитов в мазке периферической крови, низкий уровень гаптоглобина, высокий уровень ЛДГ сыворотки крови и отрицательная реакция Кумбса подтверждают микроангиопатическую природу гемолиза.
- В большинстве случаев поражение почек манифестирует острой почечной недостаточностью с наличием олиго/анурии или без нее. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия разной степени выраженности, вплоть до развития нефротического синдрома. Возможно появление гематурии. Около 20% взрослых больных демонстрируют в дебюте болезни лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек или изолированную протеинурию с признаками начальной ХПН. Большинство взрослых пациентов с аГУС нуждаются в проведении гемодиализа в момент госпитализации. Терминальная почечная недостаточность у многих пациентов развивается независимо от характера манифестации болезни.
- Артериальная гипертензия развивается у большинства пациентов независимо от возраста вследствие перегрузки объемом при наличии олиго/анурии и/или гиперренинемии и активации локальной почечной РААС вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА.
- Внепочечные проявления болезни, связанные с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, лёгких, желудочно-кишечного тракта, наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют больше одного экстраренального признака.
- Большинство пациентов имеет выраженный отечный синдром: массивные периферические отеки вплоть до анасарки и выпот в полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит) даже в отсутствие нефротического синдрома или острой сердечной недостаточности.
- Почти у половины больных развивается поражение ЦНС разной степени выраженности (сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома).
- У 40% больных развивается ТМА миокарда. Ее проявлениями служат дилатационная кардиомиопатия с признаками постепенно

нарастающей или острой сердечной недостаточности, острый инфаркт миокарда, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, которые могут привести к внезапной смерти.

- Легочная ТМА может стать причиной развития геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Нарастающая вследствие этих причин дыхательная недостаточность в ряде случаев требует применения искусственной вентиляции легких.
- Поражение ЖКТ встречается приблизительно у 30% больных аГУС. Основные симптомы – диарея, тошнота и рвота, абдоминальный болевой синдром. Возможно развитие острого панкреатита с характерными клиническими признаками вплоть до панкреонекроза. Описано острое развитие сахарного диабета. У небольшой части больных наблюдаются ишемические некрозы печени, значительная выраженность которых может привести к развитию цирроза.
- Редким проявлением аГУС является некротическое поражение кожи. Встречается также дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног.
- В момент острого эпизода ТМА возможно нарушение зрения вплоть до слепоты, причиной которого является ишемическое поражение сетчатки или окклюзии сосудов глаз.
- Примерно у 5% пациентов отмечается полиорганная недостаточность, связанная с диффузной ТМА с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением.

3. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

3.1. Диагностика тромботической микроангиопатии

Рекомендация 1. Диагноз атипичного ГУС – это диагноз исключения. Он устанавливается на основании характерной клинической картины и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие ТМА.

Комментарий

В связи с тем, что все ТМА имеют сходные клиничко-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, дифференциальная диагностика между основными формами первичной ТМА – ТТП, STEC-ГУС и аГУС является принципиальной. У взрослых пациентов с ТМА необходимо также исключить заболевания и состояния, при которых возможно развитие вторичных ТМА, в первую очередь, связанных с беременностью и родами, системными заболеваниями (СКВ, АФС, склеродермия), злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, сепсисом, злокачественной артериальной гипертензией, лекарственной терапией, ДВС-синдромом. Таким образом, диагностика аГУС осуществляется в два этапа. На первом этапе необходимо установить наличие ТМА, на втором – провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ТМА и первичных ТМА (ТТП, STEC-ГУС и аГУС) между собой.

Рекомендация 2. Диагностика ТМА основана на наличии тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза (МАГА) в сочетании с признаками поражения почек и/или экстраренального поражения.

Комментарий

Тромбоцитопению констатируют при количестве тромбоцитов $<150.000/\text{мм}^3$. Если число тромбоцитов превышает это значение, то об их потреблении можно судить по снижению количества тромбоцитов $>25\%$ от базального уровня (если он известен).

Наличие МАГА устанавливают на основании выявления у пациентов с анемией шизоцитоза (число шизоцитов в мазке периферической крови выше 0,1 %) и/или повышенного уровня ЛДГ и/или снижения гаптоглобина. При подозрении на ТМА необходимо определение всех трех указанных маркеров, поскольку в отсутствие изменений одного из них и не выполненных исследованиях двух других диагноз ТМА установить невозможно (ложноотрицательный результат!). Всем больным с ТМА необходимо также выполнять реакцию Кумбса для исключения иммунной природы гемолиза.

При наличии МАГА и тромбоцитопении развитие ОПП или других признаков поражения почек, изолированного или в сочетании с симптомами поражения ЦНС, сердца, ЖКТ, легких служит основанием для диагностики ТМА.

3.2. Диагностика атипичного ГУС

Рекомендация 3. В случае констатации ТМА диагноз аГУС можно верифицировать, только исключив STEC-ГУС и ТТП. Диагноз STEC-ГУС может быть отвергнут на основании исключения наличия шига-токсина в крови и стуле.

Комментарий

Скрининг на STEC-ГУС необходим всем больным с признаками поражения ЖКТ, особенно с диареей. Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации больного в стационар до начала антибактериальной терапии. Для исключения STEC-ГУС показаны:

- посев кала для выявления культуры STEC (на среду Mac Conkey для E.coli O157:H7)
- определение шига-токсина в кале или ректальной мазке методом ПЦР
- определение шига-токсина в сыворотке крови
- определение в сыворотке крови антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа E. Coli - O157:H7)

Рекомендация 4. Для исключения ТТП всем больным с ТМА необходимо определение активности ADAMTS-13.

Комментарий

Исследование активности ADAMTS-13 следует выполнять до начала плазмотерапии. Снижение её до 5% и менее (норма 80-110%) свидетельствует в пользу диагноза ТТП. У пациентов с аГУС активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако её показатель **всегда** превышает 10%. В случаях невозможности немедленного исследования активности ADAMTS13 у пациента с ТМА и крайней тяжестью состояния, обуславливающей угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, следует использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки $>150\text{-}200\text{мкмоль/л}$ ($1,7\text{-}2,3\text{мг/дл}$) в сочетании с числом тромбоцитов $>30\ 000/1\text{мкл}$ практически исключают диагноз ТТП.

Исключение STEC-ГУС и ТТП у пациента с не вызывающей сомнений ТМА позволяет диагностировать **атипичный гемолитико-уремический синдром**

Рекомендация 5. Всем пациентам с вновь выявленной ТМА необходимо исследовать кровь на содержание C3 и C4 компонентов комплемента.

Комментарий

Снижение содержания С3 при нормальном уровне С4 отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС. Нормальный показатель С3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу данного диагноза.

Рекомендация 6. Больным с признаками ТМА, особенно детям и подросткам, необходимо выполнять исследование аутоантител к фактору Н (анти-ФН-антитела).

Комментарий

Аутоантитела к фактору Н обнаруживают примерно у 10-15% больных аГУС, преимущественно у детей и подростков. Своевременное выявление анти-СФН-антител имеет важное значение для выбора тактики лечения.

Рекомендация 7. Биопсия почки не является обязательной для диагностики аГУС. Однако она может подтвердить диагноз ТМА в сомнительных и неясных ситуациях.

Комментарий

Биопсия почки может помочь в верификации диагноза в следующих случаях:

- Сомнений в диагнозе аГУС
- Массивной протеинурии у больных с анемией и тромбоцитопенией
- Отсутствия эффекта от плазмотерапии
- Госпитализации в стационар в поздние сроки от дебюта ТМА
- Отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении)
- Подозрения на вторичные формы ТМА
- Подозрения на хроническую ТМА

Рекомендация 8. Генетическое исследование не является необходимым для установления диагноза аГУС и не играет роли для решения вопроса о тактике лечения больного. Однако оно необходимо для определения прогноза трансплантации почки, если она планируется, при семейных формах аГУС и рецидивах заболевания.

Комментарий

Поскольку мутации генов регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента выявляются у больных с наследственным аГУС в 60-70% случаев, а при спорадической форме болезни – всего в 30%, генетическое исследование не является обязательным для постановки диагноза (его отрицательный результат не исключает наличия аГУС). Выполнение генетического исследования занимает не менее 2х месяцев, а прогноз болезни одинаков у больных как с идентифицированными, так и с неидентифицированными мутациями. Поэтому для диагностики аГУС и назначения лечения генетическое исследование значения не имеет. Однако у пациента с трансплантированной почкой риск рецидива аГУС, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций. Именно поэтому при подготовке к трансплантации почки в план обследования пациента с аГУС необходимо включать генетическое исследование.

Рекомендация 9. У взрослых пациентов с ТМА необходимо проводить дифференциальную диагностику аГУС с системными заболеваниями (СКВ, катастрофический АФС) и ВИЧ-инфекцией. Развитие симптомокомплекса ТМА во время беременности и в послеродовом периоде требует также исключения специфических акушерских причин данной патологии.

Комментарий (Таблица 1)

Взрослые больные с ТМА нуждаются в исключении системных заболеваний, в первую очередь, СКВ и АФС. Последний может развиваться как в рамках СКВ (вторичный АФС),

так и как самостоятельное заболевание (первичный АФС). Сочетание клинико-лабораторных проявлений ТМА с наличием антифосфолипидных антител безусловно свидетельствует в пользу диагноза «катастрофический АФС», независимо от того, есть ли у пациента или отсутствуют клинические и иммунологические признаки СКВ. Поэтому всем больных с признаками ТМА следует обязательно определять серологические маркеры и СКВ, и АФС, поскольку их спектр определяет терапевтическую тактику. Кроме системных заболеваний, необходимо исключать ВИЧ-инфекцию, так как среди пациентов с ВИЧ-инфекцией частота ТМА выше, чем в общей популяции, и возрастает с прогрессированием заболевания.

Развитие ТМА во время беременности и сразу после родов требует незамедлительной верификации диагноза, что определяет прогноз для матери и плода. «Акушерская ТМА» может быть представлена не только аГУС и ТТП (разграничение которых проводится теми же методами, что и вне беременности), но и специфическими гестационными видами патологии – преэклампсией и HELLP-синдромом, требующими немедленной верификации, поскольку это определяет тактику лечения и прогноз.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика аГУС у взрослых

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	положительный результат при бактериологическом исследовании кала: посев на среду для выявления STEC (Mac Conkey для O157:H7), определение в образцах фекалий ДНК энтерогеморрагических E.coli методом ПЦР; выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных в данном регионе серотипов E.coli.
Наследственная или приобретенная ТТП	дефицит ADAMTS-13, антитела к ADAMTS-13
Беременность. Исключить HELLP-синдром преэклампсию, ТТП	тест на беременность, ферменты печени, срок гестации
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Анти-ДНК-антитела, антинуклеарные антитела, антикардиолипиновые антитела, анти-β2-ГП1-антитела, волчаночный антикоагулянт
ВИЧ-инфекция	положительные результаты иммунного блоттинга на ВИЧ-инфекцию

4. ЛЕЧЕНИЕ

Целями терапии аГУС являются обеспечение лучшей выживаемости больных, ингибция неконтролируемой активации комплемента, купирование клинико-лабораторных проявлений ТМА, сохранение и улучшение функции пораженных органов (в том числе, предотвращение развития терминальной почечной недостаточности, избавление от

потребности в диализных методах лечения, недопущение поражения других внутренних органов, кроме почек), улучшение качества жизни пациентов.

4.1. Лечение взрослых пациентов с аГУС

Рекомендация 10. Все больные с признаками ТМА должны быть своевременно госпитализированы в многопрофильные стационары с хорошо оснащённым отделением реанимации и интенсивной терапии.

Комментарий: Госпитализация в подобные стационары обусловлена необходимостью применения диализных методов лечения (гемодиализ, продленная веновенозная гемодильтрация), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и плазмотерапии (ПТ).

Рекомендация 11. Всем взрослым больным с впервые выявленной ТМА или рецидивом аГУС, диагноз которого был установлен ранее, назначается плазмотерапия (ПТ). Плазмотерапия может проводиться в режимах инфузий свежзамороженной плазмы (ИСЗП, ИП) или плазмообмена (ПО), причем режим плазмообмена более предпочтителен.

Комментарий: ПТ в течение нескольких десятилетий эмпирически используется как предпочтительный метод лечения аГУС, поскольку накопленный за этот срок опыт свидетельствует об уменьшении летальности пациентов под действием плазмотерапии. При этом частота восстановления гематологических показателей и, особенно, функции почек не превышает 50%. При ИП пациенту вводится донорская СЗП, содержащая функционально активные регуляторные белки системы комплемента, что устраняет дефицит собственных естественных регуляторов – факторов Н и I, а также прекращает тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла за счет введения естественных компонентов плазмы, обладающих протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультивомеров ф.В, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. При ПО, кроме этого, происходит удаление измененных эндогенных циркулирующих ингибиторов комплемента и, возможно циркулирующих антител к фактору Н. Режим ПО предпочтительнее ИП, поскольку позволяет вводить большие объемы СЗП без развития гиперволемии и гипергидратации, что особенно важно у пациентов с олигурией, поражением ЦНС и сердца.

Рекомендация 12.1. Инфузии СЗП необходимо проводить в объеме 30-40 мл/кг в 1-й день, 10-20 мл/кг в последующие дни.

Рекомендация 12.2. В начале терапии следует провести 5 сеансов ПО ежедневно с объемом эксфузии 40мл/кг/с, при необходимости 60-75 мл/кг/с с замещением адекватным объемом СЗП (1-1,5 расчетного объема плазмы). В последующие 2 недели необходимо проводить по 5 сеансов ПО в том же режиме. Далее сеансы проводят через день (3 сеанса в неделю) еще в течение 2х недель. Решение о продолжении ПТ следует принимать в зависимости от его эффективности через 5-6 нед. терапии.

Комментарий: При лечении аГУС возможно сочетание режимов ИП и ПО.

Рекомендация 12.3. Сеансы ПО следует продолжить до нормализации числа тромбоцитов, прекращения гемолиза и улучшения функции почек. В связи с этим терапию СЗП необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ.

Комментарий: Критериями эффективности ПТ служат:

- исчезновение тромбоцитопении
- прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация ЛДГ

Стойкая нормализация уровня тромбоцитов и прекращение гемолиза в течение не менее 2-3х дней является показанием к прекращению ПТ. Как правило, гематологический эффект достигается в течение месяца лечения СЗП. В ряде случаев нормализация гематологических показателей может не сопровождаться улучшением функции почек. Это является основанием для изменения тактики лечения. Вопрос об изменении терапевтической тактики должен также ставиться при развитии в процессе ПТ нежелательных реакций (побочных явлений).

Рекомендация 12.4. Пациентам с аГУС, не имеющим выраженной тромбоцитопении (число тромбоцитов менее 20000/мкл) и тяжелых осложнений (кровотечения), трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны.

Комментарии: Трансфузии тромбоцитов могут усилить проявления ТМА у пациентов с аГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов.

Рекомендация 12.5. При отсутствии у больных аГУС выраженной тромбоцитопении и кровоточивости ПТ следует сочетать с гепаринотерапией. Во время острого эпизода ТМА обычный (нефракционированный) гепарин (НФГ) следует назначать внутривенно капельно с дозированной скоростью введения (через инфузомат). При таком режиме введения доза НФГ составляет 250-1000ЕД/час. Возможно также введение малых доз НФГ (2500-5000ЕД) непосредственно в емкость с СЗП перед инфузией.

Комментарии: Сочетание НФГ с ПТ позволяет усилить антитромботический эффект СЗП и способствует более быстрому купированию тромбоцитопении.

Рекомендация 12.6. Пациентам с аГУС, имеющим выраженную МАГА (Hb менее 75г/л), необходима коррекция анемии. С этой целью следует применять трансфузии отмытых эритроцитов с индивидуальным подбором или эритроцитарной массы. При длительном сохранении анемии несмотря на инфузионную терапию, показано применение препаратов эритропоэтина.

Рекомендация 12.7. Наличие у больных аГУС артериальной гипертензии требует назначения антигипертензивных препаратов (См. рекомендации по лечению АГ у нефрологических больных).

Рекомендация 12.8. У пациентов с аГУС необходимо выявить возможные триггеры заболевания и назначить лечение, направленное на их подавление.

Комментарий: Особое значение имеет своевременная диагностика инфекций, наиболее часто предшествующих аГУС (особенно сепсиса), и следующая за ней адекватная антибактериальная терапия.

Рекомендация 13. Взрослым пациентам с аГУС в случаях неэффективности ПТ, плазмозависимости, развития нежелательных явлений в процессе ПТ, рецидивирующего течения заболевания или семейном его характере, а также при наличии у пациента полиорганной недостаточности следует назначать Экулизумаб – препарат группы комплемент-ингибирующих антител.

Комментарий: Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса Ig G к C5 компоненту комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление C5 на C5a и C5b, что препятствует образованию мембрано-атакующего комплекса C5b-9 и подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента,

предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение Экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА и/или предупреждает прогрессирование поражения почек.

Рекомендация 13.1. За 2 недели до начала лечения Экулизумабом больного аГУС необходимо вакцинировать против *Neisseria meningitidis*, поскольку на фоне применения препарата возрастает риск развития менингита. Вакцинацию производят конъюгированной тетравакциной МЕНЦЕВАКС или МЕНАКТРА против серотипов возбудителя А,С,У и W135.

Комментарий: При блокаде С5 компонента комплемента препаратом Экулизумаб нарушается иммунный ответ на некоторые инкапсулированные бактерии. У взрослых пациентов это, главным образом, вид *Neisseria* - менингококк. В связи с этим лечение Экулизумабом может осложниться развитием менингококковой инфекции, с целью профилактики которой пациентов с аГУС следует иммунизировать до начала терапии.

Рекомендация 13.2. При показаниях к срочному началу лечения Экулизумабом, исключающему возможность предшествующей вакцинации, с целью предотвращения менингококковой инфекции пациенту следует проводить антибиотикопрофилактику. Лечение антибиотиками необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2х недель в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии Экулизумаба. Для антибиотикопрофилактики следует использовать фторхинолоны, карбапенемы, цефалоспорины 3-4 поколений.

Комментарий: Длительность применения антибиотиков определяется лечащим врачом, исходя из конкретной клинической ситуации. В случаях невозможности вакцинации в момент начала лечения Экулизумабом антибиотикопрофилактика может быть продлена на срок до нескольких месяцев в зависимости от времени вакцинации. В ряде случаев антибиотики могут назначаться даже своевременно вакцинированным пациентам. Показания к их применению определяет лечащий врач. Необходимость профилактического назначения антибиотиков больным аГУС обусловлена отсутствием вакцины против серотипа В *N. meningitidis*, в связи с чем проведение вакцинации полностью не исключает развития менингита.

Рекомендация 13.3. Взрослым пациентам с аГУС Экулизумаб назначается в стандартных дозировках, не зависящих от массы тела. В фазе индукции (начальный цикл) Экулизумаб вводится в дозе 900 мг в виде внутривенной инфузии один раз в неделю в течение первых 4-х недель терапии (всего 4 инфузии). На 5ой неделе терапии внутривенно вводится 1200 мг препарата (5я инфузия).

Рекомендация 13.4. В течение всей поддерживающей фазы терапии, которая начинается через 2 нед. после 5й инфузии препарата, Экулизумаб вводится внутривенно в дозе 1200 мг один раз каждые последующие две недели.

Рекомендация 13.5. Критериями эффективности терапии Экулизумабом являются прекращение микроангиопатического гемолиза (снижение уровня ЛДГ до нормальных значений) и нормализация числа тромбоцитов, а также улучшение функции почек.

Комментарий: В основе терапевтического эффекта Экулизумаба лежит прекращение микроциркуляторного тромбообразования вследствие блокады безудержной активации альтернативного пути комплемента. Препарат подавляет комплемент сразу же после первой инфузии, и его сниженная активность сохраняется в течение всего срока лечения.

Поэтому показатель общей гемолитической активности комплемента (CH50) в процессе лечения стойко равен нулю.

Рекомендация 13.6. Длительность лечения Экулизумабом не определена. В настоящее время считается, что терапия должна продолжаться пожизненно или может быть в ряде случаев (достижение стойкой ремиссии) отменена через 2 года от начала лечения с последующей оценкой активности заболевания.

Комментарий: По мере накопления опыта применения препарата, по-видимому, в ряде случаев возможно будет прекратить лечение на основе оценки степени риска рецидива аГУС. У больных группы низкого риска лечение может быть прекращено после достижения ремиссии. Пациентам группы среднего риска лечение можно будет прекратить через 12 месяцев стойкой ремиссии, поддерживаемой продолжающимся лечением Экулизумабом. При возникновении признаков рецидива заболевания лечение должно немедленно возобновляться. Пациенты группы высокого риска должны получать лечение экулизумабом пожизненно. Риск развития рецидива аГУС зависит от типа мутации.

- К категории низкого риска относятся пациенты с: изолированной мутацией в гене MСР, а также пациенты с антителами к фактору Н, в ходе наблюдения имевшие отрицательные результаты анализов на данные антитела в течение длительного времени.
- К категории средневысокого риска относятся пациенты, имеющие изолированную мутацию в гене фактора I, больные с постоянно низким уровнем антител к фактору Н, а также больные без идентифицированных мутаций в генах системы комплемента.
- К категории высокого риска относятся больные с рецидивами аГУС в анамнезе, пациенты, имеющие родственников с рецидивирующим течением аГУС, больные с мутациями в генах фактора Н, В и С3.

Рекомендация 13.7. От терапии Экулизумабом следует ожидать:

- Предотвращения летального исхода при своевременном начале терапии
- Достижения и поддержания гематологической ремиссии
- Исчезновения потребности в плазмотерапии
- Улучшения или нормализации функции почек, в том числе с исчезновением потребности в диализной терапии, а также поддержания стабильной почечной функции или продолжения ее улучшения
- Снятия вопроса о проведении трансплантации в ряде случаев

Комментарий: Начиная лечение, следует помнить, что первыми отвечают на терапию гематологические показатели. Нормализацию или постепенное увеличение числа тромбоцитов можно ожидать в течение недели после первой инфузии препарата, выраженность анемии уменьшается медленнее, однако, как правило, анемия исчезает к концу второго месяца терапии. Нормализация тромбоцитов и гемоглобина не всегда сопровождается улучшением функции почек, которое может наступить значительно позже гематологической ремиссии, особенно если лечение было начато с опозданием.

Рекомендация 13.8. Лечение Экулизумабом следует признать неэффективным, если при соблюдении адекватного режима терапии через 6 мес. от ее начала не отмечено гематологической нормализации и улучшения функции почек.

Комментарий: Обычно уменьшение выраженности МАГА и тромбоцитопении наблюдается к концу курса индукционной терапии (первого месяца лечения). В те же

сроки начинается улучшение функции почек. При продолжении терапии в поддерживающем режиме происходит постепенная нормализация гематологических показателей и продолжается улучшение функции почек, причем нарастание скорости клубочковой фильтрации пропорционально длительности лечения. К концу 6-го мес. лечения развивается и поддерживается полная гематологическая ремиссия, а функция почек либо нормализуется и остается стабильной, либо продолжает улучшаться, причем пациент перестает испытывать потребность в диализе. Если к концу 6 месяца терапии этого не происходит, следует констатировать неэффективность препарата и отменить его.

Рекомендация 13.9. Экулизумаб как первая линия терапии может рассматриваться при аГУС, ассоциированном с антителами к СФН. Длительность терапии составляет 6-12 мес. с последующей отменой и переводом на иммуносупрессивную терапию (селлсепт) длительно под контролем уровня антител. Отмена иммуносупрессивной терапии возможна при отрицательном результате повторного анализа антител в динамике.

5. АТИПИЧНЫЙ ГУС В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рекомендация 14.1. Всем пациенткам, госпитализированным в отделения патологии беременности и имеющим нарушение функции почек, изолированное или сочетающееся с артериальной гипертензией и/или мочевым синдромом (протеинурия в сочетании с измененным мочевым осадком или без него), независимо от срока гестации следует определять лабораторные маркеры ТМА в полном объеме (ЛДГ, гаптоглобин, шизоциты, число тромбоцитов).

Комментарий: Выявление МАГА и тромбоцитопении, сочетающихся с ОПП у беременной независимо от сроков гестации, роженицы или родильницы, позволит своевременно диагностировать ТМА, что повлечет за собой действия, направленные на установление нозологического диагноза и выработку тактики лечения. Появление признаков ТМА во 2-3 триместре беременности наиболее характерно для ТТП. Их возникновение сразу после родов или в сроки до 16 нед. после родоразрешения с высокой вероятностью позволяет диагностировать аГУС. Однако в обоих случаях необходимо будет исключить вторичную ТМА, ассоциированную с системными заболеваниями, в первую очередь, системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Рекомендация 14.2. Всем пациенткам, госпитализированным с диагнозом Преэклампсия и/или HELLP-синдром, необходимо до родоразрешения исследовать ЛДГ, гаптоглобин в сыворотке крови и шизоциты в мазке периферической крови, а также определять количество тромбоцитов и уровень креатинина.

Комментарий: Преэклампсия и HELLP-синдром являются специфическими ассоциированными с беременностью формами ТМА. Гломерулярный эндотелиоз, лежащий в основе поражения почек при преэклампсии, представляет собой гистологический вариант ТМА с преимущественным повреждением эндотелия клубочков (отек эндотелиальных клеток, их отслойка от базальной мембраны, расширение субэндотелиального пространства) и редкостью тромбоза капиллярных петель. Аналогичную морфологическую картину выявляют в почках и при HELLP-синдроме, который сегодня рассматривают как специфический, преимущественно «печеночный» вариант ТМА, ассоциированной с беременностью. В связи с этим для оценки возможного риска развития аГУС как генерализованной формы ТМА, осложняющей акушерскую патологию или являющейся ее исходом, необходимы указанные исследования, что

позволит своевременно начать патогенетическую терапию в случае, если аГУС разовьется.

Рекомендация 14.3. В случае развития ТМА во 2-3 триместрах беременности в первую очередь следует исключить ТТП, для чего следует незамедлительно забрать кровь для определения активности металлопротеазы ADAMTS13 (См. Рекоменд.4).

Комментарий: В этих сроках гестации активность ADAMTS13 у пациенток, как правило, несколько снижена и в среднем составляет 50%. Её снижение менее 10% позволяет диагностировать ТТП. В этом случае дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны проводиться акушерами и акушерскими реаниматологами совместно с гематологами.

Рекомендация 14.4. Если у беременной с развитием ТМА во 2-3 триместрах исключены ТТП и вторичные ТМА, ассоциированные с системными заболеваниями, наиболее вероятным представляется диагноз аГУС. В этом случае следует обратить внимание на возможные триггеры, послужившие причиной «несвоевременного» развития аГУС.

Комментарий: Поскольку в 80% случаев аГУС развивается после родов, необходимо установить причину «преждевременного» его развития. Во 2 триместре наиболее частым триггером является диарея, однако возможна также респираторная вирусная инфекция. В 3м триместре перечисленные причины реже предшествуют развитию аГУС, однако их воздействие также возможно. Наиболее частым триггером аГУС в этих сроках следует считать различные осложнения беременности, в том числе преэклампсию (особенно развившуюся до 34 нед. гестации) и отслойку плаценты с последующим кровотечением.

Рекомендация 14.5. Женщинам, перенесшим акушерскую ТМА (преэклампсия, HELLP-синдром), следует устанавливать диагноз аГУС, если после родоразрешения их состояние не улучшается или ухудшается, в короткие сроки приводя к формированию СПОН, что свидетельствует о персистенции ТМА с генерализацией микроангиопатического процесса.

Комментарий: В первую очередь о возможном аГУС следует думать при развитии у родильницы тяжелого HELLP-синдрома с признаками внепеченочного поражения, особенно если родоразрешение не сопровождается положительной динамикой в состоянии пациентки несмотря на применение рекомендованных в таких случаях терапевтических мер (плазмотерапия, глюкокортикостероиды). Быстрое нарастание анемии при отсутствии выраженной кровопотери свидетельствует об усилении микроангиопатического гемолиза, что, как правило, сопровождается углублением тромбоцитопении и стремительным ухудшением функции почек, приводящим к развитию олигурической ОПН. В подобной ситуации дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны осуществляться акушерскими реаниматологами совместно с нефрологом.

Рекомендация 14.6. Родильницам с установленным диагнозом аГУС следует назначать терапию Экулизумабом согласно рекомендациям по лечению аГУС взрослых (См. рекоменд.13).

Комментарий: Обращает на себя внимание высокая частота СПОН у пациенток с акушерским аГУС. В связи с этим экулизумаб следует считать препаратом первой линии у данной категории больных. На сегодняшний день отсутствуют сведения о

лечении Экулизумабом беременных, у которых аГУС развился во 2-3 триместром в связи с крайней редкостью подобных ситуаций. Однако, учитывая опыт применения Экулизумаба во время беременности у пациенток, страдающих пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), назначение этого препарата может оказаться эффективным и безопасным и пациенткам с акушерским аГУС.

Рекомендация 14.7. В ожидании Экулизумаба родильницы с установленным диагнозом аГУС должны получать плазмотерапию в соответствии с рекомендациями по лечению взрослых больных аГУС (См. *рекоменд. 11, 12.1-12.5*)

Комментарий: Интенсивная плазмотерапия, предпочтительно в режиме плазмообмена, позволяет сохранить жизнь пациентам с аГУС, в том числе и акушерским, купировать тромбоцитопению и микроангиопатический гемолиз, что уменьшает выраженность полиорганного поражения. Четкое следование рекомендациям по проведению плазмотерапии при аГУС позволяет стабилизировать или улучшить состояние больных в ожидании патогенетической терапии.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Ariceta G., Besbas N., Johnson S. et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687-696.
2. Barbour T., Johnson S., Cohn S. et al. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2673-2685.
3. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013; 33(1): 27-45.
4. Cataland SR, Haifeng M.Wu. Atypical haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med.* 2013;24:486-491.
5. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F. et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *AJKD* 2013; <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.011>
6. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Dec;7(12):2100-6.
7. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859-867.
8. Ganesan C., Maynard S.E. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011;24(05)554-563
9. Kavanagh D., Goodship T.H.J. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010; 17(5):432-438.
10. Laurence J. Atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS): treating the patient. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013; 11(10), Suppl.15:3-15
11. Legendre CM, Licht C, Greenbaum LA et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23):2169-2181.
12. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673-681
13. Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико-уремический синдром// *Нефрология.*- 2012; т. 16, №2, с.16-48.
14. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med.* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.009>
15. Nester C.M., Thomas C.P. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is this, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012:617-25.

16. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-87.
17. Noris M., Caprioli J, Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1844-1859
18. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *BJH* 2012; 158 (3): 323–335.
19. Scully M., Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *BJH* 2014; doi:10.1111/bjh.12718
20. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *BJH*.2009;148:37-47
21. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. An Update. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:565-584
22. Tsai HM. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev* 2014; Oct;28(4):187-197.
23. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T. et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8, 643-657.
24. Zuber J., Le Quintrec M, Sberro-Soussan R. Et al. New Insight into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:23-35

Разработчик:
Научное общество нефрологов России

**Утверждены Президиумом правления
Научного общества нефрологов России
18 декабря 2014 г.**

**22. Клинические рекомендации
по диагностике и лечению
атипичного гемолитико-уремического
синдрома у взрослых**

Рабочая группа:

Козловская Н.Л. – д.м.н., профессор кафедры нефрологии и гемодиализа
Института профессионального образования Первого МГМУ им.

И.М. Сеченова

Коротчаева Ю.В. – к.м.н., доцент кафедры нефрологии и гемодиализа
Института профессионального образования Первого МГМУ им.

И.М. Сеченова

Москва 2016 г.

Вступительное слово

Глубокоуважаемые коллеги!

Одной из недостаточно изученных и плохо диагностированных причин материнской смертности в России являются акушерские тромботические микроангиопатии (А-ТМА). Несмотря на редкую встречаемость, А-ТМА характеризуются значительной перинатальной и материнской смертностью. Ассоциированная с беременностью и родами ТМА, независимо от срока ее развития, ставит перед врачом вопрос о необходимости постановки диагноза в кратчайшие сроки, так это от скорости начала патогенетической терапии зависит исход заболевания. проведения между различными А-ТМА. В первую очередь в круг дифференциально диагностического поиска включаются HELLP-синдром, атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и катастрофический антифосфолипидный синдром. Несмотря на сходство клинико-лабораторных проявлений этих видов патологии, подходы к их лечению и тактике ведения беременности кардинально различаются, в связи с чем своевременно и четко установленный диагноз необходимо рассматривать как основной фактор, определяющий прогноз и для матери, и для плода.

проф. Шифман Е.М.

1. Общие сведения об атипичном гемолитико-уремическом синдроме

1.1. Определение

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия).

Комментарий

Атипичный ГУС является классическим заболеванием из группы тромботических микроангиопатий (ТМА). В настоящее время ТМА рассматривают как клинико-морфологический синдром, характеризующий поражение сосудов микроциркуляторного русла.

Гистологически ТМА – это особый тип повреждения сосудов, представленный отеком эндотелиальных клеток с их отслойкой от базальной мембраны, расширением субэндотелиального пространства с накоплением в нем аморфного мембраноподобного материала и образованием тромбов, содержащих тромбоциты и фибрин, что приводит к окклюзии просвета сосуда, вызывая развитие ишемии органов и тканей.

Клинически ТМА проявляется тромбоцитопенией, развивающейся вследствие потребления тромбоцитов в процессах распространенного тромбообразования, микроангиопатической гемолитической Кумбс-негативной анемией (механический гемолиз), лихорадкой и поражением различных органов, главным образом, почек и ЦНС.

Наряду с аГУС, в группу ТМА входят также типичный ГУС (STEC-ГУС) и тромботическая тромбоцитопническая пурпура (ТТП), между которыми следует проводить дифференциальную диагностику.

1.2.Эпидемиология аГУС

Атипичный ГУС представляет собой ультраредкое (орфанное) заболевание, распространенность которого составляет 2-7 случаев на 1 000 000 населения. Заболевание чаще поражает детей, которые в структуре пациентов с аГУС составляют 60%, однако 40% больных – взрослые в возрасте до 45 лет.

1.3. Классификация, этиология и патогенез аГУС

Атипичный ГУС подразделяют на семейный и спорадический, причем последний встречается у 80-90% пациентов, а семейный – всего у 10 - 20%. Отсутствие заболевания у родственников не исключает его наследственный характер.

Атипичный ГУС обусловлен генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, приводящими к патологии системы комплемента:

- Мутациями генов регуляторных белков и компонентов комплемента CFH (фактор H), MCP(мембранный кофакторный протеин), CFI (фактор I), THBD (тромбомодулин), CFB (фактор B), и C3
- Антителами к CFH

Имеющиеся у пациентов с аГУС мутации в генах приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток (ЭК) от активации системы комплемента вследствие дефицита или, чаще, функциональных нарушений белков-регуляторов. Это вызывает повреждение ЭК с последующим образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла. Преимущественное поражение почек при аГУС связано с особым строением эндотелия клубочков, которое обеспечивает повышенную чувствительность к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента.

У пациентов с аГУС наиболее часто (около 30% случаев) обнаруживают мутации гена CFH. Однако почти у 50% пациентов при генетическом исследовании идентифицировать мутации не удастся. Приблизительно у 10% пациентов с аГУС, преимущественно у детей, выявляют аутоантитела к фактору H, наличие которых приводит к тем же последствиям, что и его мутации. «Антительный» аГУС склонен к частому рецидивированию.

В настоящее время установлено, что генетические аномалии комплемента являются не причиной, а фактором, предрасполагающим к развитию ТМА. Для реализации этой предрасположенности требуется дополнительные факторы, которые могут оказать влияние на развитие или прогрессирование аГУС. Такими факторами, инициирующими дополнительную активацию комплемента у предрасположенных лиц (триггерами) служат инфекции, в первую очередь, дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (30% случаев), грипп H1N1, беременность (7%), трансплантация органов (у 5%). Почти у половины больных аГУС триггерные факторы идентифицировать не удается.

1.4. Прогноз аГУС

При естественном течении прогноз заболевания неблагоприятный: до внедрения в практику в 70х годах прошлого века «золотого стандарта» терапии – свежезамороженной плазмы (СЗП) – смертность составляла 90%. Несмотря на то, что лечение СЗП позволяет сохранить жизнь большинству больных, до настоящего времени смертность во время первого эпизода болезни составляет у детей с мутациями фактора Н 20-30%, а у взрослых – 4%. Терминальной почечной недостаточности (ТПН) в исходе острого эпизода среди выживших детей достигают 20-40%, среди взрослых – 48%. Еще почти у 30% взрослых больных развивается хроническая почечная недостаточность, которая у части из них быстро прогрессирует, приводя к ТПН в течение первого года от дебюта заболевания.

Установлено, что у пациентов с аГУС прогноз варьирует в зависимости от генотипа: он наихудший при наличии мутаций фактора Н и лучший – мутаций МСР. У пациентов с аГУС для постановки диагноза и принятия решения о тактике лечения идентификация мутаций факторов комплемента не требуется. Однако генетическое исследование необходимо для определения прогноза, особенно у больных, которым планируется трансплантация почки. Это связано с высоким риском рецидива болезни в трансплантате, ведущим к быстрой потере пересаженного органа.

2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

2.1. Клинико-лабораторные проявления и особенности течения

Клиническая картина аГУС характеризуется значительным полиморфизмом симптомов. Основными проявлениями болезни являются тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА) и острое почечное повреждение (ОПП), составляющие классическую триаду ТМА.

- Атипичный ГУС в большинстве случаев начинается внезапно. Болезнь может манифестировать неспецифическими симптомами – слабостью, утомляемостью, общим недомоганием, гриппоподобным синдромом. У взрослых пациентов нередко (в 20% случаев) имеет место стертое начало с медленным прогрессированием. При этом длительно (до нескольких месяцев) отмечают слабо выраженную анемию при незначительной тромбоцитопении и сохранной функции почек. Возможно также развитие «неполной» ТМА без тромбоцитопении.
- У большинства пациентов клиническая картина представлена тромбоцитопенией, неиммунной МАГА и ОПП.
- Тромбоцитопения (менее 150000/мм³, чаще между 30000 и 60000/ мм³, или снижение числа тромбоцитов более чем на 25% от исходного, является следствием потребления тромбоцитов в процессах микроциркуляторного тромбообразования.
- Микроангиопатическая Кумбс-негативная гемолитическая анемия (гемоглобин менее 100 г/л) – результат механического гемолиза

эритроцитов вследствие повреждения их мембран при контакте с тромбами. Наличие шизоцитов в мазке периферической крови, низкий уровень гаптоглобина, высокий уровень ЛДГ сыворотки крови и отрицательная реакция Кумбса подтверждают микроангиопатическую природу гемолиза.

- В большинстве случаев поражение почек манифестирует острой почечной недостаточностью с наличием олиго/анурии или без нее. При сохраненном диурезе отмечается протеинурия разной степени выраженности, вплоть до развития нефротического синдрома. Возможно появление гематурии. Около 20% взрослых больных демонстрируют в дебюте болезни лишь умеренный мочевого синдром без нарушения функции почек или изолированную протеинурию с признаками начальной ХПН. Большинство взрослых пациентов с аГУС нуждаются в проведении гемодиализа в момент госпитализации. Терминальная почечная недостаточность у многих пациентов развивается независимо от характера манифестации болезни.
- Артериальная гипертензия развивается у большинства пациентов независимо от возраста вследствие перегрузки объемом при наличии олиго/анурии и/или гиперренинемии и активации локальной почечной РААС вследствие ишемии ткани почек, обусловленной ТМА.
- Внепочечные проявления болезни, связанные с поражением микроциркуляторного русла различных органов и систем, в том числе головного мозга, сердца, лёгких, желудочно-кишечного тракта, наблюдаются у 20% пациентов, из которых почти две трети имеют больше одного экстраренального признака.
- Большинство пациентов имеет выраженный отечный синдром: массивные периферические отеки вплоть до анасарки и выпот в полостях (гидроторакс, гидроперикард, асцит) даже в отсутствие нефротического синдрома или острой сердечной недостаточности.
- Почти у половины больных развивается поражение ЦНС разной степени выраженности (сонливость, раздражительность, судороги, нарушения зрения, гемипарез или гемиплегия, ступор, кома).
- У 40% больных развивается ТМА миокарда. Ее проявлениями служат дилатационная кардиомиопатия с признаками постепенно нарастающей или острой сердечной недостаточности, острый инфаркт миокарда, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца, которые могут привести к внезапной смерти.
- Легочная ТМА может стать причиной развития геморрагического альвеолита или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Нарастающая вследствие этих причин дыхательная недостаточность в ряде случаев требует применения искусственной вентиляции легких.
- Поражение ЖКТ встречается приблизительно у 30% больных аГУС. Основные симптомы – диарея, тошнота и рвота, абдоминальный болевой синдром. Возможно развитие острого панкреатита с характерными клиническими признаками вплоть до панкреонекроза. Описано острое развитие сахарного диабета. У небольшой части

больных наблюдаются ишемические некрозы печени, значительная выраженность которых может привести к развитию цирроза.

- Редким проявлением аГУС является некротическое поражение кожи. Встречается также дигитальная ишемическая гангрена, приводящая к ампутации пальцев рук и ног.
- В момент острого эпизода ТМА возможно нарушение зрения вплоть до слепоты, причиной которого является ишемическое поражение сетчатки или окклюзии сосудов глаз.
- Примерно у 5% пациентов отмечается полиорганная недостаточность, связанная с диффузной ТМА с поражением ЦНС, ишемией миокарда, легочным кровотечением и дыхательной недостаточностью, панкреатитом, печеночным цитолитическим синдромом, желудочно-кишечным кровотечением.

3. ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

3.1. Диагностика тромботической микроангиопатии

Рекомендация 1. Диагноз атипичного ГУС – это диагноз исключения. Он устанавливается на основании характерной клинической картины и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключающими другие ТМА.

Комментарий

В связи с тем, что все ТМА имеют сходные клинико-лабораторные проявления и общую гистологическую картину, дифференциальная диагностика между основными формами первичной ТМА – ТТП, STEC-ГУС и аГУС является принципиальной. У взрослых пациентов с ТМА необходимо также исключить заболевания и состояния, при которых возможно развитие вторичных ТМА, в первую очередь, связанных с беременностью и родами, системными заболеваниями (СКВ, АФС, склеродермия), злокачественными новообразованиями, ВИЧ-инфекцией, сепсисом, злокачественной артериальной гипертензией, лекарственной терапией, ДВС-синдромом. Таким образом, диагностика аГУС осуществляется в два этапа. На первом этапе необходимо установить наличие ТМА, на втором – провести дифференциальную диагностику между первичными и вторичными ТМА и первичных ТМА (ТТП, STEC-ГУС и аГУС) между собой.

Рекомендация 2. Диагностика ТМА основана на наличии тромбоцитопении и микроангиопатического гемолиза (МАГА) в сочетании с признаками поражения почек и/или экстраренального поражения.

Комментарий

Тромбоцитопению констатируют при количестве тромбоцитов $<150.000/\text{мм}^3$. Если число тромбоцитов превышает это значение, то об их потреблении можно судить по снижению количества тромбоцитов $>25\%$ от базального уровня (если он известен).

Наличие МАГА устанавливают на основании выявления у пациентов с анемией шизоцитоза (число шизоцитов в мазке периферической крови выше 0,1 %) и/или повышенного уровня ЛДГ и/или снижения гаптоглобина. При подозрении на ТМА необходимо определение всех трех указанных маркеров, поскольку в отсутствие изменений одного из них и не выполненных исследованиях двух других диагноз ТМА установить невозможно (ложноотрицательный результат!). Всем больным с ТМА

необходимо также выполнять реакцию Кумбса для исключения иммунной природы гемолиза.

При наличии МАГА и тромбоцитопении развитие ОПП или других признаков поражения почек, изолированного или в сочетании с симптомами поражения ЦНС, сердца, ЖКТ, легких служит основанием для диагностики ТМА.

3.2. Диагностика атипичного ГУС

Рекомендация 3. В случае констатации ТМА диагноз аГУС можно верифицировать, только исключив STEC-ГУС и ТТП. Диагноз STEC-ГУС может быть отвергнут на основании исключения наличия шига-токсина в крови и стуле.

Комментарий

Скрининг на STEC-ГУС необходим всем больным с признаками поражения ЖКТ, особенно с диареей. Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации больного в стационар до начала антибактериальной терапии. Для исключения STEC-ГУС показаны:

- посев кала для выявления культуры STEC (на среду Mac Conkey для E.coli O157:H7)
- определение шига-токсина в кале или ректальном мазке методом ПЦР
- определение шига-токсина в сыворотке крови
- определение в сыворотке крови антител к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа E. Coli - O157:H7)

Рекомендация 4. Для исключения ТТП всем больным с ТМА необходимо определение активности ADAMTS-13.

Комментарий

Исследование активности ADAMTS-13 следует выполнять до начала плазмотерапии. Снижение её до 5% и менее (норма 80-110%) свидетельствует в пользу диагноза ТТП. У пациентов с аГУС активность ADAMTS-13 может быть снижена, однако её показатель всегда превышает 10%. В случаях невозможности немедленного исследования активности ADAMTS13 у пациента с ТМА и крайней тяжестью состояния, обуславливающей угрозу жизни или высокий риск тяжелых почечных и/или внепочечных осложнений, следует использовать правило, в соответствии с которым значения креатинина сыворотки >150-200мкмоль/л (1,7-2,3мг/дл) в сочетании с числом тромбоцитов >30 000/1мкл практически исключают диагноз ТТП.

Исключение STEC-ГУС и ТТП у пациента с не вызывающей сомнений ТМА позволяет диагностировать атипичный гемолитико-уремический синдром

Рекомендация 5. Всем пациентам с вновь выявленной ТМА необходимо исследовать кровь на содержание C3 и C4 компонентов комплемента.

Комментарий

Снижение содержания C3 при нормальном уровне C4 отмечается не более чем у 50% пациентов с аГУС. Нормальный показатель C3 не исключает диагноза аГУС, а выявленное снижение этого компонента комплемента может служить дополнительным аргументом в пользу данного диагноза.

Рекомендация 6. Больным с признаками ТМА, особенно детям и подросткам, необходимо выполнять исследование аутоантител к фактору Н (анти-ФН-антитела).

Комментарий

Аутоантитела к фактору Н обнаруживают примерно у 10-15% больных аГУС, преимущественно у детей и подростков. Своевременное выявление анти-СФН-антител имеет важное значение для выбора тактики лечения.

Рекомендация 7. Биопсия почки не является обязательной для диагностики аГУС. Однако она может подтвердить диагноз ТМА в сомнительных и неясных ситуациях.
Комментарий

Биопсия почки может помочь в верификации диагноза в следующих случаях:

- Сомнений в диагнозе аГУС
- Массивной протеинурии у больных с анемией и тромбоцитопенией
- Отсутствия эффекта от плазмотерапии
- Госпитализации в стационар в поздние сроки от дебюта ТМА
- Отсутствие полного лабораторного симптомокомплекса ТМА (чаще всего тромбоцитопении)
- Подозрения на вторичные формы ТМА
- Подозрения на хроническую ТМА

Рекомендация 8. Генетическое исследование не является необходимым для установления диагноза аГУС и не играет роли для решения вопроса о тактике лечения больного. Однако оно необходимо для определения прогноза трансплантации почки, если она планируется, при семейных формах аГУС и рецидивах заболевания.

Комментарий

Поскольку мутации генов регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента выявляются у больных с наследственным аГУС в 60-70% случаев, а при спорадической форме болезни – всего в 30%, генетическое исследование не является обязательным для постановки диагноза (его отрицательный результат не исключает наличия аГУС). Выполнение генетического исследования занимает не менее 2х месяцев, а прогноз болезни одинаков у больных как с идентифицированными, так и с неидентифицированными мутациями. Поэтому для диагностики аГУС и назначения лечения генетическое исследование значения не имеет. Однако у пациента с трансплантированной почкой риск рецидива аГУС, определяющего прогноз, зависит от вида мутаций. Именно поэтому при подготовке к трансплантации почки в план обследования пациента с аГУС необходимо включать генетическое исследование.

Рекомендация 9. У взрослых пациентов с ТМА необходимо проводить дифференциальную диагностику аГУС с системными заболеваниями (СКВ, катастрофический АФС) и ВИЧ-инфекцией. Развитие симптомокомплекса ТМА во время беременности и в послеродовом периоде требует также исключения специфических акушерских причин данной патологии.

Комментарий (Таблица 1)

Взрослые больные с ТМА нуждаются в исключении системных заболеваний, в первую очередь, СКВ и АФС. Последний может развиваться как в рамках СКВ (вторичный АФС), так и как самостоятельное заболевание (первичный АФС). Сочетание клинико-лабораторных проявлений ТМА с наличием антифосфолипидных антител безусловно свидетельствует в пользу диагноза «катастрофический АФС», независимо от того, есть ли у пациента или отсутствуют клинические и иммунологические признаки СКВ. Поэтому всем больным с признаками ТМА следует обязательно определять серологические маркеры и СКВ, и АФС, поскольку их спектр определяет терапевтическую тактику. Кроме системных заболеваний, необходимо исключать ВИЧ-инфекцию, так как среди пациентов с ВИЧ-инфекцией частота ТМА выше, чем в общей популяции, и возрастает с прогрессированием заболевания.

Развитие ТМА во время беременности и сразу после родов требует незамедлительной верификации диагноза, что определяет прогноз для матери и плода. «Акушерская ТМА» может быть представлена не только аГУС и ТТП (разграничение которых проводится теми же методами, что и вне беременности), но и специфическими гестационными

видами патологии – преэклампсией и HELLP-синдромом, требующими немедленной верификации, поскольку это определяет тактику лечения и прогноз.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика аГУС у взрослых

Заболевание	Дифференциально-диагностические признаки
Типичный ГУС	положительный результат при бактериологическом исследовании кала: посев на среду для выявления STEC (Mac Conkey для O157:H7), определение в образцах фекалий ДНК энтерогеморрагических E.coli методом ПЦР; выявление в сыворотке антител к липополисахаридам наиболее распространенных в данном регионе серотипов E.coli.
Наследственная или приобретенная ТТП	дефицит ADAMTS-13, антитела к ADAMTS-13
Беременность. Исключить HELLP-синдром преэклампсию, ТТП	тест на беременность, ферменты печени, срок гестации
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром)	Анти-ДНК-антитела, антинуклеарные антитела, антикардиолипиновые антитела, анти-β2-ГП1-антитела, волчаночный антикоагулянт
ВИЧ-инфекция	положительные результаты иммунного блоттинга на ВИЧ-инфекцию

4. ЛЕЧЕНИЕ

Целями терапии аГУС являются обеспечение лучшей выживаемости больных, ингибция неконтролируемой активации комплемента, купирование клинико-лабораторных проявлений ТМА, сохранение и улучшение функции пораженных органов (в том числе, предотвращение развития терминальной почечной недостаточности, избавление от потребности в диализных методах лечения, недопущение поражения других внутренних органов, кроме почек), улучшение качества жизни пациентов.

4.1. Лечение взрослых пациентов с аГУС

Рекомендация 10. Все больные с признаками ТМА должны быть **своевременно госпитализированы в многопрофильные стационары с хорошо оснащённым отделением реанимации и интенсивной терапии.**

Комментарий: Госпитализация в подобные стационары обусловлена необходимостью применения диализных методов лечения (гемодиализ, продленная веновенозная гемодиализация), искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и плазматерапии (ПТ).

Рекомендация 11. Всем взрослым больным с впервые выявленной ТМА или рецидивом аГУС, диагноз которого был установлен ранее, назначается плазмотерапия (ПТ). Плазмотерапия может проводиться в режимах инфузий свежемороженой плазмы (ИСЗП, ИП) или плазмообмена (ПО), причем режим плазмообмена более предпочтителен.

Комментарий: ПТ в течение нескольких десятилетий эмпирически используется как предпочтительный метод лечения аГУС, поскольку накопленный за этот срок опыт свидетельствует об уменьшении летальности пациентов под действием плазмотерапии. При этом частота восстановления гематологических показателей и, особенно, функции почек не превышает 50%. При ИП пациенту вводится донорская СЗП, содержащая функционально активные регуляторные белки системы комплемента, что устраняет дефицит собственных естественных регуляторов – факторов Н и I, а также прекращает тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла за счет введения естественных компонентов плазмы, обладающих протеолитической активностью в отношении сверхкрупных мультимеров ф.В, антикоагулянтов и компонентов системы фибринолиза. При ПО, кроме этого, происходит удаление измененных эндогенных циркулирующих ингибиторов комплемента и, возможно циркулирующих антител к фактору Н. Режим ПО предпочтительнее ИП, поскольку позволяет вводить большие объемы СЗП без развития гиперволемии и гипергидратации, что особенно важно у пациентов с олигурией, поражением ЦНС и сердца.

Рекомендация 12.1. Инфузии СЗП необходимо проводить в объеме 30-40 мл/кг в 1-й день, 10-20 мл/кг в последующие дни.

Рекомендация 12.2. В начале терапии следует провести 5 сеансов ПО ежедневно с объемом эксфузии 40мл/кг/с, при необходимости 60-75 мл/кг/с с замещением адекватным объемом СЗП (1-1,5 расчетного объема плазмы). В последующие 2 недели необходимо проводить по 5 сеансов ПО в том же режиме. Далее сеансы проводят через день (3 сеанса в неделю) еще в течение 2х недель. Решение о продолжении ПТ следует принимать в зависимости от его эффективности через 5-6 нед. терапии.

Комментарий: При лечении аГУС возможно сочетание режимов ИП и ПО.

Рекомендация 12.3. Сеансы ПО следует продолжить до нормализации числа тромбоцитов, прекращения гемолиза и улучшения функции почек. В связи с этим терапию СЗП необходимо контролировать ежедневным определением количества тромбоцитов и уровня ЛДГ.

Комментарий: Критериями эффективности ПТ служат:

- исчезновение тромбоцитопении
- прекращение гемолиза, о чем свидетельствует нормализация ЛДГ

Стойкая нормализация уровня тромбоцитов и прекращение гемолиза в течение не менее 2-3х дней является показанием к прекращению ПТ. Как правило, гематологический эффект достигается в течение месяца лечения СЗП. В ряде случаев нормализация гематологических показателей может не сопровождаться улучшением функции почек. Это является основанием для изменения тактики лечения. Вопрос об изменении терапевтической тактики должен также ставиться при развитии в процессе ПТ нежелательных реакций (побочных явлений).

Рекомендация 12.4. Пациентам с аГУС, не имеющим выраженной тромбоцитопении (число тромбоцитов менее 20000/мкл) и тяжелых осложнений (кровотечения), трансфузии тромбоконцентрата противопоказаны.

Комментарии: Трансфузии тромбоцитов могут усилить проявления ТМА у пациентов с аГУС, поскольку провоцируют новые эпизоды микротромбообразования с дальнейшим потреблением тромбоцитов.

Рекомендация 12.5. При отсутствии у больных аГУС выраженной тромбоцитопении и кровоточивости ПТ следует сочетать с гепаринотерапией. Во время острого эпизода ТМА обычный (нефракционированный) гепарин (НФГ) следует назначать внутривенно капельно с дозированной скоростью введения (через инфузомат). При таком режиме введения доза НФГ составляет 250-1000ЕД/час. Возможно также введение малых доз НФГ (2500-5000ЕД) непосредственно в емкость с СЗП перед инфузией.

Комментарии: Сочетание НФГ с ПТ позволяет усилить антитромботический эффект СЗП и способствует более быстрому купированию тромбоцитопении.

Рекомендация 12.6. Пациентам с аГУС, имеющим выраженную МАГА (Hb менее 75г/л), необходима коррекция анемии. С этой целью следует применять трансфузии отмытых эритроцитов с индивидуальным подбором или эритроцитарной массы. При длительном сохранении анемии несмотря на инфузионную терапию, показано применение препаратов эритропоэтина.

Рекомендация 12.7. Наличие у больных аГУС артериальной гипертензии требует назначения антигипертензивных препаратов (См. рекомендации по лечению АГ у нефрологических больных).

Рекомендация 12.8. У пациентов с аГУС необходимо выявить возможные триггеры заболевания и назначить лечение, направленное на их подавление.

Комментарий: Особое значение имеет своевременная диагностика инфекций, наиболее часто предшествующих аГУС (особенно сепсиса), и следующая за ней адекватная антибактериальная терапия.

Рекомендация 13. Взрослым пациентам с аГУС в случаях неэффективности ПТ, плазмозависимости, развития нежелательных явлений в процессе ПТ, рецидивирующего течения заболевания или семейном его характере, а также при наличии у пациента полиорганной недостаточности следует назначать Экулизумаб – препарат группы комплемент-ингибирующих антител.

Комментарий: Экулизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело класса Ig G к C5 компоненту комплемента. Экулизумаб блокирует расщепление C5 на C5a и C5b, что препятствует образованию мембрано-атакующего комплекса C5b-9 и подавляет провоспалительное, протромботическое и литическое действия комплемента, предотвращая повреждение эндотелия и прекращая процессы микроциркуляторного тромбообразования. Применение Экулизумаба приводит к обратному развитию ТМА и/или предупреждает прогрессирование поражения почек.

Рекомендация 13.1. За 2 недели до начала лечения Экулизумабом больного аГУС необходимо вакцинировать против *Neisseria meningitidis*, поскольку на фоне применения препарата возрастает риск развития менингита. Вакцинацию производят конъюгированной тетравакциной МЕНЦЕВАКС или МЕНАКТРА против серотипов возбудителя А,С,У и W135.

Комментарий: При блокаде C5 компонента комплемента препаратом Экулизумаб нарушается иммунный ответ на некоторые инкапсулированные бактерии. У взрослых пациентов это, главным образом, вид *Neisseria* - менингококк. В связи с этим лечение

Экулизумабом может осложниться развитием менингококковой инфекции, с целью профилактики которой пациентов с аГУС следует иммунизировать до начала терапии.

Рекомендация 13.2. При показаниях к срочному началу лечения Экулизумабом, исключающему возможность предшествующей вакцинации, с целью предотвращения менингококковой инфекции пациенту следует проводить антибиотикопрофилактику. Лечение антибиотиками необходимо начинать одновременно с вакцинацией и проводить не менее 2х недель в случаях, если вакцинацию проводят в день первой инфузии Экулизумаба. Для антибиотикопрофилактики следует использовать фторхинолоны, карбапенемы, цефалоспорины 3-4 поколений.

Комментарий: Длительность применения антибиотиков определяется лечащим врачом, исходя из конкретной клинической ситуации. В случаях невозможности вакцинации в момент начала лечения Экулизумабом антибиотикопрофилактика может быть продлена на срок до нескольких месяцев в зависимости от времени вакцинации. В ряде случаев антибиотики могут назначаться даже своевременно вакцинированным пациентам. Показания к их применению определяет лечащий врач. Необходимость профилактического назначения антибиотиков больным аГУС обусловлена отсутствием вакцины против серотипа B N. meningitidis, в связи с чем проведение вакцинации полностью не исключает развития менингита.

Рекомендация 13.3. Взрослым пациентам с аГУС Экулизумаб назначается в стандартных дозировках, не зависящих от массы тела. В фазе индукции (начальный цикл) Экулизумаб вводится в дозе 900 мг в виде внутривенной инфузии один раз в неделю в течение первых 4-х недель терапии (всего 4 инфузии). На 5ой неделе терапии внутривенно вводится 1200 мг препарата (5я инфузия).

Рекомендация 13.4. В течение всей поддерживающей фазы терапии, которая начинается через 2 нед. после 5й инфузии препарата, Экулизумаб вводится внутривенно в дозе 1200 мг один раз каждые последующие две недели.

Рекомендация 13.5. Критериями эффективности терапии Экулизумабом являются прекращение микроангиопатического гемолиза (снижение уровня ЛДГ до нормальных значений) и нормализация числа тромбоцитов, а также улучшение функции почек.

Комментарий: В основе терапевтического эффекта Экулизумаба лежит прекращение микроциркуляторного тромбообразования вследствие блокады безудержной активации альтернативного пути комплемента. Препарат подавляет комплемент сразу же после первой инфузии, и его сниженная активность сохраняется в течение всего срока лечения. Поэтому показатель общей гемолитической активности комплемента (CH50) в процессе лечения стойко равен нулю.

Рекомендация 13.6. Длительность лечения Экулизумабом не определена. В настоящее время считается, что терапия должна продолжаться пожизненно или может быть в ряде случаев (достижение стойкой ремиссии) отменена через 2 года от начала лечения с последующей оценкой активности заболевания.

Комментарий: По мере накопления опыта применения препарата, по-видимому, в ряде случаев возможно будет прекратить лечение на основе оценки степени риска рецидива аГУС. У больных группы низкого риска лечение может быть прекращено после

достижения ремиссии. Пациентам группы среднего риска лечение можно будет прекратить через 12 месяцев стойкой ремиссии, поддерживаемой продолжающимся лечением Экулизумабом. При возникновении признаков рецидива заболевания лечение должно немедленно возобновляться. Пациенты группы высокого риска должны получать лечение экулизумабом пожизненно. Риск развития рецидива аГУС зависит от типа мутации.

- К категории низкого риска относятся пациенты с: изолированной мутацией в гене MСP, а также пациенты с антителами к фактору H, в ходе наблюдения имевшие отрицательные результаты анализов на данные антитела в течение длительного времени.
- К категории средневысокого риска относятся пациенты, имеющие изолированную мутацию в гене фактора I, больные с постоянно низким уровнем антител к фактору H, а также больные без идентифицированных мутаций в генах системы комплемента.
- К категории высокого риска относятся больные с рецидивами аГУС в анамнезе, пациенты, имеющие родственников с рецидивирующим течением аГУС, больные с мутациями в генах фактора H, В и С3.

Рекомендация 13.7. От терапии Экулизумабом следует ожидать:

- Предотвращения летального исхода при своевременном начале терапии
- Достижения и поддержания гематологической ремиссии
- Исчезновения потребности в плазмотерапии
- Улучшения или нормализации функции почек, в том числе с исчезновением потребности в диализной терапии, а также поддержания стабильной почечной функции или продолжения ее улучшения
- Снятия вопроса о проведении трансплантации в ряде случаев

Комментарий: Начиная лечение, следует помнить, что первыми отвечают на терапию гематологические показатели. Нормализацию или постепенное увеличение числа тромбоцитов можно ожидать в течение недели после первой инфузии препарата, выраженность анемии уменьшается медленнее, однако, как правило, анемия исчезает к концу второго месяца терапии. Нормализация тромбоцитов и гемоглобина не всегда сопровождается улучшением функции почек, которое может наступить значительно позже гематологической ремиссии, особенно если лечение было начато с опозданием.

Рекомендация 13.8. Лечение Экулизумабом следует признать неэффективным, если при соблюдении адекватного режима терапии через 6 мес. от ее начала не отмечено гематологической нормализации и улучшения функции почек.

Комментарий: Обычно уменьшение выраженности МАГА и тромбоцитопении наблюдается к концу курса индукционной терапии (первого месяца лечения). В те же сроки начинается улучшение функции почек. При продолжении терапии в поддерживающем режиме происходит постепенная нормализация гематологических показателей и продолжается улучшение функции почек, причем нарастание скорости клубочковой фильтрации пропорционально длительности лечения. К концу 6-го мес. лечения развивается и поддерживается полная гематологическая ремиссия, а функция почек либо нормализуется и остается стабильной, либо продолжает улучшаться, причем пациент перестает испытывать потребность в диализе. Если к концу 6 месяца терапии этого не происходит, следует констатировать неэффективность препарата и отменить его.

Рекомендация 13.9. Экулизумаб как первая линия терапии может рассматриваться при аГУС, ассоциированном с антителами к CFH. Длительность терапии составляет

6-12 мес. с последующей отменой и переводом на иммуносупрессивную терапию (селлсепт) длительно под контролем уровня антител. Отмена иммуносупрессивной терапии возможна при отрицательном результате повторного анализа антител в динамике.

5. АТИПИЧНЫЙ ГУС В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Рекомендация 14.1. Всем пациенткам, госпитализированным в отделения патологии беременности и имеющим нарушение функции почек, изолированное или сочетающееся с артериальной гипертензией и/или мочевым синдромом (протеинурия в сочетании с измененным мочевым осадком или без него), независимо от срока гестации следует определять лабораторные маркеры ТМА в полном объеме (ЛДГ, гаптоглобин, шизоциты, число тромбоцитов).

Комментарий: Выявление МАГА и тромбоцитопении, сочетающихся с ОПП у беременной независимо от сроков гестации, роженицы или родильницы, позволит своевременно диагностировать ТМА, что повлечет за собой действия, направленные на установление нозологического диагноза и выработку тактики лечения. Появление признаков ТМА во 2-3 триместре беременности наиболее характерно для ТТП. Их возникновение сразу после родов или в сроки до 16 нед. после родоразрешения с высокой вероятностью позволяет диагностировать аГУС. Однако в обоих случаях необходимо будет исключить вторичную ТМА, ассоциированную с системными заболеваниями, в первую очередь, системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).

Рекомендация 14.2. Всем пациенткам, госпитализированным с диагнозом Преэклампсия и/или HELLP-синдром, необходимо до родоразрешения исследовать ЛДГ, гаптоглобин в сыворотке крови и шизоциты в мазке периферической крови, а также определять количество тромбоцитов и уровень креатинина.

Комментарий: Преэклампсия и HELLP-синдром являются специфическими ассоциированными с беременностью формами ТМА. Гломерулярный эндотелиоз, лежащий в основе поражения почек при преэклампсии, представляет собой гистологический вариант ТМА с преимущественным повреждением эндотелия клубочков (отек эндотелиальных клеток, их отслойка от базальной мембраны, расширение субэндотелиального пространства) и редкостью тромбоза капиллярных петель. Аналогичную морфологическую картину выявляют в почках и при HELLP-синдроме, который сегодня рассматривают как специфический, преимущественно «печеночный» вариант ТМА, ассоциированной с беременностью. В связи с этим для оценки возможного риска развития аГУС как генерализованной формы ТМА, осложняющей акушерскую патологию или являющейся ее исходом, необходимы указанные исследования, что позволит своевременно начать патогенетическую терапию в случае, если аГУС разовьется.

Рекомендация 14.3. В случае развития ТМА во 2-3 триместрах беременности в первую очередь следует исключать ТТП, для чего следует незамедлительно забрать кровь для определения активности металлопротеазы ADAMTS13 (См. Рекоменд.4).

Комментарий: В этих сроках гестации активность ADAMTS13 у пациенток, как правило, несколько снижена и в среднем составляет 50%. Её снижение менее 10% позволяет диагностировать ТТП. В этом случае дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны проводиться акушерами и акушерскими реаниматологами совместно с гематологами.

Рекомендация 14.4. Если у беременной с развитием ТМА во 2-3 триместрах исключены ТТП и вторичные ТМА, ассоциированные с системными заболеваниями, наиболее вероятным представляется диагноз аГУС. В этом случае следует обратить внимание на возможные триггеры, послужившие причиной «несвоевременного» развития аГУС.

Комментарий: Поскольку в 80% случаев аГУС развивается после родов, необходимо установить причину «преждевременного» его развития. Во 2 триместре наиболее частым триггером является диарея, однако возможна также респираторная вирусная инфекция. В 3м триместре перечисленные причины реже предшествуют развитию аГУС, однако их воздействие также возможно. Наиболее частым триггером аГУС в этих сроках следует считать различные осложнения беременности, в том числе преэклампсию (особенно развившуюся до 34 нед. гестации) и отслойку плаценты с последующим кровотечением.

Рекомендация 14.5. Женщинам, перенесшим акушерскую ТМА (преэклампсия, HELLP-синдром), следует устанавливать диагноз аГУС, если после родоразрешения их состояние не улучшается или ухудшается, в короткие сроки приводя к формированию СПОН, что свидетельствует о персистенции ТМА с генерализацией микроангиопатического процесса.

Комментарий: В первую очередь о возможном аГУС следует думать при развитии у родильницы тяжелого HELLP-синдрома с признаками внепеченочного поражения, особенно если родоразрешение не сопровождается положительной динамикой в состоянии пациентки несмотря на применение рекомендованных в таких случаях терапевтических мер (плазматерапия, глюкокортикостероиды). Быстрое нарастание анемии при отсутствии выраженной кровопотери свидетельствует об усилении микроангиопатического гемолиза, что, как правило, сопровождается углублением тромбоцитопении и стремительным ухудшением функции почек, приводящим к развитию олигурической ОПН. В подобной ситуации дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия должны осуществляться акушерскими реаниматологами совместно с нефрологом.

Рекомендация 14.6. Родильницам с установленным диагнозом аГУС следует назначать терапию Экулизумабом согласно рекомендациям по лечению аГУС взрослых (См. рекоменд.13).

Комментарий: Обращает на себя внимание высокая частота СПОН у пациенток с акушерским аГУС. В связи с этим экулизумаб следует считать препаратом первой линии у данной категории больных. На сегодняшний день отсутствуют сведения о лечении Экулизумабом беременных, у которых аГУС развился во 2-3 триместром в связи с крайней редкостью подобных ситуаций. Однако, учитывая опыт применения Экулизумаба во время беременности у пациенток, страдающих пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), назначение этого препарата может оказаться эффективным и безопасным и пациенткам с акушерским аГУС.

Рекомендация 14.7. В ожидании Экулизумаба родильницы с установленным диагнозом аГУС должны получать плазматерапию в соответствии с рекомендациями по лечению взрослых больных аГУС (См. рекоменд. 11, 12.1-12.5)

Комментарий: Интенсивная плазматерапия, предпочтительно в режиме плазмообмена, позволяет сохранить жизнь пациентам с аГУС, в том числе и акушерским, купировать тромбоцитопению и микроангиопатический гемолиз, что уменьшает выраженность

полиорганного поражения. Четкое следование рекомендациям по проведению плазмотерапии при аГУС позволяет стабилизировать или улучшить состояние больных в ожидании патогенетической терапии.

6. ЛИТЕРАТУРА

1. Ariceta G., Besbas N., Johnson S. et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 687-696.
2. Barbour T., Johnson S., Cohn S. et al. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2673-2685.
3. Campistol J.M., Arias M., Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nephrologia* 2013; 33(1): 27-45.
4. Cataland SR, Haifeng M.Wu. Atypical haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med.* 2013;24:486-491.
5. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F. et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. *AJKD* 2013; <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.07.011>
6. Fakhouri F, Vercel C, Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Dec;7(12):2100-6.
7. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:859-867.
8. Ganesan C., Maynard S.E. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol* 2011;24(05)554-563
9. Kavanagh D., Goodship T.H.J. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2010; 17(5):432-438.
10. Laurence J. Atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS): treating the patient. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013; 11(10), Suppl.15:3-15
11. Legendre CM, Licht C, Greenbaum LA et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical haemolytic uraemic syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23):2169-2181.
12. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical haemolytic uraemic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:673-681
13. Лора Ш., Фремю-Бачи В. Атипичный гемолитико- уремический синдром// Нефрология.- 2012; т. 16, №2, с.16-48.
14. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med.* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.009>
15. Nester C.M., Thomas C.P. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is this, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012:617-25.

16. Noris M., Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-87.
17. Noris M., Caprioli J, Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1844-1859
18. Scully M., Hunt B.J., Benjamin S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *BJH* 2012; 158 (3): 323–335.
19. Scully M., Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. *BJH* 2014; doi:10.1111/bjh.12718
20. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *BJH*.2009;148:37-47
21. Tsai HM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. An Update. *Hematol Oncol Clin N Am* 2013;27:565-584
22. Tsai HM. A Mechanistic Approach to the Diagnosis and Management of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transfus Med Rev* 2014; Oct;28(4):187-197.
23. Zuber J., Fakhouri F., Roumenina L.T. et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8, 643-657.
24. Zuber J., Le Quintrec M, Sberro-Soussan R. Et al. New Insight into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:23-35

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ЭМБОЛИИ ОКОЛОПЛОДНЫМИ ВОДАМИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДАХ

Клинические рекомендации Протокол лечения

2016

Утверждены на Пленуме Правления Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов от 14.10.2015. Москва.

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии Министерства здравоохранения Российской Федерации на заседании от 24.03.2016. (протокол № ____)

Составители: Баялиева А.Ж. (Казань), Фаткуллин И.Ф. (Казань), Шифман Е.М. (Москва), Милованов А.П.(Москва), Куликов А.В. (Екатеринбург), Хасанов А.А.(Казань).

Рецензент: Дробинская А.Н. (Новосибирск)

Условные сокращения

АЧТВ - активизированное частичное тромбопластиновое время
ВАБК - внутриаортальная баллонная контрпульсация
ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ИК - искусственное кровообращение
ИТП – индекс тромбодинамического потенциала
КФК – креатининфосфокиназа
УО – ударный объем
СВ - сердечный выброс
СЛР – сердечно- легочная реанимация
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭОВ - эмболия околоплодными водами
ARDS - острый респираторный синдром взрослых
та – максимальная амплитуда

2. Определение, факторы риска и патофизиология ЭОВ

КОД ПО МКБ-10 O88.1 Эмболия амниотической жидкостью.

Эмболия околоплодными водами (ЭОВ) - критическое состояние у беременных, рожениц и родильниц, связанное с попаданием амниотической жидкости и ее компонентов в легочный кровоток матери с развитием острой гипотензии или внезапной остановки сердца, острой дыхательной недостаточности и присоединении коагулопатии.

Некоторыми авторами в литературе ЭОВ рассматривается как анафилаксия на биологически активные вещества, входящие в состав амниотической жидкости. Было показано, что ЭОВ чаще развивается при беременности плодом мужского пола и в случаях резус-сенсбилизации [20]. S.L. Clark предполагает, что различия в клинической манифестации ЭОВ связаны с разными вариантами воздействия антигенов и индивидуальным ответом каждого организма. Он также предложил называть эту патологию «анафилактоидным синдромом беременных», т.к. в некоторых наблюдениях ЭОВ похожа на анафилактический шок [15].

2.1. История изучения и частота встречаемости ЭОВ при беременности и родах

Впервые синдром ЭОВ был описан Meyer в 1926 [47]. Начало систематическому изучению ЭОВ положили американские акушеры P.E. Steiner и C.C. Lushbaugh (1949), которые описали 8 женщин, погибших внезапно в родах. На вскрытиях были обнаружены вещества плодного происхождения в микрососудах легких. Эти авторы выделили эмболию компонентами околоплодных вод в самостоятельную нозологическую единицу [51]. В дальнейшем, любая остро возникающая в родах сердечно-сосудистая катастрофа расценивалась как ЭОВ. Иными словами, ЭОВ являлся тем диагнозом, который акушеры ставили, не будучи уверенными, что произошло [38]. Это связано с невысокой частотой синдрома и недостатком экспериментальных работ, основные сведения об этой патологии получены из национальных регистров, описаний случаев или серий случаев. Таким образом, в настоящее время существует множество симптомов, описанных факторов риска и исходов заболевания, соответственно отмечаются различия в диагностических критериях и описываются ложноположительные случаи [36]. В этой связи становится очевидной необходимость разработки четких клинико-морфологических критериев для постановки диагноза ЭОВ.

Частота этого грозного акушерского осложнения варьирует в разных странах, но признанным уровнем считается примерно 1 случай на 20 000 родов. Это связано с множеством факторов, например, с методологией проведения исследований (единичные

зарегистрированные случаи или данные по заболеваемости населения), неспецифичные диагностические критерии, незнание методов диагностики патологии и отсутствие единой системы регистрации заболевания. ЭОВ составляет существенную часть материнской смертности в мире, а именно, в США- 7,6%, в Австралии- 8%, в Англии- 16%, в России (2013) - 7,2%.

2.2 Патопфизиология ЭОВ

Пути попадания околоплодных вод в легочный кровоток матери могут быть следующие:

- А. Через межворсинчатое пространство (краевая преждевременная отслойка нормально или низко расположенной плаценты).
- Б. При внутриматочном давлении, превышающем давление в венозной системе матери (присасывающий эффект).
- В. Через дефекты плаценты (трансплацентарный путь).
- Г. Через сосуды шейки матки при ее разрывах (трансервикальный путь).
- Д. Во время операции кесарева сечения, если разрез в плацентарной зоне.
- Е. Во время амниоцентеза.

Состав амниотической жидкости и ее влияние на гемодинамику при попадании в кровоток

Амниотическая жидкость имеет достаточно агрессивный чужеродный состав для материнского организма: содержит большое количество различных биологически активных веществ (мукопротеиды, липиды, белок, гормоны, гистамин, профибринолизин и тромбокиназоподобные вещества, цитокины и эйкозаноиды, простагландины); продукты белкового и жирового метаболизма; различные механические примеси (чешуйки эпидермиса, эмбриональные пушковые волосы, сыровидную смазку, меконий). Однако внутривенное введение даже большого объема амниотической жидкости не приводит к развитию ЭОВ, но при определенных условиях как, например, нарушение иммунологического барьера между матерью и плодом попадание в материнский кровоток небольшого количества может инициировать [4,5,7] полный симптомокомплекс ЭОВ.

Механизм развития ЭОВ

Из-за высокого внутриматочного давления в сравнении с давлением в венозном русле и наличием зияющих венозных сосудов околоплодные воды поступают в материнский кровоток. Амниотическая жидкость попав в сосуды лёгких, вызывает их спазм. Вследствие этого нарушается лёгочная микроциркуляция, повышается давление в легочных сосудах, что приводит к резкому сокращению притока крови к левым отделам сердца и снижению сердечного выброса с падением АД и нарушением перфузии коронарных артерий. Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений в легких вызывает гипоксемию и тканевую гипоксию. Если не наступает смерть на данном этапе, то возникает ДВС с или без клинически значимого кровотечения, что еще более усложняет критическое состояние женщины.

Данные экспериментов на животных

В 90-е годы проведенные эксперименты на животных, которым вводили внутривенно их собственную амниотическую жидкость в различных комбинациях (с меконием и без него), доказали, что попадание клеток и амниотической жидкости в кровоток матери вызывает тяжелый двухфазный аллергический процесс [30].

Начальная фаза - это кардиопульмональный шок с последующей легочной гипертензией, обусловленной артерио- и артериолярным спазмом в системе легочной артерии, в дальнейшем возникает недостаточность правого отдела сердца. В экспериментах на животных резкие сдвиги легочной гемодинамики фиксировались уже в течение первых 10 минут после внутривенного введения амниотической жидкости, особенно, если в ней были частички мекония.

Вторая фаза – это острая недостаточность левого желудочка как результат снижения объема кровотока в коронарных артериях или как следствие прямого воздействия на миокард амниотической жидкости, содержащей мощные вазоконстрикторы (простагландин F_{2α}, тромбоксан). Перфузия изолированного сердца экспериментальных животных вызывала выраженный спазм коронарных сосудов и снижение сердечного выброса левым желудочком, то есть острую сердечную недостаточность вследствие прямой ишемии миокарда.

Триггерами легочной гипертензии также могут быть многие вазоактивные медиаторы, присутствующие в околоплодных водах. Hankins et al. доказали, что инъекция гомологичных околоплодных вод повышает сосудистое сопротивление не только в легочных сосудах, но и во всей системе [30]. При наличии мекония в водах сопротивление в сосудах возрастало еще больше. Это объясняет, почему в исследовании SL Clark et al. самые худшие исходы наблюдали при эмболии мекониальными водами [15].

Эндотелин также участвует в патофизиологическом процессе, т.к. в он в высокой концентрации содержится в околоплодных водах и способствует развитию вазоконстрикции при ЭОВ [45,21]. Также в патогенезе участвуют другие гуморальные факторы: протеолитические ферменты, гистамин, серотонин, простагландины и лейкотриены [29,58].

Основными агрессивными компонентами амниотической жидкости являются ее жидкостные, слизистые и жировые части, которые служат мощными аллергенами, активными вазоконстрикторами и тромбопластическими факторами. Относительно крупные и твердые фрагменты околоплодных вод не могут заблокировать существенную часть капиллярного русла альвеол, но их обнаружение необходимо для патологоанатомической диагностики ЭОВ.

2.3 Факторы риска

Существует множество факторов риска развития ЭОВ (Категория доказательности 2С) [8,14,34]:

- А. Возраст матери старше 35 лет;
- Б. Многоплодная беременность;
- В. Оперативные роды путем кесарева сечения;
- Г. Инструментальное родоразрешение;
- Д. Предлежание или отслойка плаценты;
- Е. Эклампсия,
- Ж. Острая гипоксия плода;
- З. Многоводие;
- И. Разрыв матки и этнические особенности.

Стимуляция родовой деятельности окситоцином

К одним из возможных факторов риска в последнее время стали относить индукцию родов. Данные Британской акушерской системы наблюдения (UKOSS) показали, что использование индукции родов значительно увеличило риск развития ЭОВ (OR 3.86, 95% CI 2.04–7.31) [38]. Аналогичные результаты были получены в Канаде (OR 1.8, 95% CI 1.3–2.7) [34]. Однако широкомасштабное исследование в США с включением 3 миллионов пациенток и 227 наблюдений ЭОВ не выявило взаимосвязи между родовозбуждением и ЭОВ (OR 1.5, 95% CI 0.2–2.3) [8]. Стимуляция родовой деятельности окситоцином не имеет никакого отношения к возникновению ЭОВ (Категория С) [7].

ЭОВ может развиваться в течение любого срока беременности или в раннем послеродовом периоде, также в литературе описаны наблюдения, при которых ЭОВ развивалась во время проведения амниоцентеза [22], при родовозбуждении, при невынашивании беременности [57] или при необходимости досрочного родоразрешения

[50]. Взаимосвязь между множеством факторов риска обладает низкой положительной прогностической ценностью для выявления причин развития ЭОВ.

3. Клинические проявления

Клинические проявления, используемые как критерии диагностики, разработанные национальным обществом Великобритании по регистрации случаев ЭОВ (Категория доказательности 2B) [55]:

А. Острая гипотензия или внезапная остановка сердца.

Б. Острая гипоксия, диспноэ, цианоз, остановка дыхания.

В. ДВС-синдром, коагулопатия, патологический фибринолиз, тяжелое кровотечение.

Любая из трех главных фаз ЭОВ (гипоксия, гипотония, коагулопатия) могут либо доминировать, либо полностью отсутствовать.

Г. Развитие вышеуказанных состояний во время родов, кесарева сечения, амниоцентеза или в течение от 30 минут до 4 часов после родов.

Д. Отсутствие каких-либо других причин, которые могли бы способствовать развитию вышеуказанных состояний.

А. Существует мнение, что ЭОВ развивается в две стадии [16]. Вначале при воздействии частиц амниотической жидкости отмечается тяжелая легочная гипертензия, острая правожелудочковая недостаточность, которая ведет к снижению наполнения левого желудочка из-за смещения межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка [46]. Этим можно объяснить внезапный «коллапс» сердечно-сосудистой системы при синдроме ЭОВ. Если пациент преодолевает первый этап, далее развивается недостаточность левого желудочка без сопутствующей легочной гипертензии. Clark et al. выявил небольшое увеличение давления в легочной артерии и повышение центрального венозного давления и давления в легочных капиллярах [17,18]. Механизм развития недостаточности левого желудочка остается не до конца изучен, однако одна из теорий связана с ишемией миокарда [30] или наличием в амниотической жидкости веществ, подавляющих его функцию [15].

Б. Респираторные признаки ЭОВ – патогномоничные симптомы для этой патологии, они могут быть выражены умеренным диспноэ или полной остановкой дыхания. У многих женщин при этом отмечается внутрилегочный сброс крови, что способствует низкой ее оксигенации, несмотря на проводимую терапию кислородом. При ЭОВ тяжелой степени развивается отек легких вследствие недостаточности левого желудочка или повреждения капилляров [18].

Таблица 3.

Признаки и симптомы эмболии околоплодными водами

№	Признак или симптом	Частота
1.	Гипотензия	100%
2.	Острая гипоксия плода	100%
3.	Отек легких или ARDS	93%
4.	Остановка сердечной и дыхательной мускулатуры	87%
5.	Цианоз	83%
6.	Коагулопатия	83%
7.	Диспноэ	49%
8.	Судороги	48%
9.	Атония матки	23%
10.	Транзиторная гипертензия	11%
11.	Кашель	7%
12.	Головные боли	7%
13.	Боль в грудной клетке	2%

В. ДВС является общей чертой ЭОВ. По данным США реестра для ЭОВ, 83% пациенток продемонстрировали гипокоагуляцию при тромбоэластографии или клинические данные характерные для ДВС. В 50% случаев оно возникало в течение 4-х часов, часто в течение 20 - 30 минут от начальных симптомов [11]. При развитии ДВС источником кровотечения в послеродовом периоде почти всегда является матка. Коагулопатии встречаются в большинстве случаев ЭОВ (примерно 80%) и часто являются основным проявлением этого синдрома [55]. Нарушения свертываемости при ЭОВ являются результатом действия про-и антикоагулянтных факторов, таким образом, при ЭОВ развивается мультифакториальная коагулопатия [29]. Амниотическая жидкость содержит множество прокоагулянтов, например, факторы свертывания крови II, VII и X и тканевой фактор [43]. Остается неясным, развивается ли коагулопатия потребления или этот патологический процесс запускается в результате массивного фибринолиза. В пользу первого механизма свидетельствует обнаружение прокоагулянта тромбопластина в околоплодных водах [31].

Выраженный гиперфибринолиз, характерный для ЭОВ [19], развивается вторично вследствие воздействия повышенной концентрации урокиназо-подобного активатора плазмина, комплекса тромбин-антитромбин и ингибитора активатора плазминогена-1, обнаруженных в амниотической жидкости [23].

Г. Симптомы выявляются во время родов, родоразрешения при кесаревом сечении, или в течение 30-60 мин. после родов при отсутствии каких-либо других причин, которые могли бы способствовать развитию вышеуказанных состояний. В литературе описаны наблюдения, при которых ЭОВ развивалась во время проведения амниоцентеза [22], при родовозбуждении [57] или необходимости досрочного родоразрешения [50]. В первом, втором периоде родов или в момент извлечения плода при кесаревом сечении, чаще в последовом и раннем послеродовом периоде у роженицы внезапно возникает озноб,

дрожь, потливость, беспокойство, страх смерти, тахипноэ, кашель, выраженная гипотензия, цианоз и реже бронхоспазм, часто присоединяется отек легких. Судороги могут быть ранним проявлением повреждения мозга на уровне мелких и средних сосудов, в сочетании с церебральной ишемией, и в конечном итоге могут привести к коме и летальному исходу. Если роженица переживет этот начальный эпизод, присоединяется ДВС с маточным кровотечением. Кровотечение никогда не описано в качестве одного из первых признаков. Knight et al. в популяционном исследовании в Великобритании отметили, что во всех 60 случаях ЭОВ как правило развивалась за 2 часа до родоразрешения и спустя 4 часа после него. В 56% наблюдений ЭОВ была накануне родов, при развитии ЭОВ в послеродовом периоде 73% пациентов этой выборки были родоразрешены путем операции кесарево сечение, что делает эту манипуляцию серьезным фактором риска (OR 8.84, 95% CI 3.70–21.1) [38].

Д. В ряде случаев в клинической картине отдельных спорадических наблюдений указаны такие неспецифические синдромы, которые могут быть предикторами ЭОВ: озноб, дрожь, потливость, повышение температуры, психические расстройства (необъяснимый страх, возбуждение, изменения поведения).

Дифференциальная диагностика необходима с другими тяжелыми осложнениями и заболеваниями (таб.4) [21].

Таблица 4.

Неотложные состояния, требующие дифференциальной диагностики с ЭОВ

Акушерские причины	Неакушерские причины
Эклампсия	Эмболия (воздухом, жиров, тромбов)
Разрыв матки	Сердечные (инфаркт миокарда, кардиомиопатия)
Отслойка плаценты	Анафилактический шок
Острое кровотечение	Сепсис
Послеродовая кардиомиопатия	Токсическое действие местного анестетика
	Высокая спинальная анестезия
	Реакция на трансфузию
	Аспирация

4. Методы клинической диагностики

4.1. Чреспищеводная эхокардиография и измерение давления в полостях сердца:

А. Выявленная легочная гипертензия.

Б. Острая правожелудочковая недостаточность.

В. Отклонение межжелудочковой перегородки.

Исследования при чреспищеводной эхокардиографии и катетеризации легочной артерии показали временное повышение давления в легочной артерии в случаях ЭОВ с дисфункцией левого желудочка, подтверждая клинику кардиогенного шока. Имеются сообщения об изолированной правожелудочковой дисфункции с высоким давлением в правых полостях сердца и трехстворчатой регургитацией. В нескольких случаях, когда чреспищеводная эхокардиография была выполнена во время раннего течения ЭОВ, левожелудочковая недостаточность была вторичной, и на фоне низкого давления заполнения левого желудочка, вызвана расширением правого желудочка с отклонением межжелудочковой перегородки справа - налево. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что гемодинамический ответ на ЭОВ изначально представлен повышением легочного сосудистого сопротивления и правожелудочковой недостаточностью с последующей дисфункцией левого желудочка в клинической картине данной патологии[11]. Эти данные подтверждают экспериментальные материалы о право- и левожелудочковой динамике катастрофических изменений сердца.

4.2. Электрокардиография

ЭКГ признаки перегрузки правых отделов (отклонение электрической оси вправо, увеличение размеров зубца Р во II, III и AVF отведениях, депрессия сегмента ST и инверсия зубца Т в правых грудных отведениях).

4.3. Рентгенологическое исследование

Увеличенное правое предсердие и желудочек, картина интерстициального сливного отёка, что проявляется в виде «бабочки» с уплотнением в прикорневой зоне и просветлением рисунка по периферии.

4.4 Система гемостаза

Изменения характерные для второй фазы ДВС - гипокоагуляции: резко выраженная гипофибриногенемия и тромбоцитопения; удлинение АЧТВ; удлинение времени свертывания цельной крови. Тромбоэластограмма: резко выраженная хронометрическая (удлинение «r+k») и структурная (уменьшение «ma» и ИТП) гипокоагуляция, зачастую фиксируется просто прямая линия, свидетельствующая об абсолютной несвертываемости крови. Наблюдается резкое падение содержания и активности антитромбина III, плазминогена; уровень ПДФ превышает 300 мкг/мл (при норме до 2 мкг/мл).

4.5. Газовый состав артериальной крови

КЩС характеризуется снижением значений PO_2 и PCO_2 , с развитием респираторного и метаболического ацидоза, лактатацидоза.

4.6. Биохимические показатели

Возможно увеличение уровня кардиоспецифичных ферментов (КФК-МБ, тропонин Т или I).

Возможные диагностические тесты

В настоящее время нет никаких доказанных лабораторных тестов, которые подтверждают диагноз ЭОВ прижизненно и в экстренном порядке. Исследование сосудов плаценты на наличие мекония возможно проводить практически сразу после дебюта ЭОВ.

Учитывая возможные иммунологические механизмы развития этого состояния, определение маркеров системы комплемента, триптазы и частичек околоплодных вод может быть перспективным методом [10]. Однако чувствительность и специфичность этого диагностического теста остаются низкими, в связи с чем их можно использовать в исследовательских целях, но не в качестве методов, подтверждающих или исключающих ЭОВ. В небольшом количестве наблюдений описывается повышенная концентрация сывороточной триптазы, однако это не всегда характерно для эмболии, таким образом, этот маркер информативен при анафилактическом шоке [10].

5. Патологоанатомическая диагностика

Клинический диагноз ЭОВ требует подтверждения на аутопсии при специальном, тщательном микроскопическом исследовании легких и обнаружении в артериолах и капиллярах следующих компонентов:

1. Чешуйки эпидермиса плода (окраска гематоксилином и эозином).
2. Волосы первородного пушка (окраска гематоксилином и эозином).
3. Жировые эмболы (окраска замороженных срезов суданом красным).
4. Слизистые эмболы (альциановый синий, реактив Шиффа).
5. Фибриновые или тромбоцитарные тромбы (гематоксилин и эозин).

Поиски гистологических маркеров ЭОВ требуют особой тщательности и педантичности при изучении всех кусочков легочной ткани. Современная массивная трансфузионная терапия приводит к «размыванию» компонентов околоплодных вод в капиллярном русле легких, поэтому для диагноза ЭОВ достаточно выявления одного или

двух приведенных выше компонентов. Целесообразно также использование дополнительных иммуногистохимических маркеров для обнаружения муцина, эпителиоцитов кожи и частичек мекония. Патологоанатом должен использовать весь доступный арсенал методов для подтверждения диагноза ЭОВ.

6. Лечение

6.1. При остановке сердечной деятельности на фоне кардиопульмонального шока.

Немедленные реанимационные мероприятия по системе CABD.

Особенности проведения сердечно-легочной реанимации у беременных женщин более подробно информация содержится в клинических рекомендациях Ассоциации акушерских анестезиологов «Особенности проведения сердечно-легочной реанимации у беременных».

Предотвратить синдрома аорто-кавальной компрессии: поворот стола (использование клина) на 30 градусов (не больше!) или ручное смещение матки влево!

При непрямом массаже сердца руки располагать на 5-6 см выше, чем обычно, частота и компрессии соответствуют протоколу BLS: 100 компрессий в минуту

Установить контроль за проходимость дыхательных путей и начать оксигенацию как можно быстрее после начала компрессий: высокая вероятность ситуации «трудных дыхательных путей», быстрая десатурация матери, а значит и гипоксия плода, отсроченная эвакуация желудочного содержимого, увеличенное внутрибрюшное давление, высокое стояние желудка – необходимо своевременное и точное применение соответствующих алгоритмов!

Не откладывать начало дефибрилляции! Использовать адгезивные электроды, удалить и не проводить мониторинг плода в течение всех реанимационных мероприятий.

Помните, в реанимации нуждаются два пациента: и мать, и плод!

Срок беременности (размер матки) имеет большое значение: до 20 недель – аортокавальная компрессия незначительна, экстренное родоразрешение возможно не улучшит исхода, больше 20-24 недель – аорто-кавальная компрессия является лимитирующим фактором, венозного возврата может не быть вообще! При этом фактор времени крайне важен: при неэффективности проводимой в полном объеме СЛР в течение 3-4 минут, примите решение об экстренном кесаревом сечении, если это возможно! Показано, что наибольший процент положительных исходов наблюдается при родоразрешении в течение первых 5 минут после остановки сердца.

Продолжать СЛР и введение препаратов как до, так вовремя и после извлечения плода.

Применять болюсное введение инфузионных растворов, и при необходимости симпатомиметиков и вазоактивных препаратов для контроля гемодинамики (Табл.5).

Препараты, применяемые для коррекции гемодинамики при ЭОВ.

Препарат	Механизм действия	Дозы при ЭОВ	Особенности
Допамин	0,5 – 5 мкг/кг/мин – допаминергическая вазодилатация почечных и мезентериальных артерий; 5- 10 мкг/кг/мин – β 1-адренергический эффект, повышение сократимости миокарда, УО, СВ. 15- 20 мкг/кг/мин – α -адренергический эффект – генерализованная вазоконстрикция	2 – 5 мкг/кг/мин, титрование по СВ и АД	Беречь от прямого света. Не применять препарат изменивший цвет.
Норадреналин	α -адренергическая периферическая вазоконстрикция β -адренергическая инотропная стимуляция сердца и дилатация коронарных артерий	Начальная доза 8 - 12 мкг/мин, титрование по АД	Противопоказан при гиповолемической гипотензии
Дигоксин	Увеличивает сократительную способность миокарда	0,5 мг внутривенно болюсно, затем 0,25 мг каждые 15 минут в течение часа x 2, затем 0,25 – 0,37 мг/д	Узкое терапевтическое окно, особенно при гипокалиемии, возможность кумулирования и токсического эффекта.

Оцените витальные параметры и объем кровопотери после кесарева сечения. Продолжайте реанимационные мероприятия до тех пор, пока это необходимо. Используйте по возможности все доступные средства для поддержки гемодинамики и газообмена (в том числе ЭКМО, обход правого желудочка, ВАБК, ИК).

Клинические и лабораторно-инструментальные показания к интубации и проведению ИВЛ

1. Остановка сердца.
2. Апноэ или брадипноэ (<8 в минуту).
3. Гипоксическое угнетение сознания.
4. Избыточная работа дыхания, истощение (усталость) основных и вспомогательных дыхательных мышц.
5. Прогрессирующий цианоз и влажность кожного покрова.
6. Прогрессирующая тахикардия гипоксического генеза.
7. Прогрессирующий отек легких.
8. Прогрессирующая гипоксемия, рефрактерная к кислородотерапии.
9. $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. (<65 мм рт.ст. при потоке кислорода более 5л/мин), $SaO_2 < 90\%$, $PaCO_2 > 55$ мм рт.ст., ЖЭЛ<15 мл/кг.

Показаниями к коникотомии являются невозможная вентиляция маской, невозможная интубация при отеке, обструкции на уровне верхних дыхательных путей и данный метод экстренной помощи обеспечивает оксигенацию временно

6.2. Гипокоагуляционное кровотечение, ДВС-синдром.

Основная задача – остановка кровотечения! (Подробнее клинические рекомендации «Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве. Протоколы лечения. Авторы: Шифман Е.М., Куликов А.В.)

Минимизировать время между постановкой диагноза кровотечения и достижением гемостаза (уровень доказательности 1А)!

Соблюдать принцип поэтапного, органосохраняющего гемостаза: от консервативных методов к хирургическим, при этом следует помнить, что неэффективность любого из мероприятий по остановке кровотечения является показанием для перехода к следующему этапу.

Пациенткам с геморрагическим шоком показано раннее начало активного согревания (тепловые пушки, одеяла, введение только подогретых инфузионных растворов и компонентов крови), устранение гипоксии, коррекция ацидоза и гипокальциемии.

Консервативный гемостаз включает в себя: ингибиторы фибринолиза (транексамовая кислота, аprotинин), компоненты крови (свежезамороженную плазму, криопреципитат, тромбоцитарную массу и факторы свертывания крови) согласно приказу 183-н (2013 г). Рассмотреть вопрос о введении окситоцина, простагландина при гипотонии матки.

Гистерэктомия, эмболизация маточных артерий выполняются при невозможности остановки кровотечения консервативными методами.

После остановки кровотечения необходимо восстановить адекватный транспорт кислорода: восполнение ОЦК, стабилизация гемодинамики, адекватную оксигенотерапию и коррекцию гемоглобина.

При объеме кровопотери до 1500,0 и достигнутом гемостазе инфузионную терапию (в совокупности с компонентами крови) необходимо ограничить удвоенным объемом кровопотери, использование компонентов крови строго по показаниям.

При объеме кровопотери более 1500-2000 мл используют протокол массивной трансфузии, включающий в себя раннее введение СЗП, эритроцитарной массы и тромбоцитов в соотношении 1:1:1 и применение факторов свертывания крови.

По данным нескольких исследований в большинстве случаев ЭОВ используют рекомбинантный фактор свертывания VIIa, как наиболее эффективный способ консервативной остановки кровотечения.

Авторы при этом не исключают развитие тромбозов при бесконтрольном использовании нескольких факторов свертывания крови и отмечают возможность ухудшения исхода для матери из-за массивного внутрисосудистого свертывания крови [37].

Гиперфибринолиз является важным патогенетическим механизмом развития ЭОВ, однако его тяжело выявить традиционными диагностическими тестами [49].

При ЭОВ применяют и транексамовую кислоту, и аprotинин [53].

Регионарная анестезия противопоказана при кардиопульмональном шоке. Эпидуральная анестезия противопоказана при выраженной гипокоагуляции и ДВС-синдроме.

6.3. Применение глюкокортикостероидов

Обоснованием для применения высоких доз глюкокортикостероидов является прерывание анафилаксии и профилактика развития анафилактического шока на попадание амниотической жидкости и мекония в кровоток (Уровень доказательности 2С).

При первом подозрении на ЭОВ - гидрокортизон 500 мг внутривенно, затем каждые 6 часов (до 2 г/24 ч). Или преднизолон в дозе 360-420 мг. Через 10-15 минут 280-360 мг внутривенно из расчета суммарной дозы 700-800 мг/сут, в последующие 2 суток назначают по 30 мг преднизолона 4 раза и по 30 мг. 2 раза во второй день.

Таблица 6.

Эквивалентные дозы гормональных препаратов

Препарат	Эквивалентные дозы (мг)	ГК активность	МК Активность	Период полужизни	
				В плазме (мин)	В тканях (сутки)
Короткого действия					
Гидрокортизон	20	1	1	90	0,5
Кортизон	25	0,8	1	30	0,5
Средней продолжительности					
Преднизолон	5	4	0,8	200	0,5-1,5
Преднизон	5	4	0,8	60	0,5-1,5
Метилпреднизолон	4	5	0,5	200	0,-1,5
Длительного действия					
Триамцинолон	4	5	-	>200	1-2
Дексаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3
Бетаметазон	0,75	30	-	>300	1,5-3

7. Исходы, прогноз

По мере изучения и дальнейших исследований ЭОВ было выявлено, что в настоящее время симптомы не всегда угрожают жизни пациента и могут быть

представлены согласно Knight et al. продромальными симптомами (30%), укорочением дыхания (20%) и острой гипоксией плода (20%). Однако по мере прогрессирования состояния или с увеличением тяжести течения ЭОВ проявляются и другие нарушения, типичные для этого заболевания: геморрагические явления у матери, гипотензия, диспноэ, тяжелая коагулопатия и острый дистресс плода [38].

Учитывая разнообразие частоты и степени тяжести ЭОВ, частота смертельных исходов также значительно различается.

30 лет назад при развитии ЭОВ была очень высокая частота смертельных исходов, достигающая 86% [49]. В настоящее время этот показатель значительно снизился, наименьшая частота с 1999 года составила 11,7%. Во многих исследованиях частота материнской смертности от ЭОВ значительно ниже общепопуляционной. Возможные причины смертельного исхода при этом синдроме не были широко изучены. Так, при остановке сердца, которая была причиной фатального исхода, в настоящее время частота выживаемости составляет 30–39% [15]. В Японии были выявлены следующие факторы риска летальности: срок гестации, роды в анамнезе, самопроизвольные роды, остановка сердца, диспноэ, потери сознания и повышенная концентрация STN в крови матери [48].

Несмотря на обнадеживающую статистику исхода при ЭОВ, этот синдром остается одной из значимых причин в структуре материнской смертности во многих развитых странах и занимает ведущее место в Австралии [54] и Новой Зеландии [49] и входит в пятерку смертельно опасных нозологий в США [41] и Великобритании [14]. Не всегда возможно объяснить уменьшение частоты фатальных исходов при ЭОВ, это может быть вторично из-за действия нескольких факторов.

Во-первых, специалисты более подробно изучили синдром ЭОВ, поэтому в регистры вносятся пациентки с менее выраженными признаками, которые ранее не относились к клинике ЭОВ. Кроме того, усовершенствование технологий в реаниматологии и интенсивной терапии способствовали росту выживаемости тех пациенток, у которых ранее ЭОВ мог бы привести к летальному исходу. Также тактика ведения острых акушерских ситуаций была значительно улучшена с помощью акушерских анестезиологов, мультидисциплинарного подхода к реанимации пациенток акушерского профиля, проведения симуляционных тренингов [13,25,56]. Все это способствовало снижению материнской заболеваемости и смертности, хотя клиническая эффективность такого подхода пока не установлена.

Несмотря на значительный прогресс в области интенсивной терапии, осложнения ЭОВ среди пациенток, перенесших ЭОВ, остается стабильно высокой. По данным SL Clarky у 61% женщин отмечались персистирующие неврологические нарушения [15].

Однако по данным Великобритании, только у 6% наблюдали поражения мозговой ткани, в Австралии частота нарушений мозгового кровообращения составила 20% [36]. Своеобразным индикатором материнской заболеваемости являются данные Британской акушерской системы наблюдения, по данным которой 25% выживших женщин перенесли гистерэктомию и более чем 50% - гемотрансфузии [40].

Последующие беременности

С учетом роста числа пациенток, выживших после ЭОВ и планирующих следующую беременность, возникает вопрос, относятся ли эти женщины в группу риска повторного развития этого синдрома? Опубликовано несколько клинических случаев беременностей у пациенток после ЭОВ, не было отмечено случаев рецидива в последующую беременность [20]. Несмотря на минимальное количество выборки, риск повторного развития ЭОВ крайне невысоким, т.к. ЭОВ развивается в результате воздействия антигенов в конкретную беременность, тогда как следующая может протекать в отсутствие этих агентов [16].

Выживаемость новорожденных при ЭОВ

Неонатальный исход зависит от множества факторов, но в основном связан с состоянием матери. Наиболее частое осложнение ЭОВ до родов – острая гипоксия и ЭОВ у матери может быть очень негативный для плода. Среди возможных осложнений – гибель плода, ранняя неонатальная смерть, гипоксическая ишемическая энцефалопатия и судороги. Частота смертельного исхода, по некоторым данным, составляет 40% [36], а неврологической заболеваемости – около 50% [15]. Однако эти данные в дальнейшем могут быть скорректированы, учитывая улучшения материнских исходов и недостаточное изученное воздействие перимортального кесарева сечения на плод [55]. Возможно, улучшить неонатальный исход поможет комплекс таких мер, как адекватные реанимационные мероприятия матери, быстрое восстановление ее сердечного выброса и вследствие этого стабилизация маточно-плацентарного кровотока.

Литература

1. Акушерство : национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1200 с.
2. Интенсивная терапия. Национальное руководство под ред. Гельфанда Б.Р., Салтанова А.И., «ГЭОТАР-МЕДИЦИНА», 2009., ТОМ II Гл.11. Интенсивная терапия в акушерстве. Сокологорский С.В., Багдасарян П.М. Эмболия во время беременности.

3. Макацария А.Д., Панфилова О.Ю. Эмболия околоплодными водами или анафилактикоидный синдром беременности// Практическая медицина, 2010.- № 4
4. Милованов, А.П. Плацента регулятор гемостаза матери /А.П. Милованов, П.А. Кирющенков, Р.Г. Шмаков и др. // Акуш. и гин. - 2001. - №3. - С. 3-5
5. Милованов А.П. Связь морфологических параметров плаценты с коагуляционным потенциалом крови /А.П. Милованов, Р.Г. Шмаков, В.М. Сидельникова // Мать и дитя: Тез. докл. V Рос. форума. М., 2003. - С. 137-138
6. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И., Пырегов А.В., Тютюнник В.Л., Шмаков Р.Г. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 784 с.: ил.
7. Хорева, О. В. О патогенезе эмболии околоплодными водами (обзор литературы)./ О. В. Хорева, А. П. Милованов, К. Н. Ковров// Проблемы Репродукции, 2006. – т. №3. С. 73-75
8. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:49. P.41–48.
9. Abecassis P, Benhamou D. Is amniotic fluid embolism likely to recur in a subsequent pregnancy? *Int J Obstet Anesth* 2006;15:90.
10. Benson MD. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:946576.
11. Benson MD. A hypothesis regarding complement activation and amniotic fluid embolism. *Med Hypotheses* 2007;68:1019–25.
12. Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, Oi H, Greenberger PA, Terao T. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2001;97:510–4.
13. Bolden N, Lee S, Gebre E. Making the case for obstetric response teams and simulation in labor and delivery: management of catastrophic amniotic fluid embolism during labor. *J Clin Anesth* 2012;24:517–8.
14. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE): Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(Suppl 1):1–203.;
15. Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, et al. Amniotic fluid embolism: analysis of a national registry . *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172: 1158-1167.
16. Clark SL. New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:360–8.
17. Clark SL, Cotton DB, Gonik B, Greenspoon J, Phelan JP. Central hemodynamic alterations in amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1124–6.
18. Clark SL, Montz FJ, Phelan JP. Hemodynamic alterations associated with amniotic fluid embolism: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:617–21.
19. Collins NF, Bloor M, McDonnell NJ. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth* 2013;22:71–6.
20. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:445. e1–13.

21. Davies S. Amniotic fluid embolus: A review of the literature. *Can J Anesth* 2000;48:88–98.; Gist RS, Stafford IP, Leibowitz AB, Beilin Y. Amniotic fluid embolism. *Anesth Analg* 2009;108:1599–602.
22. Dodgson J, Martin J, Boswell J, Goodall HB, Smith R. Probable amniotic fluid embolism precipitated by amniocentesis and treated by exchange transfusion. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:1322–3.
23. Estelles A, Gilabert J, Andres C, Espana F, Aznar J. Plasminogen activator inhibitors type 1 and type 2 and plasminogen activators in amniotic fluid during pregnancy. *Thromb Haemost* 1990;64:281–5.
24. Fineschi V, Riezzo I, Cantatore S, Pomara C, Turillazzi E, Neri M. Complement C3a expression and tryptase degranulation as promising histopathological tests for diagnosing fatal amniotic fluid embolism. *Virchows Arch* 2009;454:283–90.
25. Fransen AF, van de Ven J, Merien AE, et al. Effect of obstetric team training on team performance and medical technical skills: a randomised controlled trial. *BJOG* 2012;119:1387–93.
26. Frederic S. Bongard, Darryl Y. Sue, Janine R. E. Vintch, *CURRENT Diagnosis and Treatment Critical Care* 3rd ed 2008. – 811.
27. Gary A. Dildy III, Michael A. Belfort & Steven L. Clark Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy (Amniotic Fluid Embolism). In: *Critical Care Obstetrics/ editor Michael A. Belfort et al.—5th ed. 2010: 466-472*
28. Gary A. Dildy III and Irene P. Stafford Amniotic Fluid Embolism. In: *Obstetric Intensive Care Manual/ editor Michael R. Foley, Thomas H. Strong, Jr., Thomas J. Garite.—3rd ed. 2011: 175-182.*
29. Gist RS, Stafford IP, Leibowitz AB, Beilin Y. Amniotic fluid embolism. *Anesth Analg* 2009;108:1599–602.
30. Hankins G.D. et al. Acute hemodynamic and respiratory effects of amniotic fluid embolism in the pregnancy.- *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1993. vol 168. 1113- 1130.
31. Harnett MJ, Hepner DL, Datta S, Kodali BS. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography. *Anaesthesia* 2005;60:1068–72.
32. Jonathan H. Skerman and Khalil E. Rajab Amniotic Fluid Embolism. In: Datta S (ed) *Anesthetic and obstetric management of high-risk pregnancy/ editor Sanjay Datta.—3rd ed. 2004: 354-360.*
33. Kanayama N, Yamazaki T, Naruse H, Sumimoto K, Horiuchi K, Terao T. Determining zinc coproporphyrin in maternal plasma—a new method for diagnosing amniotic fluid embolism. *Clin Chem* 1992;38:526–9.
34. Kramer MS, Rouleau J, Liu S, Bartholomew S, Joseph KS. Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG* 2012;119:874–9.].
35. Knight et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012, 12:7
36. Knight M, Berg C, Brocklehurst P, et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:7.
37. Knight M, Fitzpatrick K, Kurinczuk JJ, Tuffnell D. Use of recombinant factor VIIa in patients with amniotic fluid embolism *Anesthesiology* 2012;117:423.

38. Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk JJ; UK Obstetric Surveillance System. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstet. Gynecol.* 2010;115:910-7.
39. Kobayashi H, Ohi H, Terao T. A simple, noninvasive, sensitive method for diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAc alpha 2-6GalNAc. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:848-53.;
40. Kramer MS, Rouleau J, Liu S, Bartholomew S, Joseph KS. Amniotic fluid embolism: incidence, risk factors, and impact on perinatal outcome. *BJOG* 2012;119:874-9.
41. Lang CT, King JC. Maternal mortality in the United States. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:517-31.
42. Lee A. Fleisher, Robert D. *Dripps Anesthesia and Uncommon Diseases* 6th ed 2012. – 547-550
43. Lockwood CJ, Bach R, Guha A, Zhou XD, Miller WA, Nemerson Y. Amniotic fluid contains tissue factor, a potent initiator of coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1335-41.
44. Oi H, Kobayashi H, Hirashima Y, Yamazaki T, Kobayashi T, Terao T. Serological and immunohistochemical diagnosis of amniotic fluid embolism. *Semin Thromb Hemost* 1998;24:479-84.
45. Maradny E, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T. Endothelin has a role in early pathogenesis of amniotic fluid embolism. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:14-8. ;
46. McDonnell NJ, Chan BO, Frengley RW. Rapid reversal of critical haemodynamic compromise with nitric oxide in a parturient with amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth* 2007;16:269-73.
47. Meyer JR. Embolia pulmonar amnio caseosa. *Bra Med* 1926;2:301-3.
48. Oi H, Naruse K, Noguchi T, et al. Fatal factors of clinical manifestations and laboratory testing in patients with amniotic fluid embolism. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:138-44.
49. PMMRC. Sixth Annual Report of the Perinatal and Maternal Mortality Review Committee. Reporting mortality 2010. Wellington: Health Quality & Safety Commission; 2012.
50. Ray BK, Vallejo MC, Creinin MD, et al. Amniotic fluid embolism with second trimester pregnancy termination: a case report. *Can J Anesth* 2004;51:139-44.
51. Steiner PE, Lushbaugh CC. Landmark article, Oct. 1941: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. By Paul E. Steiner and C. C. Lushbaugh. *JAMA* 1986;255:2187-203.
52. Stolk KH, Zwart JJ, Schutte J, VAN Roosmalen J. Severe maternal morbidity and mortality from amniotic fluid embolism in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:991-5.
53. Stroup J, Haraway D, Beal JM. Aprotinin in the management of coagulopathy associated with amniotic fluid embolus. *Pharmacotherapy* 2006;26:689-93.
54. Sullivan, EA, Hall, B, King, JF. Maternal deaths in Australia 2003-2005. AIHW National Perinatal Statistics Unit 2007; Maternal deaths series no. 3. Cat. no. PER 42.
55. Tuffnell DJ. United Kingdom amniotic fluid embolism register. *BJOG* 2005;112:1625-9.
56. Vadnais MA, Dodge LE, Awtrey CS, Ricciotti HA, Golen TH, Hacker MR. Assessment of long-term knowledge retention following single-day simulation training for uncommon but critical obstetrical events. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1640-5.

57. Wallace F, Clayton R, Davies S, Saleh S. Successful resuscitation following amniotic fluid embolism in a patient undergoing induction of labour for late miscarriage. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:202–3.
58. Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1462–6.

ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В ПРАКТИКЕ АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В АКУШЕРСТВЕ

Клинические рекомендации

Буланов А.Ю., Прасолов Н.В., Яцков К.В.

Российский университет дружбы народов

Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы

Необходимость контроля гемостаза в акушерстве

К моменту родов система гемостаза беременных претерпевает значительные изменения как физиологического (повышение активности факторов свертывания, снижение активности физиологических антикоагулянтов, снижение активности системы фибринолиза) так и патологического характера (например, гестационная тромбоцитопения, коагулопатия, связанная с пре-/эклампсией и пр.).

Роды и ранний послеродовой период характеризуются высоким риском кровотечений или тромбозов с развитием вторичных нарушений в системе гемостаза.

Наблюдается стойкая тенденция к увеличению частоты использования антикоагулянтов в период беременности.

Распространённым методом анестезии в акушерской практике является эпидуральная блока, безопасность которой во многом зависит от состояния гемостаза.

Выбор методов контроля гемостаза в акушерской практике.

Изменения гемостаза в период родов и раннем послеродовом периоде характеризуются многообразием, динамичностью проявлений и часто ассоциированы с развитием критических состояний. Использование средств коррекции системы гемостаза, как гемостатической, так и антитромботической направленности при этом требует четкого лабораторного мониторинга.

Оптимальным методом контроля состояния системы гемостаза в этих условиях является тромбоэластография.

Юридические предпосылки

Использование тромбоэластографии в акушерской практике, в первую очередь при проведении интенсивной терапии, регламентировано Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н и Порядком оказания медицинской помощи по профилю

«акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

Основы методики тромбоэластографии

В основе ТЭГ лежит оценка системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств тромба. Рабочий элемент ТЭГ – чашка с образцом крови, соединена с источником круговых возвратно-поступательных движений на небольшой угол. Крышка рабочего элемента фиксирована в датчике движений. Таким образом, источник и датчик движений разделены образцом крови. Пока кровь жидкая – источник и датчик механически изолированы друг от друга. Выпадение нитей фибрина связывает их и по мере роста сгустка и увеличения его плотности увеличивается и степень передачи движений с источника на датчик. Лизис тромба демонстрирует обратную картину. В результате, после компьютерной обработки описание жизненного цикла тромба принимает вид характерной кривой. Кривую описывают порядка 20 показателей, основные из которых интервалы r (от старта теста до появления признаков тромбообразования – достижения амплитуды кривой 2 мм) и k (время начального тромбообразования), угол α (между касательной к кривой, проведенной из ее начала и горизонтальной плоскостью), МА (максимальная амплитуда кривой) и LY30 (процент убывания площади под кривой за 30 мин). Показатели r , k и α отражают динамику свертывания крови, МА характеризует свойства образовавшегося тромба, а LY30 – скорость его лизиса.

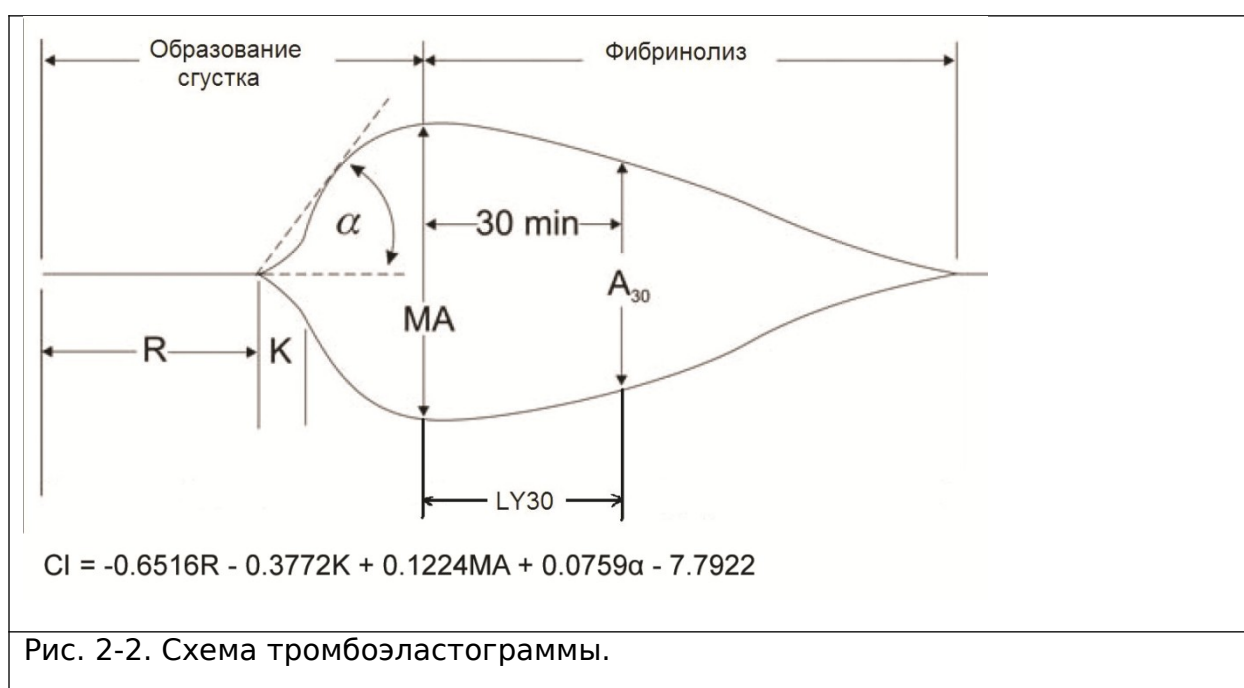


Рис. 2-2. Схема тромбоэластограммы.

Основным ключом к трактовке тромбоэластографической кривой является клеточная модель свертывания крови: фаза инициации четко совпадает с интервалом г, усиления – с интервалом к, а фаза распространения характеризуется углом α . Иными словами данная группа показателей отражает функцию коагуляционного каскада с учетом вклада тромбоцитов. Собственные свойства тромба определяются фибрином (зависимым от количества и функциональных свойств предшественника – фибриногена) и тромбоцитами, из которых он построен. Соответственно показатель МА характеризует состояние фибриногена и тромбоцитов. При этом вклад указанных слагаемых не равномерен, и в большей степени (около 80%) принадлежит последним.

Нормальные значения показателей тромбоэластограммы в период беременности

Хорошо известно о физиологической тенденции к гиперкоагуляции в течение беременности. Изменения на ТЭГ также соответствуют данной тенденции. В первую очередь они касаются плотности формирующегося тромба за счет фибриногена. По данным ряда исследований показатели динамики тромбообразования (интервалы г и к тромбоэластограммы) к III триместру беременности, хотя и имеют склонность к укорочению, как правило, не выходят за предел нормальных значений вне беременности. Они занимают более короткую половину нормального интервала референсных значений. Показатель же МА в предродовом периоде может превышать стандартную норму на 15-20%.

Терминология, используемая при работе с тромбоэластографией

Нативная кровь (нативная проба крови, native blood) – проба крови, взятая без использования консервантов.

Цитрат-стабилизированная кровь (цитрат-стабилизированная проба крови, citrated blood) – проба крови, стабилизированная цитратом натрия (0,106 моль/л) в соотношении 1:9.

Нативная тромбоэластограмма (нативный тест, нативная кривая, native-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная без использования стимуляторов.

Модифицированная тромбоэластограмма - тромбоэластограмма, предварительно или в процессе выполнения обработанная реагентом (каолином, тканевым фактором, гепариназой и др.).

Тромбоэластограмма с гепариназой – тромбоэластограмма, выполненная в специальной кювете (обозначена синим цветом), стенки которой обработаны ферментом, инактивирующим гепарин (гепариназой I).

Тромбоэластограмма с каолином (kaolin-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой пробы каолином.

Тромбоэластограмма с тканевым фактором (rapid-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой крови реагентом rapid-TEG (комплекс каолина и тканевого фактора).

Пробы крови для выполнения тромбоэластографии

Для исследования может использоваться нативная или стабилизированная цитратом кровь. При равной достоверности результатов, последний вариант более удобен с практической точки зрения. Использование цитратной крови допускает весьма существенную экспозицию пробы (в пределах 1 часа) до постановки теста. Это позволяет при необходимости транспортировать кровь, повторять исследование в случае ошибок или технических сбоев, ставить дополнительные пробы по мере получения первичных результатов. Требования к забору крови для ТЭГ не отличаются от таковых, предусмотренных для других гемостазиологических исследований.

Использование нативной крови имеет преимущество только в неонатологии с целью уменьшения объема взятой для исследования крови.

Оценка эффекта гепаринов

Основными антитромботическими средствами, применяемыми в период беременности и родов, являются гепарины, разделяемые в настоящее время на нефракционированный гепарин, низкомолекулярные и пентасахариды. ТЭГ можно определить, как универсальный метод, позволяющий оценить эффект любого представителя гепаринов. Для этой цели используется тест с гепариназой. Суть его заключается в параллельной постановке двух проб: в обычной кювете и в кювете, стенки которой обработаны гепариназой – ферментом, разрушающим гепарин. Последующее наложение и сравнение кривых демонстрирует вклад гепарина в состояние гемостаза пациента, что важно для оценки эффективности антикоагулянтной терапии и значимости гепарина в генезе кровоточивости, если таковая возникла.

Точки приложения гепаринов применительно к клеточной модели свертывания крови это фазы инициации и усиления. Соответственно, для оценки эффекта гепарина по тромбоэластографической кривой основную информацию дадут интервалы r и k .

При проведении антикоагулянтной терапии и профилактики целью является не достижение определенных значений активности антикоагулянта, а перевод гемостатического потенциала крови пациента на определенный уровень, диктуемый клинической ситуацией. Оптимальный источник информации для выполнения данной задачи именно ТЭГ.

Однозначных числовых рекомендаций для целевого эффекта антикоагулянтов по данным ТЭГ в литературе не приводится, однако, экстраполируя рекомендации на основе классических коагулологических тестов, можно принять в качестве целевого диапазона для профилактического действия гепаринов вне присутствия факторов риска интервалы г и к в пределах средняя норма – максимальные значения нормы, для профилактического действия при наличии факторов риска диапазон значений от максимальной границы нормы до 150% его значения, лечебного эффекта – 150 – 200%. Целевые значения в каждом конкретном случае следует определять исходя из особенностей пациентки, клинической ситуации и пр.

Диагностика гепариноподобного синдрома

Повреждение эндотелия при эклампсии и HELLP-синдроме, приводящее к выходу в кровотоки компонентов эндотелиального гликокаликса, в частности гепарана сульфата, в ряде случаев приводит к тяжелому кровотечению. Гепариноид гепаран сульфат обладает активностью против X фактора и, поэтому, не определяется стандартными коагулологическими тестами. Выявить его, соответственно диагностируя гепариноподобный синдром позволяет тест с гепариназой.

Диагноз гепариноподобного синдрома может быть установлен в случае диффузного кровотечения на основании выявления активности гепарина по данным ТЭГ при условии отсутствия факта введения препаратов гепарина и удлинения АЧТВ.

Диагностика постгеморрагической коагулопатии

При всем многообразии известных к настоящему времени участников процесса тромбообразования, единственными структурами, непосредственно формирующим тромб являются фибрин и тромбоциты. При кровотечении они, в первую очередь фибрин и его предшественник фибриноген, расходуются в большей степени, чем «вышестоящие» участники коагуляционного каскада. Так, показано, что критический дефицит факторов свертывания при восполнении только объема кровопотери развивается при потере более 200% ОЦК, в то время как для критического снижения фибриногена достаточно 50%. Следствием «симметричного» восполнения кровопотери (на основе СЗП) в следствие подобных «не симметричных» нарушений является развитие тромбоцитопении и гипофибриногенемии. Клинически это проявляется диффузной кровоточивостью после перенесенной и восполненной массивной кровопотери и носит название «постгеморрагической коагулопатии». Тромбоэластографическим маркером этого явления является снижение показателя МА.

В ряде случаев при подозрении на развитие «постгеморагической коагулопатии» или при изолированном нарушении функции компонентов тромба может потребоваться выделение из показателя МА вклада каждой из составляющих (фибриноген и тромбоциты). Это возможно с помощью **теста на активный фибриноген** (functional fibrinogen). Аналогично тесту с гепариназой в данном тесте параллельно выполняются две пробы: обычная и обработанная ингибитором тромбоцитов – цитохалазином Д. Формирование МА во второй пробе будет осуществляться только за счет фибриногена. Вычитание этого показателя из общей МА дает показатель MAp1, характеризующий функцию тромбоцитов. Вклад фибрина в формирование тромба значимо коррелирует с содержанием фибриногена в плазме, оцененное по методу Клауса. Знание этого показателя позволяет на основе общей МА приблизительно оценить и вклад тромбоцитов.

Мониторинг эффекта средств, повышающих гемостатический потенциал крови.

Как известно показания и оценка эффекта системных гемостатических средств осуществляется исходя из клинических проявлений кровоточивости и лабораторных показателей.

«Фокусными» точками действия гемостатиков на тромбоэластографической кривой являются следующие показатели:

Средство	Точка приложения	Ожидаемая направленность изменений
СЗП	Интервалы r, k Угол, МА	Уменьшение значения Увеличение значения
Концентр тромбоцитов	МА Интервал k	Увеличение значения Нормализация увеличенного
Криопреципитат	МА Угол	Увеличение значения Нормализация сниженного
Концентрат протромбинового комплекса	Интервалы r, k	Уменьшение значения
Активированный VII фактор свертывания	Интервал r	Уменьшение значения
Транексамовая кислота	LY30	Уменьшение значения

Оптимальное время забора проб крови для оценки эффекта препаратов, действующих на систему гемостаза

Препарат	Интервал от момента введения
СЗП, криопреципитат	10-30 мин*
Концентрат тромбоцитов	10-30 мин*
Активированный VII фактор свертывания	15 мин
Концентрат VIII, IX факторов	40-60 мин
Концентрат протромбинового комплекса	60 мин

Нефракционированный гепарин**	10 мин
Нефракционированный гепарин***	5 часов
Низкомолекулярный гепарин, арикстра****	3 ч.

Примечания. * - зависит от темпа инфузии; ** - при болюсном в/в введении; *** - от начала старта внутривенной инфузии; **** - при подкожном введении.

Литература

Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. М.: Ньюдиамед, 2015

Прасолов Н.В., Буланов А.Ю., Шулутко Е.М. Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях. Тольяттинский медицинский консилиум. 2015; № 3-4: 39-41.

Armstrong S, Fernando R, Ashpole K. et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM thromboelastometry. Int J Obstet Anesth. 2011; 20(4): 293-298.

Chen A., Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications. Clin. Lab. Med. 2009; 29: 391-407.

Chitlur M. Challenges in laboratory analyses of bleeding disorders. Thromb. Res. 2012; 130(1): 1-6.

Fluger I., Maderova K., Simek M. et al. Comparison of functional fibrinogen assessment using thromboelastography with the standard von Clauss method. Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Olomouc Czech Repub. 2012; 156: 260-261.

Harnett M. J. P., Hepner D L., Datta S., Kodali B. S. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography. Anesthesia. 2005; 60: 1068-1072.

Huissoud C., Carrabin N., Audibert F. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2009; 1098-1102.

Karrisson O., Sporrøng T., Hillarp A. et al. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy. Anesth. Analg. 2012; 115(4): 890-898.

Kozek-Langenecker S.A. Perioperative coagulation monitoring. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010; 24: 27-40.

Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P. et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European society of Anaesthesiology. Eur. J. Anaesthesiol. 2013; 30(6): 270-382.

Macafee B., Campbell J.P., Ashpole K. et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia. *Anesthesia*. 2012; 67: 741-747.

Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesthesia and analgesia*. 1997; 85(1): 94-98.

Solomon C., Sorensen B., Hochleitner G. et al. Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thromboelastography and thrombaelastometry. *Anesth. Analg.* 2012; 114: 721-730.

ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В ПРАКТИКЕ АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В АКУШЕРСТВЕ

Клинические рекомендации

Буланов А.Ю., Прасолов Н.В., Яцков К.В.

Российский университет дружбы народов

Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы

Необходимость контроля гемостаза в акушерстве

К моменту родов система гемостаза беременных претерпевает значительные изменения как физиологического (повышение активности факторов свертывания, снижение активности физиологических антикоагулянтов, снижение активности системы фибринолиза) так и патологического характера (например, гестационная тромбоцитопения, коагулопатия, связанная с пре-/эклампсией и пр.).

Роды и ранний послеродовый период характеризуются высоким риском кровотечений или тромбозов с развитием вторичных нарушений в системе гемостаза.

Наблюдается стойкая тенденция к увеличению частоты использования антикоагулянтов в период беременности.

Распространённым методом анестезии в акушерской практике является эпидуральная блока, безопасность которой во многом зависит от состояния гемостаза.

Выбор методов контроля гемостаза в акушерской практике.

Изменения гемостаза в период родов и раннем послеродовом периоде характеризуются многообразием, динамичностью проявлений и часто ассоциированы с развитием критических состояний. Использование средств коррекции системы гемостаза, как гемостатической, так и антитромботической направленности при этом требует четкого лабораторного мониторинга.

Оптимальным методом контроля состояния системы гемостаза в этих условиях является тромбоэластография.

Юридические предпосылки

Использование тромбоэластографии в акушерской практике, в первую очередь при проведении интенсивной терапии, регламентировано Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н и Порядком оказания медицинской помощи по профилю

«акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

Основы методики тромбоэластографии

В основе ТЭГ лежит оценка системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств тромба. Рабочий элемент ТЭГ – чашка с образцом крови, соединена с источником круговых возвратно-поступательных движений на небольшой угол. Крышка рабочего элемента фиксирована в датчике движений. Таким образом, источник и датчик движений разделены образцом крови. Пока кровь жидкая – источник и датчик механически изолированы друг от друга. Выпадение нитей фибрина связывает их и по мере роста сгустка и увеличения его плотности увеличивается и степень передачи движений с источника на датчик. Лизис тромба демонстрирует обратную картину. В результате, после компьютерной обработки описание жизненного цикла тромба принимает вид характерной кривой. Кривую описывают порядка 20 показателей, основные из которых интервалы r (от старта теста до появления признаков тромбообразования – достижения амплитуды кривой 2 мм) и k (время начального тромбообразования), угол α (между касательной к кривой, проведенной из ее начала и горизонтальной плоскостью), МА (максимальная амплитуда кривой) и LY30 (процент убывания площади под кривой за 30 мин). Показатели r , k и α отражают динамику свертывания крови, МА характеризует свойства образовавшегося тромба, а LY30 – скорость его лизиса.

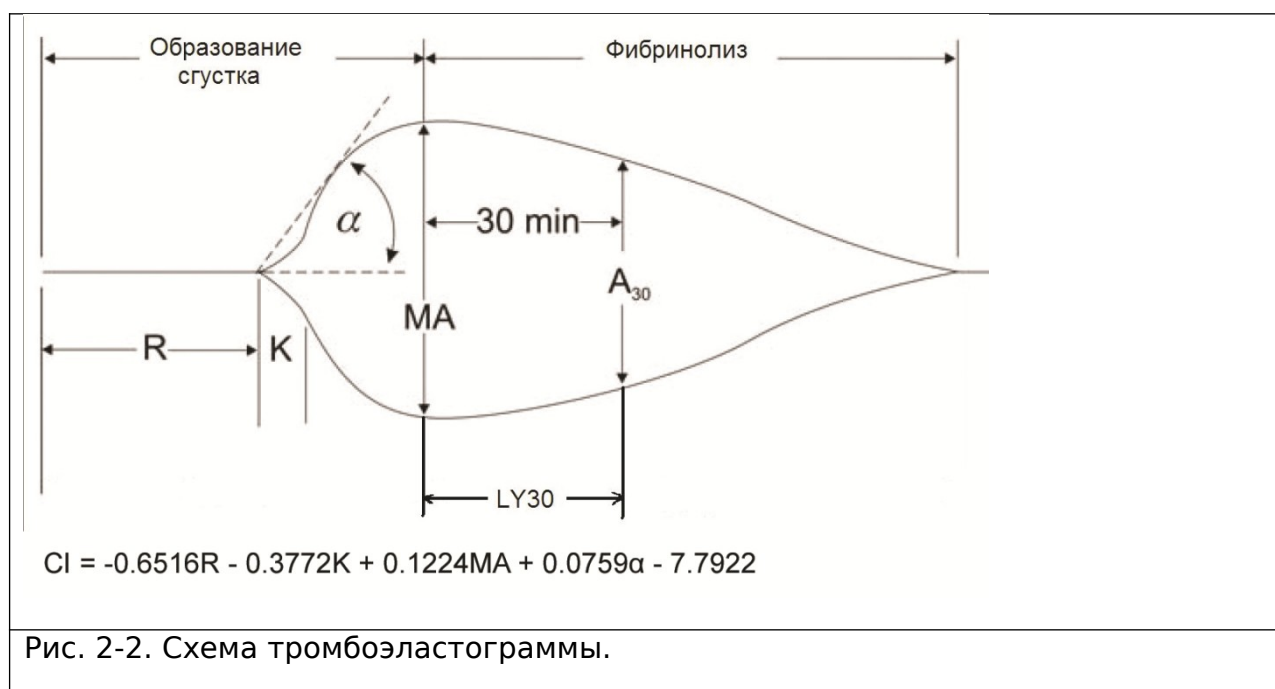


Рис. 2-2. Схема тромбоэластограммы.

Основным ключом к трактовке тромбоэластографической кривой является клеточная модель свертывания крови: фаза инициации четко совпадает с интервалом г, усиления – с интервалом к, а фаза распространения характеризуется углом α . Иными словами данная группа показателей отражает функцию коагуляционного каскада с учетом вклада тромбоцитов. Собственные свойства тромба определяются фибрином (зависимым от количества и функциональных свойств предшественника – фибриногена) и тромбоцитами, из которых он построен. Соответственно показатель МА характеризует состояние фибриногена и тромбоцитов. При этом вклад указанных слагаемых не равномерен, и в большей степени (около 80%) принадлежит последним.

Нормальные значения показателей тромбоэластограммы в период беременности

Хорошо известно о физиологической тенденции к гиперкоагуляции в течение беременности. Изменения на ТЭГ также соответствуют данной тенденции. В первую очередь они касаются плотности формирующегося тромба за счет фибриногена. По данным ряда исследований показатели динамики тромбообразования (интервалы г и к тромбоэластограммы) к III триместру беременности, хотя и имеют склонность к укорочению, как правило, не выходят за предел нормальных значений вне беременности. Они занимают более короткую половину нормального интервала референсных значений. Показатель же МА в предродовом периоде может превышать стандартную норму на 15-20%.

Терминология, используемая при работе с тромбоэластографией

Нативная кровь (нативная проба крови, native blood) – проба крови, взятая без использования консервантов.

Цитрат-стабилизированная кровь (цитрат-стабилизированная проба крови, citrated blood) – проба крови, стабилизированная цитратом натрия (0,106 моль/л) в соотношении 1:9.

Нативная тромбоэластограмма (нативный тест, нативная кривая, native-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная без использования стимуляторов.

Модифицированная тромбоэластограмма - тромбоэластограмма, предварительно или в процессе выполнения обработанная реагентом (каолином, тканевым фактором, гепариназой и др.).

Тромбоэластограмма с гепариназой – тромбоэластограмма, выполненная в специальной кювете (обозначена синим цветом), стенки которой обработаны ферментом, инактивирующим гепарин (гепариназой I).

Тромбоэластограмма с каолином (kaolin-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой пробы каолином.

Тромбоэластограмма с тканевым фактором (rapid-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой крови реагентом rapid-TEG (комплекс каолина и тканевого фактора).

Пробы крови для выполнения тромбоэластографии

Для исследования может использоваться нативная или стабилизированная цитратом кровь. При равной достоверности результатов, последний вариант более удобен с практической точки зрения. Использование цитратной крови допускает весьма существенную экспозицию пробы (в пределах 1 часа) до постановки теста. Это позволяет при необходимости транспортировать кровь, повторять исследование в случае ошибок или технических сбоев, ставить дополнительные пробы по мере получения первичных результатов. Требования к забору крови для ТЭГ не отличаются от таковых, предусмотренных для других гемостазиологических исследований.

Использование нативной крови имеет преимущество только в неонатологии с целью уменьшения объема взятой для исследования крови.

Оценка эффекта гепаринов

Основными антитромботическими средствами, применяемыми в период беременности и родов являются гепарины, разделяемые в настоящее время на нефракционированный гепарин, низкомолекулярные и пентасахариды. ТЭГ можно определить как универсальный метод, позволяющий оценить эффект любого представителя гепаринов. Для этой цели используется тест с гепариназой. Суть его заключается в параллельной постановке двух проб: в обычной кювете и в кювете, стенки которой обработаны гепариназой – ферментом, разрушающим гепарин. Последующее наложение и сравнение кривых демонстрирует вклад гепарина в состояние гемостаза пациента, что важно для оценки эффективности антикоагулянтной терапии и значимости гепарина в генезе кровоточивости, если таковая возникла.

Точки приложения гепаринов применительно к клеточной модели свертывания крови это фазы инициации и усиления. Соответственно, для оценки эффекта гепарина по тромбоэластографической кривой основную информацию дадут интервалы r и k .

При проведении антикоагулянтной терапии и профилактики целью является не достижение определенных значений активности антикоагулянта, а перевод гемостатического потенциала крови пациента на определенный уровень, диктуемый клинической ситуацией. Оптимальный источник информации для выполнения данной задачи именно ТЭГ.

Однозначных числовых рекомендаций для целевого эффекта антикоагулянтов по данным ТЭГ в литературе не приводится, однако, экстраполируя рекомендации на основе классических коагулологических тестов, можно принять в качестве целевого диапазона для профилактического действия гепаринов вне присутствия факторов риска интервалы г и к в пределах средняя норма – максимальные значения нормы, для профилактического действия при наличии факторов риска диапазон значений от максимальной границы нормы до 150% его значения, лечебного эффекта – 150 – 200%. Целевые значения в каждом конкретном случае следует определять исходя из особенностей пациентки, клинической ситуации и пр.

Диагностика гепариноподобного синдрома

Повреждение эндотелия при эклампсии и HELLP-синдроме, приводящее к выходу в кровотоки компонентов эндотелиального гликокаликса, в частности гепарана сульфата, в ряде случаев приводит к тяжелому кровотечению. Гепариноид гепаран сульфат обладает активностью против X фактора и, поэтому, не определяется стандартными коагулологическими тестами. Выявить его, соответственно диагностируя гепариноподобный синдром позволяет тест с гепариназой.

Диагноз гепариноподобного синдрома может быть установлен в случае диффузного кровотечения на основании выявления активности гепарина по данным ТЭГ при условии отсутствия факта введения препаратов гепарина и удлинения АЧТВ.

Диагностика постгеморрагической коагулопатии

При всем многообразии известных к настоящему времени участников процесса тромбообразования, единственными структурами, непосредственно формирующим тромб являются фибрин и тромбоциты. При кровотечении они, в первую очередь фибрин и его предшественник фибриноген, расходуются в большей степени, чем «вышестоящие» участники коагуляционного каскада. Так, показано, что критический дефицит факторов свертывания при восполнении только объема кровопотери развивается при потере более 200% ОЦК, в то время как для критического снижения фибриногена достаточно 50%. Следствием «симметричного» восполнения кровопотери (на основе СЗП) в следствие подобных «не симметричных» нарушений является развитие тромбоцитопении и гипофибриногенемии. Клинически это проявляется диффузной кровоточивостью после перенесенной и восполненной массивной кровопотери и носит название «постгеморрагической коагулопатии». Тромбоэластографическим маркером этого явления является снижение показателя МА.

В ряде случаев при подозрении на развитие «постгеморагической коагулопатии» или при изолированном нарушении функции компонентов тромба может потребоваться выделение из показателя МА вклада каждой из составляющих (фибриноген и тромбоциты). Это возможно с помощью **теста на активный фибриноген** (functional fibrinogen). Аналогично тесту с гепариназой в данном тесте параллельно выполняются две пробы: обычная и обработанная ингибитором тромбоцитов – цитохалазином Д. Формирование МА во второй пробе будет осуществляться только за счет фибриногена. Вычитание этого показателя из общей МА дает показатель MAp1, характеризующий функцию тромбоцитов. Вклад фибрина в формирование тромба значимо коррелирует с содержанием фибриногена в плазме, оцененное по методу Клауса. Знание этого показателя позволяет на основе общей МА приблизительно оценить и вклад тромбоцитов.

Мониторинг эффекта средств, повышающих гемостатический потенциал крови.

Как известно показания и оценка эффекта системных гемостатических средств осуществляется исходя из клинических проявлений кровоточивости и лабораторных показателей.

«Фокусными» точками действия гемостатиков на тромбоэластографической кривой являются следующие показатели:

Средство	Точка приложения	Ожидаемая направленность изменений
СЗП	Интервалы r, k Угол, МА	Уменьшение значения Увеличение значения
Концентр тромбоцитов	МА Интервал k	Увеличение значения Нормализация увеличенного
Криопреципитат	МА Угол	Увеличение значения Нормализация сниженного
Концентрат протромбинового комплекса	Интервалы r, k	Уменьшение значения
Активированный VII фактор свертывания	Интервал r	Уменьшение значения
Транексамовая кислота	LY30	Уменьшение значения

Оптимальное время забора проб крови для оценки эффекта препаратов, действующих на систему гемостаза

Препарат	Интервал от момента введения
СЗП, криопреципитат	10-30 мин*
Концентрат тромбоцитов	10-30 мин*
Активированный VII фактор свертывания	15 мин
Концентрат VIII, IX факторов	40-60 мин
Концентрат протромбинового комплекса	60 мин
Нефракционированный гепарин**	10 мин

Нефракционированный гепарин***	5 часов
Низкомолекулярный гепарин, арикстра****	3 ч.

Примечания. * - зависит от темпа инфузии; ** - при болюсном в/в введении; *** - от начала старта внутривенной инфузии; **** - при подкожном введении.

Литература

- Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. М.: Ньюдиамед, 2015
- Прасолов Н.В., Буланов А.Ю., Шулутко Е.М. Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях. Тольяттинский медицинский консилиум. 2015; № 3-4: 39-41.
- Armstrong S, Fernando R, Ashpole K. et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM thromboelastometry. Int J Obstet Anesth. 2011; 20(4): 293-298.
- Chen A., Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications. Clin. Lab. Med. 2009; 29: 391-407.
- Chitlur M. Challenges in laboratory analyses of bleeding disorders. Thromb. Res. 2012; 130(1): 1-6.
- Fluger I., Maderova K., Simek M. et al. Comparison of functional fibrinogen assessment using thromboelastography with the standard von Clauss method. Biomed. Pap. Med. Fac.Univ. Olomouc Czech Repub. 2012; 156: 260-261.
- Harnett M. J. P., Hepner D L., Datta S., Kodali B. S. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography. Anesthesia. 2005; 60: 1068-1072.
- Huissoud C., Carrabin N., Audibert F. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2009; 1098-1102.
- Karrisson O., Sporrøng T., Hillarp A. et al. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy. Anesth. Analg. 2012; 115(4): 890-898.
- Kozek-Langenecker S.A. Perioperative coagulation monitoring. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010; 24: 27-40.
- Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P. et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European society of Anaesthesiology. Eur. J. Anaesthesiol. 2013; 30(6): 270-382.

Macafee B., Campbell J.P., Ashpole K. et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia. *Anesthesia*. 2012; 67: 741-747.

Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesthesia and analgesia*. 1997; 85(1): 94-98.

Solomon C., Sorensen B., Hochleitner G. et al. Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thromboelastography and thrombaelastometry. *Anesth. Analg.* 2012; 114: 721-730.

ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В ПРАКТИКЕ АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В АКУШЕРСТВЕ

Клинические рекомендации

Буланов А.Ю., Прасолов Н.В., Яцков К.В.

Российский университет дружбы народов

Городская клиническая больница №52 ДЗ г. Москвы

Необходимость контроля гемостаза в акушерстве

К моменту родов система гемостаза беременных претерпевает значительные изменения как физиологического (повышение активности факторов свертывания, снижение активности физиологических антикоагулянтов, снижение активности системы фибринолиза) так и патологического характера (например, гестационная тромбоцитопения, коагулопатия, связанная с пре-/эклампсией и пр.).

Роды и ранний послеродовой период характеризуются высоким риском кровотечений или тромбозов с развитием вторичных нарушений в системе гемостаза.

Наблюдается стойкая тенденция к увеличению частоты использования антикоагулянтов в период беременности.

Распространённым методом анестезии в акушерской практике является эпидуральная блока, безопасность которой во многом зависит от состояния гемостаза.

Выбор методов контроля гемостаза в акушерской практике.

Изменения гемостаза в период родов и раннем послеродовом периоде характеризуются многообразием, динамичностью проявлений и часто ассоциированы с развитием критических состояний. Использование средств коррекции системы гемостаза, как гемостатической, так и антитромботической направленности при этом требует четкого лабораторного мониторинга.

Оптимальным методом контроля состояния системы гемостаза в этих условиях является тромбоэластография.

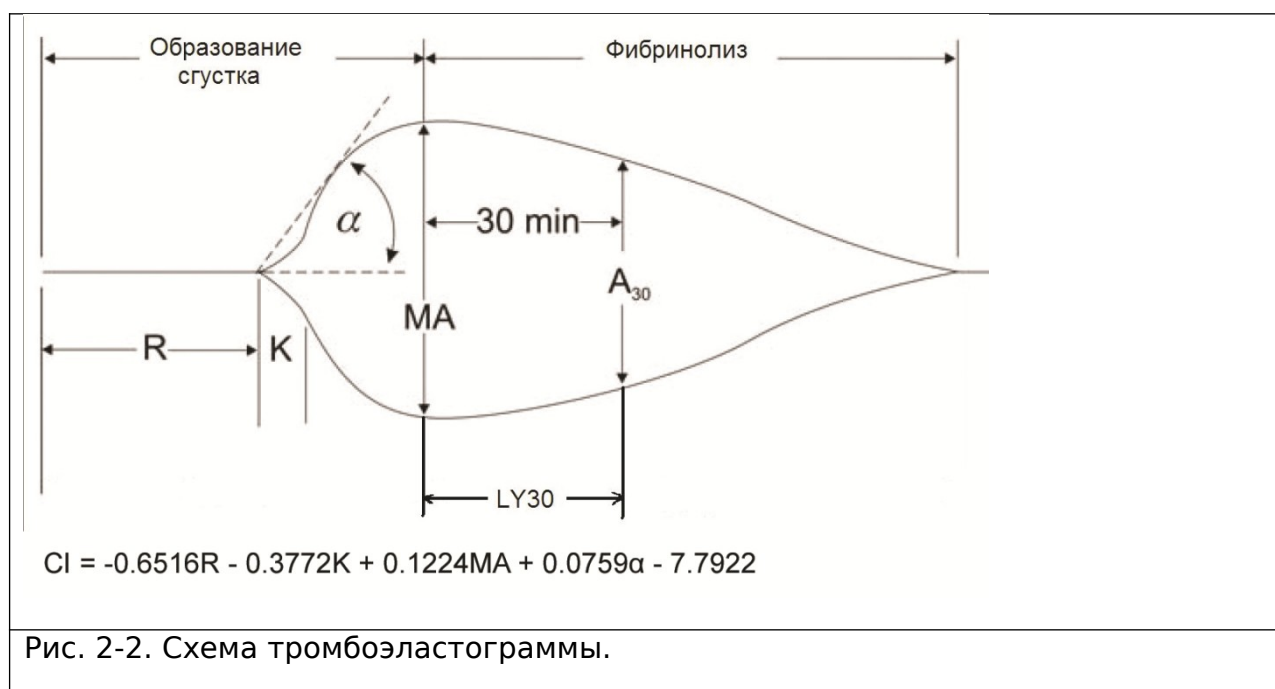
Юридические предпосылки

Использование тромбоэластографии в акушерской практике, в первую очередь при проведении интенсивной терапии, регламентировано Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н и Порядком оказания медицинской помощи по профилю

«акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

Основы методики тромбоэластографии

В основе ТЭГ лежит оценка системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств тромба. Рабочий элемент ТЭГ – чашка с образцом крови, соединена с источником круговых возвратно-поступательных движений на небольшой угол. Крышка рабочего элемента фиксирована в датчике движений. Таким образом, источник и датчик движений разделены образцом крови. Пока кровь жидкая – источник и датчик механически изолированы друг от друга. Выпадение нитей фибрина связывает их и по мере роста сгустка и увеличения его плотности увеличивается и степень передачи движений с источника на датчик. Лизис тромба демонстрирует обратную картину. В результате, после компьютерной обработки описание жизненного цикла тромба принимает вид характерной кривой. Кривую описывают порядка 20 показателей, основные из которых интервалы r (от старта теста до появления признаков тромбообразования – достижения амплитуды кривой 2 мм) и k (время начального тромбообразования), угол α (между касательной к кривой, проведенной из ее начала и горизонтальной плоскостью), МА (максимальная амплитуда кривой) и LY30 (процент убывания площади под кривой за 30 мин). Показатели r , k и α отражают динамику свертывания крови, МА характеризует свойства образовавшегося тромба, а LY30 – скорость его лизиса.



Основным ключом к трактовке тромбоэластографической кривой является клеточная модель свертывания крови: фаза инициации четко совпадает с интервалом r , усиления – с интервалом k , а фаза распространения характеризуется углом α . Иными словами данная группа показателей отражает функцию коагуляционного каскада с учетом вклада тромбоцитов. Собственные свойства тромба определяются фибрином (зависимым от количества и функциональных свойств предшественника – фибриногена) и тромбоцитами, из которых он построен. Соответственно показатель МА характеризует состояние фибриногена и тромбоцитов. При этом вклад указанных слагаемых не равномерен, и в большей степени (около 80%) принадлежит последним.

Нормальные значения показателей тромбоэластограммы в период беременности

Хорошо известно о физиологической тенденции к гиперкоагуляции в течение беременности. Изменения на ТЭГ также соответствуют данной тенденции. В первую очередь они касаются плотности формирующегося тромба за счет фибриногена. По данным ряда исследований показатели динамики тромбообразования (интервалы r и k тромбоэластограммы) к III триместру беременности, хотя и имеют склонность к укорочению, как правило, не выходят за предел нормальных значений вне беременности. Они занимают более короткую половину нормального интервала референсных значений. Показатель же МА в предродовом периоде может превышать стандартную норму на 15-20%.

Терминология, используемая при работе с тромбоэластографией

Нативная кровь (нативная проба крови, native blood) – проба крови, взятая без использования консервантов.

Цитрат-стабилизированная кровь (цитрат-стабилизированная проба крови, citrated blood) – проба крови, стабилизированная цитратом натрия (0,106 моль/л) в соотношении 1:9.

Нативная тромбоэластограмма (нативный тест, нативная кривая, native-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная без использования стимуляторов.

Модифицированная тромбоэластограмма - тромбоэластограмма, предварительно или в процессе выполнения обработанная реагентом (каолином, тканевым фактором, гепариназой и др.).

Тромбоэластограмма с гепариназой – тромбоэластограмма, выполненная в специальной кювете (обозначена синим цветом), стенки которой обработаны ферментом, инактивирующим гепарин (гепариназой I).

Тромбоэластограмма с каолином (kaolin-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой пробы каолином.

Тромбоэластограмма с тканевым фактором (rapid-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой крови реагентом rapid-TEG (комплекс каолина и тканевого фактора).

Пробы крови для выполнения тромбоэластографии

Для исследования может использоваться нативная или стабилизированная цитратом кровь. При равной достоверности результатов, последний вариант более удобен с практической точки зрения. Использование цитратной крови допускает весьма существенную экспозицию пробы (в пределах 1 часа) до постановки теста. Это позволяет при необходимости транспортировать кровь, повторять исследование в случае ошибок или технических сбоев, ставить дополнительные пробы по мере получения первичных результатов. Требования к забору крови для ТЭГ не отличаются от таковых, предусмотренных для других гемостазиологических исследований.

Использование нативной крови имеет преимущество только в неонатологии с целью уменьшения объема взятой для исследования крови.

Оценка эффекта гепаринов

Основными антитромботическими средствами, применяемыми в период беременности и родов являются гепарины, разделяемые в настоящее время на нефракционированный гепарин, низкомолекулярные и пентасахариды. ТЭГ можно определить как универсальный метод, позволяющий оценить эффект любого представителя гепаринов. Для этой цели используется тест с гепариназой. Суть его заключается в параллельной постановке двух проб: в обычной кювете и в кювете, стенки которой обработаны гепариназой – ферментом, разрушающим гепарин. Последующее наложение и сравнение кривых демонстрирует вклад гепарина в состояние гемостаза пациента, что важно для оценки эффективности антикоагулянтной терапии и значимости гепарина в генезе кровоточивости, если таковая возникла.

Точки приложения гепаринов применительно к клеточной модели свертывания крови это фазы инициации и усиления. Соответственно, для оценки эффекта гепарина по тромбоэластографической кривой основную информацию дадут интервалы r и k .

При проведении антикоагулянтной терапии и профилактики целью является не достижение определенных значений активности антикоагулянта, а перевод гемостатического потенциала крови пациента на определенный уровень, диктуемый клинической ситуацией. Оптимальный источник информации для выполнения данной задачи именно ТЭГ.

Однозначных числовых рекомендаций для целевого эффекта антикоагулянтов по данным ТЭГ в литературе не приводится, однако, экстраполируя рекомендации на основе классических коагулологических тестов, можно принять в качестве целевого диапазона для профилактического действия гепаринов вне присутствия факторов риска интервалы г и к в пределах средняя норма – максимальные значения нормы, для профилактического действия при наличии факторов риска диапазон значений от максимальной границы нормы до 150% его значения, лечебного эффекта – 150 – 200%. Целевые значения в каждом конкретном случае следует определять исходя из особенностей пациентки, клинической ситуации и пр.

Диагностика гепариноподобного синдрома

Повреждение эндотелия при эклампсии и HELLP-синдроме, приводящее к выходу в кровотоки компонентов эндотелиального гликокаликса, в частности гепарана сульфата, в ряде случаев приводит к тяжелому кровотечению. Гепариноид гепаран сульфат обладает активностью против X фактора и, поэтому, не определяется стандартными коагулологическими тестами. Выявить его, соответственно диагностируя гепариноподобный синдром позволяет тест с гепариназой.

Диагноз гепариноподобного синдрома может быть установлен в случае диффузного кровотечения на основании выявления активности гепарина по данным ТЭГ при условии отсутствия факта введения препаратов гепарина и удлинения АЧТВ.

Диагностика постгеморрагической коагулопатии

При всем многообразии известных к настоящему времени участников процесса тромбообразования, единственными структурами, непосредственно формирующим тромб являются фибрин и тромбоциты. При кровотечении они, в первую очередь фибрин и его предшественник фибриноген, расходуются в большей степени, чем «вышестоящие» участники коагуляционного каскада. Так, показано, что критический дефицит факторов свертывания при восполнении только объема кровопотери развивается при потере более 200% ОЦК, в то время как для критического снижения фибриногена достаточно 50%. Следствием «симметричного» восполнения кровопотери (на основе СЗП) в следствие подобных «не симметричных» нарушений является развитие тромбоцитопении и гипофибриногенемии. Клинически это проявляется диффузной кровоточивостью после перенесенной и восполненной массивной кровопотери и носит название «постгеморрагической коагулопатии». Тромбоэластографическим маркером этого явления является снижение показателя МА.

В ряде случаев при подозрении на развитие «постгеморагической коагулопатии» или при изолированном нарушении функции компонентов тромба может потребоваться выделение из показателя МА вклада каждой из составляющих (фибриноген и тромбоциты). Это возможно с помощью **теста на активный фибриноген** (functional fibrinogen). Аналогично тесту с гепариназой в данном тесте параллельно выполняются две пробы: обычная и обработанная ингибитором тромбоцитов – цитохалазином Д. Формирование МА во второй пробе будет осуществляться только за счет фибриногена. Вычитание этого показателя из общей МА дает показатель MAp1, характеризующий функцию тромбоцитов. Вклад фибрина в формирование тромба значимо коррелирует с содержанием фибриногена в плазме, оцененное по методу Клауса. Знание этого показателя позволяет на основе общей МА приблизительно оценить и вклад тромбоцитов.

Мониторинг эффекта средств, повышающих гемостатических потенциал крови.

Как известно показания и оценка эффекта системных гемостатических средств осуществляется исходя из клинических проявлений кровоточивости и лабораторных показателей.

«Фокусными» точками действия гемостатиков на тромбоэластографической кривой являются следующие показатели:

Средство	Точка приложения	Ожидаемая направленность изменений
СЗП	Интервалы r, k Угол, МА	Уменьшение значения Увеличение значения
Концентр тромбоцитов	МА Интервал k	Увеличение значения Нормализация увеличенного
Криопреципитат	МА Угол	Увеличение значения Нормализация сниженного
Концентрат протромбинового комплекса	Интервалы r, k	Уменьшение значения
Активированный VII фактор свертывания	Интервал r	Уменьшение значения
Транексамовая кислота	LY30	Уменьшение значение

Оптимальное время забора проб крови для оценки эффекта препаратов, действующих на систему гемостаза

Препарат	Интервал от момента введения
СЗП, криопреципитат	10-30 мин*
Концентрат тромбоцитов	10-30 мин*
Активированный VII фактор свертывания	15 мин
Концентрат VIII, IX факторов	40-60 мин
Концентрат протромбинового комплекса	60 мин
Нефракционированный гепарин**	10 мин

Нефракционированный гепарин***	5 часов
Низкомолекулярный гепарин, арикстра****	3 ч.

Примечания. * - зависит от темпа инфузии; ** - при болюсном в/в введении; *** - от начала старта внутривенной инфузии; **** - при подкожном введении.

Литература

- Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. М.: Ньюдиамед, 2015
- Прасолов Н.В., Буланов А.Ю., Шулутко Е.М. Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях. Тольяттинский медицинский консилиум. 2015; № 3-4: 39-41.
- Armstrong S, Fernando R, Ashpole K. et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM thromboelastometry. Int J Obstet Anesth. 2011; 20(4): 293-298.
- Chen A., Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications. Clin. Lab. Med. 2009; 29: 391-407.
- Chitlur M. Challenges in laboratory analyses of bleeding disorders. Thromb. Res. 2012; 130(1): 1-6.
- Fluger I., Maderova K., Simek M. et al. Comparison of functional fibrinogen assessment using thromboelastography with the standard von Clauss method. Biomed. Pap. Med. Fac.Univ. Olomouc Czech Repub. 2012; 156: 260-261.
- Harnett M. J. P., Hepner D L., Datta S., Kodali B. S. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography. Anesthesia. 2005; 60: 1068-1072.
- Huissoud C., Carrabin N., Audibert F. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2009; 1098-1102.
- Karrisson O., Sporrøng T., Hillarp A. et al. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy. Anesth. Analg. 2012; 115(4): 890-898.
- Kozek-Langenecker S.A. Perioperative coagulation monitoring. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010; 24: 27-40.
- Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P. et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European society of Anaesthesiology. Eur. J. Anaesthesiol. 2013; 30(6): 270-382.

Macafee B., Campbell J.P., Ashpole K. et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia. *Anesthesia*. 2012; 67: 741-747.

Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesthesia and analgesia*. 1997; 85(1): 94-98.

Solomon C., Sorensen B., Hochleitner G. et al. Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thromboelastography and thrombaelastometry. *Anesth. Analg.* 2012; 114: 721-730.

**ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ В ПРАКТИКЕ АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ
В АКУШЕРСТВЕ**

Клинические рекомендации

Буланов А.Ю., Прасолов Н.В., Яцков К.В.

Необходимость контроля гемостаза в акушерстве

К моменту родов система гемостаза беременных претерпевает значительные изменения как физиологического (повышение активности факторов свертывания, снижением активности физиологических антикоагулянтов, снижением активности системы фибринолиза) так и патологического характера (например, гестационная тромбоцитопения, коагулопатия, связанная с пре-/эклампсией и пр.).

Роды и ранний послеродовой период характеризуются высоким риском кровотечений или тромбозов с развитием вторичных нарушений в системе гемостаза.

Наблюдается стойкая тенденция к увеличению частоты использования антикоагулянтов в период беременности.

Распространённым методом анестезии в акушерской практике является эпидуральная блока, безопасность которой во многом зависит от состояния гемостаза.

Выбор методов контроля гемостаза в акушерской практике.

Изменения гемостаза в период родов и раннем послеродовом периоде характеризуются многообразием, динамичностью проявлений и часто ассоциированы с развитием критических состояний. Использование средств коррекции системы гемостаза, как гемостатической, так и антитромботической направленности при этом требует четкого лабораторного мониторинга.

Оптимальным методом контроля состояния системы гемостаза в этих условиях является тромбоэластография.

Юридические предпосылки

Использование тромбоэластографии в акушерской практике, в первую очередь при проведении интенсивной терапии регламентировано Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15

ноября 2012 г. N 919н и Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

Основы методики тромбоэластографии

В основе ТЭГ лежит оценка системы гемостаза путем изучения вязко-эластических свойств тромба. Рабочий элемент ТЭГ – чашка с образцом крови, соединена с источником круговых возвратно-поступательных движений на небольшой угол. Крышка рабочего элемента фиксирована в датчике движений. Таким образом, источник и датчик движений разделены образцом крови. Пока кровь жидкая – источник и датчик механически изолированы друг от друга. Выпадение нитей фибрина связывает их и по мере роста сгустка и увеличения его плотности увеличивается и степень передачи движений с источника на датчик. Лизис тромба демонстрирует обратную картину. В результате, после компьютерной обработки описание жизненного цикла тромба принимает вид характерной кривой. Кривую описывают порядка 20 показателей, основные из которых интервалы r (от старта теста до появления признаков тромбообразования – достижения амплитуды кривой 2 мм) и k (время начального тромбообразования), угол α (между касательной к кривой, проведенной из ее начала и горизонтальной плоскостью), МА (максимальная амплитуда кривой) и LY30 (процент убывания площади под кривой за 30 мин). Показатели r , k и α отражают динамику свертывания крови, МА характеризует свойства образовавшегося тромба, а LY30 – скорость его лизиса.

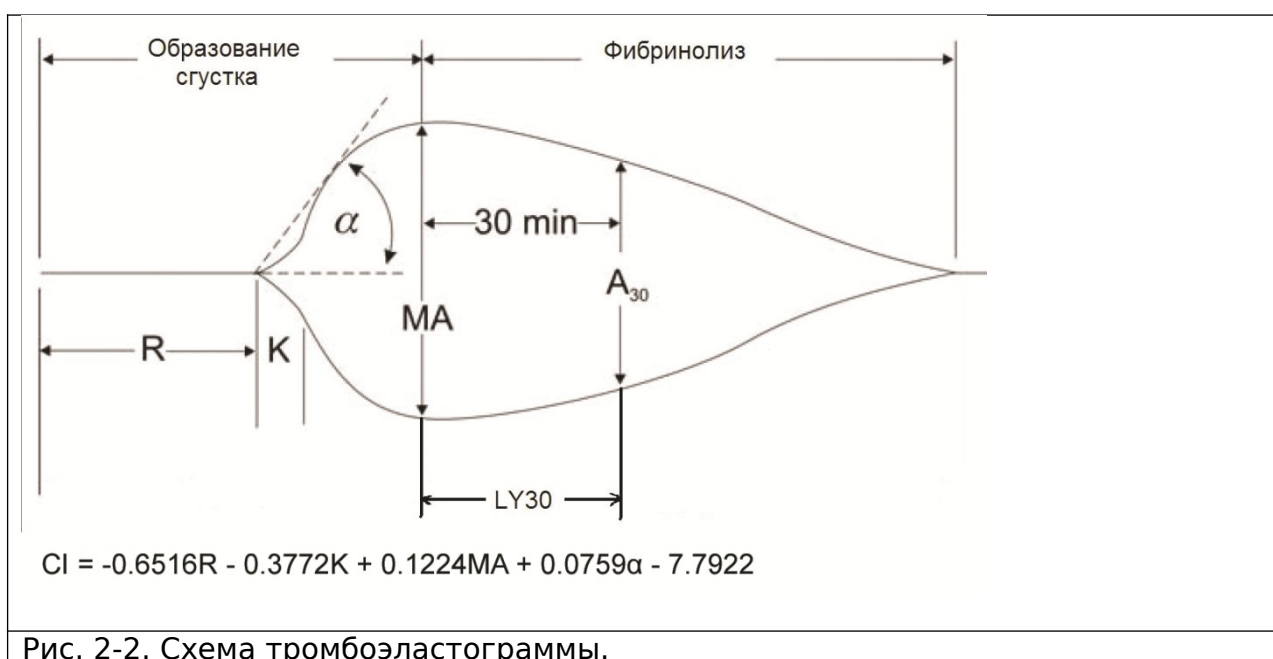


Рис. 2-2. Схема тромбоэластограммы.

Основным ключом к трактовке тромбоэластографической кривой является клеточная модель свертывания крови: фаза инициации четко совпадает с интервалом г, усиления – с интервалом к, а фаза распространения характеризуется углом α . Иными словами данная группа показателей отражает функцию коагуляционного каскада с учетом в рамках к вклада тромбоцитов. Собственные свойства тромба определяются фибрином (зависимым от количества и функциональных свойств предшественника – фибриногена) и тромбоцитами, из которых он построен. Соответственно показатель МА характеризует состояние фибриногена и тромбоцитов. При этом вклад указанных слагаемых не равномерен, и в большей степени (около 80%) принадлежит последним.

Нормальные значения показателей тромбоэластограммы в период беременности

Хорошо известно о физиологической тенденции к гиперкоагуляции в течение беременности. Изменения на ТЭГ также соответствуют данной тенденции. В первую очередь они касаются плотности формирующегося тромба за счет фибриногена. По данным ряда исследований показатели динамики тромбообразования (интервалы г и к тромбоэластограммы) к III триместру беременности, хотя и имеют склонность к укорочению, как правило, не выходят за предел нормальных значений вне беременности. Они занимают более короткую половину нормального интервала референсных значений. Показатель же МА в предродовом периоде может превышать стандартную норму на 15-20%.

Терминология, используемая при работе с тромбоэластографией

Нативная кровь (нативная проба крови, native blood) – проба крови, взятая без использования консервантов.

Цитрат-стабилизированная кровь (цитрат-стабилизированная проба крови, citrated blood) – проба крови, стабилизированная цитратом натрия (0,106 моль/л) в соотношении 1:9.

Нативная тромбоэластограмма (нативный тест, нативная кривая, native-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная без использования стимуляторов.

Модифицированная тромбоэластограмма - тромбоэластограмма, предварительно или в процессе выполнения обработанная реагентом (каолином, тканевым фактором, гепариназой и др.).

Тромбоэластограмма с гепариназой – тромбоэластограмма, выполненная в специальной кювете (обозначена синим цветом), стенки которой обработаны ферментом, инактивирующим гепарин (гепариназой I).

Тромбоэластограмма с каолином (kaolin-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой пробы каолином.

Тромбоэластограмма с тканевым фактором (rapid-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой крови реагентом rapid-TEG (комплекс каолина и тканевого фактора).

Пробы крови для выполнения тромбоэластографии

Для исследования может использоваться нативная или стабилизированная цитратом кровь. При равной достоверности результатов, последний вариант более удобен с практической точки зрения. Использование цитратной крови допускает весьма существенную экспозицию пробы (в пределах 1 часа) до постановки теста. Это позволяет при необходимости транспортировать кровь, повторять исследование в случае ошибок или технических сбоев, ставить дополнительные пробы по мере получения первичных результатов. Требования к забору крови для ТЭГ не отличаются от таковых, предусмотренных для других гемостазиологических исследований.

Использование нативной крови имеет преимущество только в неонатологии с целью уменьшения объема взятой для исследования крови.

Оценка эффекта гепаринов

Основными антитромботическими средствами, применяемыми в период беременности и родов являются гепарины, разделяемые в настоящее время на нефракционированный гепарин, низкомолекулярные и пентасахариды. ТЭГ можно определить как универсальный метод, позволяющий оценить эффект любого представителя гепаринов. Для этой цели используется тест с гепариназой. Суть его заключается в параллельной постановке двух проб: в обычной кювете и в кювете, стенки которой обработаны гепариназой – ферментом, разрушающим гепарин. Последующее наложение и сравнение кривых демонстрирует вклад гепарина в состояние гемостаза пациента, что важно для оценки эффективности антикоагулянтной терапии и значимости гепарина в генезе кровоточивости, если таковая возникла.

Точки приложения гепаринов применительно к клеточной модели свертывания крови это фазы инициации и усиления. Соответственно, для оценки эффекта гепарина по тромбоэластографической кривой основную информацию дадут интервалы r и k .

При проведении антикоагулянтной терапии и профилактики целью является не достижение определенных значений активности антикоагулянта, а перевод гемостатического потенциала крови пациента на определенный уровень, диктуемый клинической ситуацией. Оптимальный источник информации для выполнения данной задачи именно ТЭГ.

Однозначных числовых рекомендаций для целевого эффекта антикоагулянтов по данным ТЭГ в литературе не приводится, однако, экстраполируя рекомендации на основе классических коагулологических тестов, можно принять в качестве целевого диапазона для профилактического действия гепаринов вне присутствия факторов риска интервалы r и k в пределах средняя норма – максимальные значения нормы, для профилактического действия при наличии факторов риска диапазон значений от максимальной границы нормы до 150% его значения, лечебного эффекта – 150 – 200%. Целевые значения в каждом конкретном случае следует определять исходя из особенностей пациентки, клинической ситуации и пр.

Диагностика гепариноподобного синдрома

Повреждение эндотелия при эклампсии и HELLP-синдроме, приводящее к выходу в кровоток компонентов эндотелиального гликокаликса, в частности гепарана сульфата, в ряде случаев приводит к тяжелому кровотечению. Гепариноид гепаран сульфат обладает активностью против X фактора и, поэтому, не определяется стандартными коагулологическими тестами. Выявить его, соответственно диагностируя гепариноподобный синдром позволяет тест с гепариназой.

Диагноз гепариноподобного синдрома может быть установлен в случае диффузного кровотечения на основании выявления активности гепарина по данным ТЭГ при условии отсутствия факта введения препаратов гепарина и удлинения АЧТВ.

Диагностика постгеморрагической коагулопатии

При всем многообразии известных к настоящему времени участников процесса тромбообразования, единственными структурами, непосредственно формирующим тромб являются фибрин и тромбоциты. При кровотечении они, в первую очередь фибрин и его предшественник фибриноген, расходуются в большей степени, чем «вышестоящие» участники коагуляционного каскада. Так, показано, что критический дефицит факторов свертывания при восполнении только объема кровопотери развивается при потере более 200% ОЦК, в то время как для критического снижения фибриногена достаточно 50%. Следствием «симметричного» восполнения кровопотери (на основе СЗП) в следствие

подобных «не симметричных» нарушений является развитие тромбоцитопении и гипофибриногенемии. Клинически это проявляется диффузной кровоточивостью после перенесенной и восполненной массивной кровопотери и носит название «постгеморрагической коагулопатии». Тромбоэластографическим маркером этого явления является снижение показателя МА.

В ряде случаев при подозрении на развитие «постгеморрагической коагулопатии» или при изолированной нарушении функции компонентов тромба может потребоваться выделение из показателя МА вклада каждой из составляющих (фибриноген и тромбоциты). Это возможно с помощью **теста на активный фибриноген** (functional fibrinogen). Аналогично тесту с гепариназой в данном тесте параллельно выполняются две пробы: обычная и обработанная ингибитором тромбоцитов – цитохалазином Д. Формирование МА во второй пробе будет осуществляться только за счет фибриногена. Вычитание этого показателя из общей МА дает показатель MAp1, характеризующий функцию тромбоцитов. Вклад фибрина в формирование тромба значимое коррелирует с содержанием фибриногена в плазме, оцененное по методу Клауса. Знание этого показателя позволяет на основе общей МА приблизительно оценить и вклад тромбоцитов.

Мониторинг эффекта средств, повышающих гемостатических потенциал крови.

Как известно показания и оценка эффекта системных гемостатических средств осуществляется исходя из клинических проявлений кровоточивости и лабораторных показателей.

«Фокусными» точками действия гемостатиков на тромбоэластографической кривой являются следующие показатели:

Средство	Точка приложения	Ожидаемая направленность изменений
СЗП	Интервалы r, k Угол, МА	Уменьшение значения Увеличение значения
Концентр тромбоцитов	МА Интервал k	Увеличение значения Нормализация увеличенного
Криопреципитат	МА Угол	Увеличение значения Нормализация сниженного
Концентрат протромбинового комплекса	Интервалы r, k	Уменьшение значения
Активированный VII фактор свертывания	Интервал r	Уменьшение значения
Транексамовая кислота	LY30	Уменьшение значение

Оптимальное время забора проб крови для оценки эффекта препаратов, действующих на систему гемостаза

Препарат	Интервал от момента введения
СЗП, криопреципитат	10-30 мин*
Концентрат тромбоцитов	10-30 мин*
Активированный VII фактор свертывания	15 мин
Концентрат VIII, IX факторов	40-60 мин
Концентрат протромбинового комплекса	60 мин
Нефракционированный гепарин**	10 мин
Нефракционированный гепарин***	5 часов
Низкомолекулярный гепарин, арикстра****	3 ч.

Примечания. * - зависит от темпа инфузии; ** - при болюсном в/в введении; *** - от начала старта внутривенной инфузии; **** - при подкожном введении.

Литература

- Буланов А.Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ. М.: Ньюдиамед, 2015
- Прасолов Н.В., Буланов А.Ю., Шулутко Е.М. Нарушения гемостаза при акушерских кровотечениях. Тольяттинский медицинский консилиум. 2015; № 3-4: 39-41.
- Armstrong S, Fernando R, Ashpole K. et al. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM thromboelastometry. Int J Obstet Anesth. 2011; 20(4): 293-298.
- Chen A., Teruya J. Global hemostasis testing thromboelastography: old technology, new applications. Clin. Lab. Med. 2009; 29: 391-407.
- Chitlur M. Challenges in laboratory analyses of bleeding disorders. Thromb. Res. 2012; 130(1): 1-6.
- Fluger I., Maderova K., Simek M. et al. Comparison of functional fibrinogen assessment using thromboelastography with the standard von Clauss method. Biomed. Pap. Med. Fac.Univ. Olomouc Czech Repub. 2012; 156: 260-261.
- Harnett M. J. P., Hepner D L., Datta S., Kodali B. S. Effect of amniotic fluid on coagulation and platelet function in pregnancy: an evaluation using thromboelastography. Anesthesia. 2005; 60: 1068-1072.
- Huissoud C., Carrabin N., Audibert F. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2009; 1098-1102.
- Karrisson O., Sporrøng T., Hillarp A. et al. Prospective longitudinal study of thromboelastography and standard hemostatic laboratory tests in healthy women during normal pregnancy. Anesth. Analg. 2012; 115(4): 890-898.

Kozek-Langenecker S.A. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010; 24: 27-40.

Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P. et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30(6): 270-382.

Macafee B., Campbell J.P., Ashpole K. et al. Reference ranges for thromboelastography (TEG) and traditional coagulation tests in term parturients undergoing caesarean section under spinal anaesthesia. *Anesthesia.* 2012; 67: 741-747.

Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesthesia and analgesia.* 1997; 85(1): 94-98.

Solomon C., Sorensen B., Hochleitner G. et al. Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thromboelastography and thrombaelastometry. *Anesth. Analg.* 2012; 114: 721-730.

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Российская общественная организация "Ассоциация акушерских
анестезиологов и реаниматологов"

Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве

Клинические рекомендации. Протокол лечения

Обновление в 2016 г

«Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве» Клинические рекомендации. Протокол лечения.

Утверждены решением Президиума общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов» 15 сентября 2013 года. Обновление 2016 г.

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г. в составе:

Мочанов И.В. (г. Москва), Петрова М.В. (г.Москва), Гридчик И.Е. (г.Москва), Абазова И.С. (Кабардино-Балкарская Республика), Абдулаев Р.Б. (Чеченская Республика), Асланукова А.Н. (Карачаево-Черкесская Республика), Астайкин Ф.Н. (Республика Мордовия), Бабаев Р.М. (Республика Дагестан), Баялиева А. Ж. (Республика Татарстан), Бунятян А. А. (г. Москва), Бугров А. В. (г. Москва), Бухтин А. А. (Волгоградская обл.), Волков А.П. (Псковская обл.), Гельфанд Б. Р. (г. Москва), Гончаревич А. Ю. (Республика Хакасия), Григорьев В.Л. (Чувашская Республика), Грицаи А. И. (Красноярский край), Губкин И. М. (Воронежская обл.), Дадар-оол Д.К. (Республика Тыва), Данилов А. В. (Омская обл.), Демченков В.С. (Брянская обл.), Дударев И.В. (Ростовская обл.), Духин В.А. (Челябинская обл.), Евдокимов Е.А. (г. Москва), Егин А.И. (Еврейская автономная обл.), Жбанников П.С. (Ярославская обл.) Заболотских И.Б. (Краснодарский край), Залесный А.С. (Липецкая обл.) Зильбер А.П. (Республика Карелия), Исправников И.В. (Владимирская обл.), Калачёв С.А. (Нижегородская обл.), Карачевцев М.Д. (Вологодская обл.), Китиашвили И.З. (Астраханская обл.) Козий М.Р. (Белгородская обл.), Кон Е.М. (Пермский край), Костюкович С.А. (Магаданская обл.), Кохно В.Н. (Новосибирская область), Кудряшов К.А., (Республика Марий Эл), Щеголев А.В. (г. Санкт-Петербург), Левит А.Л. (Свердловская область), Макаревич А.Н. (Калининградская обл.), Марков О.В. (Амурская обл.), Мекулов А.Х. (Республика Адыгея), Меренков В.Г. (Курганская обл.), Мизиков В.М. (г.Москва), Митрошина С.Ю. (Пензенская обл.), Мороз В.В. (г. Москва), Музыченко Л.М. (Орловская обл.), Надирадзе З.З. (Иркутская обл.), Назаров А.М. (Оренбургская обл.), Недашковский Э.В. (Архангельская обл.), Неймарк М.И. (Республика Алтай), Никанорова Е.В. (Псковская обл.), Новиков Ю.А. (Ивановская обл.), Овчинников С.Г. (Сахалинская обл.), Овсянников А.Н. (Тамбовская обл.), Осканова М.Ю. (Республика Ингушетия), Онтоев А.Н. (Республика Бурятия), Петрова М.М. (Смоленская обл.), Петров А.С. (Мурманская обл.), Почетный В.М. (ХМАО), Речкалов В.А. (Камчатский край), Савенко Ю.Г. (Ульяновская обл.), Савин О.В. (ЯНАО), Садчиков Д.В. (Саратовская обл.), Семенов Е.Г. (Республика Калмыкия), Ситкин С.И. (Тверская обл.), Скворцов Э.К. (Республика Коми), Скопец А.А. (Краснодарский край), Слепушкин В.Д. (Республика Северная Осетия-Алания), Золотухин К.Н. (Республика Башкортостан), Сливин О.А. (Ленинградская обл), Спасова А.П. (Республика Карелия), Степаненко С.М. (г. Москва), Сумин С.А. (Курская обл), Сухотин С.К. (Хабаровский край), Тачкулиева Д.К. (г. Москва), Тверитнев П.М. (Республика Удмуртия), Тимофеев С.П. (Республика Саха), Толмачев В.С. (Курская обл.), Толченников В.И. (Чукотский АО), Тузиков Ю.А. (Калужская обл.), Фишер В.В. (Ставропольский край), Стадлер В.В. (Самарская обл.), Христофоров А.А. (Новгородская обл.), Шень Н.П. (Тюменская обл.), Шильников В.А. (Забайкальский край), Шписман М.Н. (Томская обл.), Шукевич Л.Е. (Кемеровская обл.), Южанин А.А., Лебединский К.М. (г. Санкт-Петербург)

Утверждены решением Президиума общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов» 15 сентября 2013 года

Состав Президиума Федерации анестезиологов-реаниматологов:

Проф. В. М. Мизиков В.М.(г. Москва), проф. Полушин Ю.С. (г. Санкт-Петербург), проф. Гвак Г.В. (г. Иркутск), проф. Заболотских И.Б. (г. Краснодар), проф. Лебединский К.М. (г. Санкт-Петербург) проф. Яворский А.Г. (г. Москва)

При участии Российской общественной организации "Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов": проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.

Оглавление

1. Методология.....	4
2. Факторы риска массивной кровопотери в акушерстве.....	8
3. Оценка степени тяжести кровопотери в акушерстве.....	12
4. Интенсивная терапия массивной кровопотери в акушерстве (контроль за повреждением).....	13
5. Интенсивная терапия массивной кровопотери в акушерстве (контроль за реанимацией и контроль за гемостазом).....	16
6. Цели лечения массивной кровопотери и геморрагического шока в акушерстве.....	23
7. Методы сбережения крови в акушерстве.....	24

Коды МКБ X, которые относятся к кровопотере в акушерстве: O.00-
O.03, O.07 - 07., O.08 -O.08.1, O20- O20.9, O44- O44.1 O45 - O45.9, O46-

O46.9, O67- O67.9, O69.4, O70, O71-O71.7 , O72 - O72.3, D68.9, R57.1, O75.1

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н

- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ,

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1)

Таблица 1

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того,

чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные

доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Общие положения

ПОЛОЖЕНИЕ 1.

На всех этапах беременности (а иногда и до её наступления) обязательно следует выявлять факторы риска массивной кровопотери, как на амбулаторном, так и стационарном уровне оказания помощи беременным женщинам (табл.3).

Мнемоническое обозначение причин послеродовых кровотечений «4Т»

- «Тонус» — снижение тонуса матки;
- «Ткань» — наличие остатков плаценты в матке;
- «Травма» — разрывы мягких родовых путей и матки;
- «Тромбы» — нарушение гемостаза.

Рекомендуется проводить лечение перипартального кровотечения усилиями мультидисциплинарной бригады. Нарастающий по мощности воздействия протокол лечения должен включать утеротоники, хирургическое вмешательство и прокоагулянты. **1С**

Существенно: осознание риска и раннее предвидение возможности массивного кровотечения. **С**

Высокий риск кровотечения > 10%

- Предлежание плаценты, низкое расположение плаценты
- Подозрение на полное или частичное врастание плаценты
- Гематокрит < 25 или < 30 и другие факторы риска
- Тромбоциты < 100 000
- Активное кровотечение ("больше, чем видно") при поступлении
- Известное нарушение коагуляции
- Подозрение на преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты
- Разрыв матки

Таблица 3

Факторы риска послеродового кровотечения (SOGC, 2000)

Факторы риска послеродового кровотечения		
	Этиологический фактор	Клинические проявления
Тонус –нарушение сократительной способности матки	Перерастяжение матки	Многоводие Многоплодие Крупный плод
	Истощение миометрия	Быстрые роды Длительные роды МногOROЖАВШИЕ
	Функциональная или анатомическая деформация матки	Миома матки Предлежание плаценты Аномалии матки
Ткань - сохранение продуктов плацентации в матке	Сохранение частей плаценты Аномалии плаценты Сохранение добавочной доли	Нарушение целостности плаценты после родов Последствия операций на матке МногOROЖАВШИЕ Аномалии плаценты по данным УЗИ
	Оставшийся сгусток крови	Гипотония/атония матки
Травма – травма родовых путей	Разрывы шейки матки, влагалища и промежности	Стремительные роды Оперативные роды
	Растяжение, размоЗЖЕНИЕ при кесаревом сечении	Неправильное положение Глубокое вставление
	Разрыв матки	Предыдущие операции на матке
	Выворот матки	МногOROЖАВШИЕ
Тромбин – нарушения коагуляции	Существовавшие ранее заболевания: Гемофилия ингибиторная Болезнь Виллебранда	Врожденные коагулопатии Патология печени
	Приобретенные коагулопатии: Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Гестационная тромбоцитопения Тромбоцитопения при преэклампсии ДВС-синдром: преэклампсия, мертвый плод, тяжелые инфекции, отслойка плаценты, эмболия амниотической	Подкожные гематомы Подъем АД Задержка развития плода Лихорадка, лейкоцитоз Дородовое кровотечение Шок

	жидкостью, HELLP-синдром	
	Применение антикоагулянтов	Отсутствие образования сгустка

Факторы риска послеродового кровотечения (RCOG, 2009)

Высокий риск:

- Отслойка плаценты (OR-13,0(7,61-12,9))
- Предлежание плаценты (OR-12,0(7,17-23,0))
- Многоплодная беременность (OR-5,0 (3,0-6,6))
- Преэклампсия/артериальная гипертензия во время беременности (OR-4,0)

Умеренный риск:

- Послеродовое кровотечение в анамнезе (OR-3,0)
- Принадлежность к азиатской расе (OR-2,0 (1,48-2,12))
- Ожирение (ИМТ более 35) – (OR-2,0 (1,24-2,17))
- Анемия (гемоглобин менее 90 г/л) – (OR- 2,0 (1,63-3,15))

Факторы риска, возникающие во время родоразрешения:

- Экстренная операция кесарева сечения (OR-4,0 (3,28-3,95))
- Плановая операция кесарева сечения (OR- 2,0 (2,18-2,80))
- Индуцированные роды (OR- 2,0 (1,67-2,95))
- Оставшиеся части плаценты (OR- 5,0 (3,35-7,87))
- Эпизиотомия (OR- 5,0)
- Длительные роды более 12 ч (OR- 2,0)
- Оперативное влагалищное родоразрешение (OR- 2,0 (1,56-2,07))
- Крупный плод более 4 кг (OR- 2,0 (1,38-2,60))
- Гипертермия в родах (OR- 2,0)
- Возраст первородящей более 40 лет (OR- 1,4 (1,16-1,74))

Факторы риска отслойки плаценты

- Преэклампсия
- Артериальная гипертензия
- Отслойка плаценты в предыдущих родах
- Тромбофилия (Лейденовская мутация, гипергомоцистинемия, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, мутации G20210A протромбина, гипо- и дисфибриногенемия, антифосфолипидный синдром).
- Диабетическая ангиопатия.
- Фиброзные опухоли
- Возраст старше 35 лет
- Хорионамнионит
- Длительный безводный период (более 24 ч)
- Низкий социально-экономический статус
- Употребление наркотиков, курение
- Травма
- Мужской пол плода
- Внезапная декомпрессия (амниоцентез)

Факторы риска предлежания плаценты (placenta previa)

- Плацента praevia в анамнезе (OR 9.7)
- Предыдущие кесарева сечения (RR 2.6) (одно - OR -2.2, два OR - 4.1, три OR - 22.4)
- Преждевременные роды в анамнезе
- Мультипаритет
- Материнский возраст (> 40 лет)
- Многоплодная беременность
- Курение
- Повреждение эндометрия :
 - рубец на матке
 - эндометрит
 - ручное отделение плаценты
 - кюретаж полости матки
 - подслизистая фиброзная опухоль
- Вспомогательные репродуктивные технологии

Предрасполагающие факторы эмболии амниотической жидкостью:

Материнские факторы риска

- Увеличение материнского возраста
- Преэклампсия/эклампсия
- Травма
- Сахарный диабет

Относящиеся к новорожденному факторы риска

- Антенатальная гибель плода
- Дистресс плода
- Макросомия плода

Осложнения беременности

- Плацента praevia
- Отслойка плаценты
- Оперативное родоразрешение
- Амниоцентез
- Мекониальная амниотическая жидкость
- Перерастяжение матки
- Хориоамнионит
- Индуцированные роды

- Разрыв плодных оболочек
- Разрыв матки
- Повреждение шейки матки
- Амниоинфузия кристаллоидов
- Реинфузия крови
- Многоводие
- Многоплодие
- Дискоординированная родовая деятельность

В соответствии с выявленными факторами риска определяется оптимальная схема маршрутизации беременной женщины от первой до третьей группы акушерских стационаров (Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология от «01» ноября 2012 г. № 572н раздел III, пункт 29), определяются показания к дородовой госпитализации и перечень консультаций смежных специалистов (хирург, гематолог, трансфузиолог, анестезиолог-реаниматолог, онколог, невролог, инфекционист и др.). Оптимально, когда все пациентки высокого риска по развитию массивной кровопотери родоразрешаются в плановом порядке. При оказании медицинской помощи пациенткам с высоким риском кровопотери должны быть готовы условия для поэтапного хирургического гемостаза, компоненты крови и в акушерских стационарах III группы возможность немедленного начала аппаратной реинфузии крови.

ПОЛОЖЕНИЕ 2.

На догоспитальном этапе у пациентки с кровотечением основным мероприятием является транспортировка в ближайшее ЛПУ с возможностью оперативного лечения. Обеспечение венозного доступа и проведение инфузионной терапии, введение антифибринолитиков и вазопрессоров, согревание и другие мероприятия не должны удлинять время транспортировки на этап хирургической остановки кровотечения. На догоспитальном этапе при выявлении геморрагического шока нужно

своевременно оповестить стационар, куда пациентка будет транспортирована для подготовки к хирургическому и консервативному лечению.

ПОЛОЖЕНИЕ 3.

При поступлении в приемный покой стационара у пациентки с кровотечением (или подозрением на кровотечение) необходимо максимально быстро провести клиническое, лабораторное и функциональное исследования для оценки тяжести кровопотери (табл. 4) и определить необходимость хирургического лечения. При тяжелом состоянии пациентки – геморрагическом шоке - все исследования проводятся в условиях операционной и одновременно с проводимой интенсивной терапией. Основные принципы оказания медицинской помощи при кровопотере указаны в табл. 5.

Таблица 4

Оценка степени тяжести кровопотери

Показатель	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Потеря крови, мл	<750	750–1500	1500–2000	>2000
Пульс, уд в мин	<100	≥100	>120	>140
Артериальное давление	норма	норма	снижено	снижено
Пульсовое давление, ммHg	норма	снижено	снижено	снижено
Частота дыханий, в мин	14–20	20–30	30–40	>40
Диурез, мл/ч	>30	20–30	5–15	Анурия
Сознание	Легкое беспокойство	Умеренное беспокойство	Беспокойство спутанность	Сонливость

Таблица 5

Величина кровопотери в акушерстве

Определение	Критерии	Тактика
Допустимая	0,5% массы тела	Активное ведение третьего периода родов - Active management of the third stage of

		labour (AMTSL) Антифибринолитики только при высоких факторах риска
Патологическая	При родах более 500 мл При КС более 1000 мл	Инфузионная терапия Компоненты крови только по строгим показаниям (при продолжающемся кровотечении) Антифибринолитики
Критическая	Более 30% ОЦК Более 150 мл/мин Потеря более 50% ОЦК за 3 часа Более 1500-2000 мл	Оперативное лечение Инфузионная терапия Компоненты крови обязательно Факторы свертывания и их концентраты Аппаратная реинфузия крови Антифибринолитики ИВЛ

ПОЛОЖЕНИЕ 4.

Главная задача в лечении кровопотери и геморрагического шока:

остановка кровотечения!

В любой ситуации время между постановкой диагноза и началом хирургической остановки кровотечения должно быть минимизировано и этот принцип очень важно тщательно соблюдать как на догоспитальном, так и госпитальном этапах оказания помощи (уровень доказательности 1А). Оперативное лечение должно быть начато в любых условиях – геморрагического шока, ДВС-синдрома и т.д. и никакие обстоятельства не могут мешать хирургической остановке кровотечения. К оказанию экстренной хирургической помощи и обеспечению консервативного гемостаза должны быть готовы акушерские стационары любой группы (от первой до третьей).

ПОЛОЖЕНИЕ 5.

Интервал «принятие решения-родоразрешение» при продолжающемся антенатальном или интранатальном кровотечении не должен превышать 30 мин., что требует оповещения и участия помимо врача акушера-гинеколога еще анестезиолога-реаниматолога, а в акушерских стационарах III группы -

трансфузиолога и сосудистого хирурга.

Оставаться в пределах "золотого часа". Время – вот приоритетная цель в борьбе с кровотечением, а не объем кровопотери.

ПОЛОЖЕНИЕ 6.

В основе хирургического гемостаза лежит принцип поэтапной, органосохраняющей остановки кровотечения, для чего для врача, оказывающего помощь должен быть доступен набор соответствующих расходных материалов, инструментов и оборудования.

Основными манипуляциями и операциями, позволяющими произвести остановку кровотечения, являются:

- Ушивание повреждений мягких тканей
- Ручное обследование полости матки
- Вакуум-аспирация полости матки
- Управляемая баллонная тампонада матки
- Компрессионные швы на матку
- Перевязка маточных артерий
- Перевязка внутренних подвздошных артерий
- Гистерэктомия.

При невозможности обеспечить принцип поэтапного хирургического гемостаза (в акушерских стационарах I и II группы) максимально быстро должна выполняться гистерэктомия, как эффективный метод остановки кровотечения.

ПОЛОЖЕНИЕ 7.

При геморрагическом шоке тяжелой степени и технических трудностях хирургического гемостаза необходимо использовать **принцип «контроля за повреждением»** («damage control surgery»), который включает в себя следующие этапы: **1 этап**- акушер-гинеколог, хирург: после выполнения лапаротомии кровотечение останавливается любым способом: сдавлением, наложением зажимов, лигатур, тампонадой и даже пережатием аорты. **2 этап** - анестезиолог-реаниматолог: стабилизация основных функций организма,

что происходит существенно быстрее и эффективнее, чем в условиях продолжающегося кровотечения. **3 этап** - после ликвидации шока врач акушер-гинеколог уже в стабильной клинической ситуации обеспечивает необходимый для данного случая хирургический гемостаз.

Применение аппаратной реинфузии крови при операции кесарево сечение снижает объем послеоперационной трансфузии и уменьшает время госпитализации. **(уровень доказательности 2B).**

ПОЛОЖЕНИЕ 8.

Перед медицинской эвакуацией пациенток акушерского профиля в критическом состоянии обязательно проведение УЗИ-контроля органов брюшной полости и состояния фетоплацентарного комплекса для исключения отслойки плаценты и внутрибрюшного кровотечения (разрыв матки). ***Перегоспитализация в другой стационар пациенток с продолжающимся кровотечением (или подозрении на него) противопоказана.***

ПОЛОЖЕНИЕ 9.

Неэффективность каждого из мероприятий по остановке кровотечения является показанием для немедленного перехода к следующему этапу: от консервативных методов к оперативным.

Необходимое оснащение для оказания экстренной помощи при акушерском кровотечении:

- Внутривенные катетеры большого диаметра
- Устройство согревания жидкостей
- Устройство согревания пациентки
- Препараты крови
- Оборудование для быстрой внутривенной инфузии.

ПОЛОЖЕНИЕ 10.

Наряду с хирургическим гемостазом обязательно использование местных кровоостанавливающих средств.

ПОЛОЖЕНИЕ 11.

При проведении интенсивной терапии массивной кровопотери должен соблюдаться принцип «контроля за реанимацией» (Damage control resuscitation):

- Быстрая диагностика массивной кровопотери и коагулопатии (Тромбоэластография).
- До остановки кровотечения: допустимая артериальная гипотония (АДсист не более 90-100 мм рт.ст.).
- Быстрая остановка кровотечения хирургическим путем.
- Предотвращение/лечение гипотермии, ацидоза и гипокальциемии.
- Предотвращение гемодилюции за счет ограничения введения плазмозаменителей. Инфузионная терапия плазмозаменителями с максимальной скоростью проводится для устранения гиповолемии на пике шока в объеме 30-40 мл/кг. Дальнейшая инфузия плазмозаменителей в объеме более 200% от предполагаемого объема кровопотери и отсутствии компонентов крови должна проводиться только при мониторинге параметров гемодинамики (УО, МОК, СИ, ОПСС) поскольку может привести к дилуционной коагулопатии и перегрузке жидкостью. Для регуляции гемодинамики в этих условиях допустимо использовать вазопрессоры (норадреналин, адреналин).
- Избегать гиперволемии кристаллоидами или коллоидами до уровня, превышающего интерстициальное пространство в устойчивом состоянии и за его пределами оптимальной сердечной преднагрузки. **1B**
- Не следует применять центральный венозный катетер для выбора объема инфузионной терапии и оптимизации преднагрузки при тяжелом кровотечении: вместо них следует рассмотреть динамическую оценку ответа на введение жидкости и неинвазивное измерение сердечного выброса. **1B**

- При массивной кровопотере раннее (в первые 2 ч) применение протокола «массивной трансфузии»: эритроциты: плазма : тромбоциты : криопреципитат в соотношении 1:1:1:1 (имеются в виду эффективные лечебные дозы).

- При массивной кровопотере и коагулопатии использование факторов свертывания крови (rFVIIa), фибриногена (криопреципитат) и концентратов факторов свертывания крови (концентрат протромбинового комплекса).

- Использование эритроцитов минимального срока хранения.

- Использование антифибринолитиков (транексамовая кислота).

ПОЛОЖЕНИЕ 12.

Принцип «контроль за коагуляцией» при кровопотере. Консервативный гемостаз при кровопотере и должен включать:

1. При гипотонии матки – утеротоники (окситоцин, мизопростол, карбетоцин, метилэргометрин).

2. Антифибринолитики (транексамовая кислота).

3. Компоненты крови: свежемороженая плазма, криопреципитат, тромбоцитарная масса и факторы (концентраты факторов) свертывания крови.

Компоненты крови используются в соответствии с приказом от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов»

Особенности применения компонентов крови указаны в табл.6.

Таблица 6

Дозы препаратов для обеспечения консервативного гемостаза при острых нарушениях в системе гемостаза

Препарат	Доза	Уровень доказательности рекомендаций
Свежемороженая плазма	15-20 мл/кг массы тела	RCOG - уровень D, ASA – уровень A3 European guideline – уровень C1

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

К преимуществам факторов и концентратов факторов свертывания относятся:

- ***Возможность немедленного введения (опережение эффекта СЗП на 30-40 мин)***
- Для эптакоса альфа активированного – более локальное действие в зоне повреждения
- Иммунологическая и инфекционная безопасность
- Уменьшается количество препаратов заместительной терапии (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса, эритроциты).
- Снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких (TRALI)
- Вводятся физиологические антикоагулянты

Нет никакой доказательной базы в отношении гемостатического эффекта у этамзилата натрия, викасола и хлорида кальция.

ПОЛОЖЕНИЕ 13.

Оценка тяжести ДВС синдрома при кровопотере проводится по шкале Japanese Society of Obstetrics and Gynecology, 2014 (табл.7)

Таблица 7

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

Критерии	Оценка
1. Основные заболевания	
а. Отслойка плаценты	
Напряжение матки, гибель плода	5
Напряжение матки, живой плод	4
Подтверждение диагноза отслойки плаценты по данным УЗИ и КТГ	4
б. Эмболия амниотической жидкостью	
Острое легочное сердце	4
Искусственная вентиляция легких	3
Вспомогательная вентиляция	2
Только ингаляция кислорода	1
в. Связанное с ДВС-синдромом послеродовое кровотечение	
Кровь из матки вытекает с низкой свертываемостью	4
Кровотечение более 2 000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	3
Кровотечение 1000-2000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	1
г. Эклампсия	
Приступ эклампсии	4
д. Тяжелая инфекция	
Лихорадка, сопровождающаяся шоком, бактериемией и наличием в крови эндотоксинов	4
Продолжительная лихорадка или перемежающаяся лихорадка	1
е. Другие основные заболевания	1
2. Клинические симптомы	
а. Острая почечная недостаточность	
Анурия (<5 мл/час)	4
Олигурия (5-20 мл/час)	3
б. Острое нарушение дыхания (исключая эмболию амниотической жидкости)	
Искусственная или вспомогательная ИВЛ	4
Только ингаляция кислорода	1

в. Органная недостаточность	
Сердце (хрипы или пенистая мокрота, и т.д.)	4
Печень (видимая желтуха, и т.д.)	4
Мозг (нарушения сознания, судороги, и т.д.)	4
Пищеварительный тракт (некротический энтерит, и т.д.)	4
Другая тяжелая органная недостаточность	4
г. Геморрагический диатез	
Макроскопическая гематурия и мелена, пурпура, и т.д.	4
д. Симптомы шока	
Частота пульса более 100 в мин	1
Систолическое АД менее 90 мм Нг или снижение на 40% и более	1
Холодный пот	1
Бледность	1
3. Результаты лабораторного исследования	
Продукты деградации фибрина-фибриногена более 10 пг/мл	1
Количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$	1
Фибриноген менее 1,5 г/л	1
Протромбиновое время более 15 с (или более 50% от нормы)	1
Реакция оседания эритроцитов менее 4 мм /15 мин или менее 15 мм/час	1
Время кровотечения более 5 минут	1
Другие компоненты гемостаза	
антитромбин менее 18 мг/дл или снижение до 60%, плазминоген, прекалликреин, другие факторы снижение на 50%	1
Диагноз	
8-12 баллов	Подозреваемый ДВС
Более или равно 13 баллов	Определенный ДВС

При диагностике ДВС-синдрома с клиническим кровотечением – абсолютные показания для проведения заместительной терапии компонентами крови и факторами (концентраатами факторов) свертывания крови.

ПОЛОЖЕНИЕ 14.

Второй главной задачей после остановки кровотечения является восстановление адекватного транспорта кислорода и включает основной

компонент - восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК), а также стабилизацию гемодинамики, поступление кислорода в достаточном количестве и увеличение концентрации переносчика кислорода – гемоглобина. Восстановление ОЦК обеспечивается плазмозаменителями: кристаллоидами (оптимально полиэлектролитными и сбалансированными) (табл. 8), синтетическими (гидроксиэтилированный крахмал и/или модифицированный желатин) (табл. 9) и/или природными (альбумин) коллоидами. При геморрагическом шоке инфузионная терапия в объеме 30-40 мл/кг должна проводиться с максимальной скоростью.

Таблица 8

Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии*

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	-	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	-	298
NaCl 0,9%	154	-	-	-	154	-	308
Рингер,	147	4	6		155	-	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	-	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1.65	1,25	110	ацетат 3.674	291
Плазма-Лит 148	140	5	-	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Примечание: * - При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды

Таблица 9

Характеристика синтетических коллоидов

Показатель	Модифицированный желатин	ГЭК 6%
Молекулярный вес (Mw), Da	45000	130000
Степень замещения (Ds)		0,42/0.4
Осмолярность, мосм/л	320	308/308

КОД, мм рт. ст.	33	36/36
Волемический эффект, %	100	100/100
Время волемического эффекта, ч	3-4	4-6/6
Максимальная доза, мл/кг в сутки	200	50/50
Влияние на коагуляцию	0 +	0 +

Примечание: Препараты гидроксиэтилированного крахмала применяются только на высоте шока и гиповолемии в дозе не более 30 мл/кг. Введение должно быть прекращено после стабилизации гемодинамики. Могут применяться другие препараты ГЭК, зарегистрированные в РФ.

ПОЛОЖЕНИЕ 15.

При объеме кровопотери до 1500 мл и остановленном кровотечении инфузионная терапия проводится в ограничительном режиме и вместе с компонентами крови не должна превышать 200% от объема кровопотери. Стартовый раствор – кристаллоид, а при неэффективности – синтетические коллоиды. Компоненты крови используются только при подтвержденной коагулопатии (фибриноген менее 1,0 г/л, МНО, АПТВ более 1,5 от нормы, тромбоциты менее 50000 в мкл, гипокоагуляция на ТЭГ) и продолжающемся кровотечении.

ПОЛОЖЕНИЕ 16.

При массивной, критической кровопотере более 1500-2000 мл соблюдается **протокол массивной трансфузии**: нужно как можно раньше (впервые 2 ч) начать введение компонентов крови (СЗП, эритроцитарная масса, тромбоциты и криопреципитат в соотношении 1:1:1:1) даже без лабораторного подтверждения, поскольку инфузия только плазмозаменителей в объеме более 30-40 мл/кг при таком объеме кровопотери уже вызывает дилуционную коагулопатию и увеличивает объем кровопотери, частоту ПОН и летальность. В этой ситуации значительно сокращает время для коррекции коагулопатии применение концентратов факторов свертывания крови или отдельных факторов. Стартовый раствор – кристаллоид, а при неэффективности – синтетические

коллоиды. Регуляция параметров гемодинамики при необходимости осуществляется ранним применением вазопрессоров (норадреналин, адреналин) и/или инотропных препаратов (добутамин, левосимендан).

ПОЛОЖЕНИЕ 17.

При продолжающемся кровотечении и артериальной гипотонии не нужно повышать АД сист. более 90-100 мм рт.ст., так как это приведет к усилению кровотечения. Оптимальным является среднее артериальное давление – 65 мм рт.ст.

Следует поддерживать периоперационную нормотермию, поскольку эта мера снижает объем кровопотери и потребность в трансфузии. **1В**

ПОЛОЖЕНИЕ 18.

При остановленном кровотечении гемотрансфузия проводится при уровне гемоглобина менее 70 г/л, но показания определяются индивидуально. Нет показаний для гемотрансфузии при гемоглобине более 100 г/л. Оптимальный вариант: интраоперационная аппаратная реинфузия крови, особенно при высоких факторах риска и плановом родоразрешении. В качестве искусственного переносчика кислорода в критической ситуации может использоваться гемоглобин-ассоциированный переносчик кислорода: гемоглобин глутамер-250 в дозе 250-500 мл.

ПОЛОЖЕНИЕ 19.

Метод выбора при массивной кровопотере и геморрагическом шоке: общая анестезия с ИВЛ (кетамин, фентанил, бензодиазепины).

ПОЛОЖЕНИЕ 20.

После окончания операции продленная ИВЛ показана:

- При нестабильной гемодинамике с тенденцией к артериальной гипотонии (АД сист. меньше 90 мм рт.ст., необходимость введения вазопрессоров) – недостаточным восполнением ОЦК.
- Продолжающемся кровотечении.
- При уровне гемоглобина менее 70 г/л и необходимости продолжения гемотрансфузии.

- Сатурации смешанной венозной крови менее 70%.
- Сохраняющейся коагулопатии (МНО и АПТВ более чем в 1,5 раза больше нормы, фибриноген менее 1,0 г/л, количество тромбоцитов менее 50000 в мкл) и необходимости проведения заместительной терапии.

Продолжительность ИВЛ зависит от темпов достижения критериев положительного эффекта при массивной кровопотере и геморрагическом шоке.

ПОЛОЖЕНИЕ 21.

При эффективной остановке кровотечения и интенсивной терапии критерии положительного эффекта при массивной кровопотере и геморрагическом шоке достигаются в течение 3-4 ч:

- Отсутствует геморрагический синдром любой локализации, характера и интенсивности.
- АД сист. более 90 мм рт.ст. без применения вазопрессоров.
- Уровень гемоглобина более 70 г/л.
- Отсутствуют клинические и лабораторные признаки коагулопатии.
- Темп диуреза более 0,5 мл/кг/ч.
- Сатурация смешанной венозной крови более 70%.
- Восстанавливается сознание и адекватное спонтанное дыхание.

Если цели лечения кровопотери не достигаются в ближайшие 3-4 ч, сохраняется или вновь нарастает артериальная гипотония, анемия, олигурия то в первую очередь необходимо исключить продолжающееся кровотечение: повторный осмотр, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза.

ПОЛОЖЕНИЕ 22.

В акушерской практике должны использоваться методы сбережения крови:

- Аутогемотрансфузия, аутоплазмотрансфузия
- Острая нормоволемическая гемодилюция
- Использование регионарной анестезии

- Местные гемостатические средства (тахокомб)
- Аппаратная интраоперационная реинфузия крови
- Препараты железа
- Эритропоэтин
- Антифибринолитики
- Факторы (фактор VII, фактор Виллебранда) и концентраты факторов свертывания (концентрат протромбинового комплекса)

ПОЛОЖЕНИЕ 23.

В постгеморрагическом периоде обязательно проведение следующих мероприятий:

- Клинический контроль кровотечения (артериальная гипотония, бледность, олигурия, нарушения микроциркуляции, дренажи и места вколов).
- Лабораторный контроль (гемоглобин, тромбоциты, фибриноген, МНО, АПТВ, тромбоэластография, транспорт кислорода).
- При остановленном кровотечении компоненты крови применяются только по абсолютным показаниям при лабораторном и клиническом подтверждении коагулопатии (чаще есть потребность в эритроцитах)
- С учетом нарушений гемодинамики и трансфузии компонентов крови после массивной кровопотери абсолютно показана фармакологическая тромбопрофилактика (низкомолекулярные гепарины в первые 12 ч при уверенности в хирургическом и консервативном гемостазе) и нефармакологическая тромбопрофилактика (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся компрессия нижних конечностей).

Рекомендованная литература

1. A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage An Essential Clinical Reference for Effective Management 2nd Ed. /Edit.: S. Arulkumaran, M. Karoshi, L. G. Keith, A.B. Lalondé, Ch. B-Lynch-The Global Library of Women's Medicine-Sapiens Publishin-2012-654 p.
2. A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage An Essential Clinical Reference for Effective Management 2nd Ed. /Edit.: S. Arulkumaran, M. Karoshi, L. G. Keith, A.B. Lalondé, Ch. B-Lynch-The Global Library of Women's Medicine-Sapiens Publishin-2012-654 p.
3. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-

- Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage.
4. Ahonen J. The role of recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012 Jun;25(3):309-14.
 5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2006 Oct;108(4):1039-47.
 6. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology.* 2015 Feb;122(2): 241-75.
 7. Baptista González HA, Vidal González VM; Mexican College of Obstetrics and Gynecology Specialists. [Clinical practice guidelines. Transfusional support and treatment in women with obstetric haemorrhage]. *Ginecol Obstet Mex.* 2009 Apr;77(4):S87-128
 8. Chelmow D. Postpartum haemorrhage: prevention. *Clin Evid (Online).* 2008 Dec 15;2008. pii: 1410.
 9. Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2015 Jan;70 Suppl 1:78-86, e27-8.
 10. *Critical Care Obstetrics*, 5th ed. Ed. Belfort G.Saade, M.Foley, J.Phelan and G.Dildy-Blackwell Publishing Ltd/-2010-750 p.
 11. de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv.* 2012 Jul;67(7):426-35.
 12. *Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy* / ed. Hanna Cohen, Patrik O'Brien. Springer-2012-252 p.
 13. Dutta TK, Verma SP. Rational Use of Recombinant Factor VIIa in Clinical Practice. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014 Jun;30(2):85-90.
 14. Engelbrecht S, Wood EM, Cole-Sinclair MF. Clinical transfusion practice update: haemovigilance, complications, patient blood management and national standards. *Med J Aust.* 2013 Sep 16;199(6):397-401
 15. Ferrer P, Roberts I, Sydenham E, Blackhall K, Shakur H. Anti-fibrinolytic agents in postpartum haemorrhage: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009 Jul

- 15;9:29.
16. FIGO / ICM Global Initiative to Prevent Post-Partum Hemorrhage. International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) and the International Confederation of Midwives (ICM), 2004
 17. Fuller AJ, Bucklin B Blood component therapy in obstetrics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007 Sep;34(3):443-58, xi.
 18. Girard T, Mörtl M, Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: the postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014 Jun;27(3):267-74.
 19. Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A, Carbonne B, Lévy G; Postpartum haemorrhage: recommendations for clinical practice by the CNGOF (December 2004)]Groupe de Travail des RPC sur l'HPP. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005 Apr;33(4):268-74. Epub 2005 Apr 7.
 20. Hackethal A, Tcharchian G, Ionesi-Pasacica J, Muenstedt K, Tinneberg HR, Oehmke F. Uterine surgery in postpartum hemorrhage. *Minerva Ginecol.* 2009 Jun;61(3):201-13.
 21. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Apr;29(2):125-30.
 22. Hemostasis and thrombosis : basic principles and clinical practice. — 6th ed. / ed. V.J. Marder [et al.].- Lippincott Williams & Wilkins-2013-1566 p.
 23. Higgins S. Obstetric haemorrhage. //Emerg Med (Fremantle).2003Jun; 5(3): 227-231.
 24. High risk pregnancy. Management options/edition D.K. James, P.J. Steer et al.4th-ed.- Mosby Elsevier Inc.- 2011-1475 p.
 25. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Lawrie TA. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 15;7:CD008982.
 26. International Federation Of Gynecology And Obstetrics. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Dec;119(3):215-6.
 27. International Federation of Obstetrics and Gynaecology; International Confederation of Midwives. International joint policy statement. FIGO/ICM global initiative to prevent post-partum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004 Dec;26(12):1100-2, 1108-11
 28. Jadon A, Bagai R. Blood transfusion practices in obstetric anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2014 Sep;58 (5):629-36.
 29. Kacmar RM, Mhyre JM, Scavone BM, Fuller AJ, Toledo P. The use of postpartum hemorrhage protocols in United States academic obstetric anesthesia units. *Anesth Analg.*

- 2014 Oct;119(4):906-10.
30. Knight M, Callaghan W. M, Berg C., Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9: 55.
 31. Lalonde A; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 May;117(2):108-18.
 32. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, et al. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Oct;31(10):980-93.
 33. Lockwood CJ. Pregnancy-associated changes in the hemostatic system. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Dec;49(4):836-43.
 34. McDonnell NJ, Kennedy D, Long LJ, Gallagher-Swann MC, Paech MJ. The development and implementation of an obstetric cell salvage service. *Anaesth Intensive Care*. 2010 May;38(3):492-9.
 35. Mercier FJ, Van de Velde M. Major obstetric hemorrhage. *Anesthesiol Clin*. 2008 Mar;26(1):53-66, vi.
 36. Montufar-Rueda C, Rodriguez L, Jarquin JD, Barboza A, Bustillo MC, Marin F, Ortiz G, Estrada F. Severe postpartum hemorrhage from uterine atony: a multicentric study. *J Pregnancy*. 2013;2013:525914.
 37. National Clinical Guideline Centre (UK). *Blood Transfusion*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Nov.
 38. Nebout S, Merbai N, Faitot V, Keita H. [Management of major postpartum hemorrhage.]. *Presse Med*. 2013 Dec 26. pii: S0755-4982(13)00855-5.
 39. Nigam A, Prakash A, Saxena P. Blood transfusion in obstetrics. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2013 Oct-Dec;11(44):355-9.
 40. *Obstetric Intensive Care Manual*, /ed. M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite- 3rd ed.- McGraw-Hill Comp.-2011-350 p.
 41. *Obstetrics : normal and problem pregnancies / ed. S.G. Gabbe et al.—6th ed.- Saunders Elsevier-2012 -1292 p.*
 42. Padmanabhan A, Schwartz J, Spitalnik SL. Transfusion therapy in postpartum hemorrhage. *Semin Perinatol*. 2009 Apr;33(2):124-7.
 43. Park EH, Sachs BP. Postpartum hemorrhage and other problems of the third stage. In: James DR, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, eds. *High Risk Pregnancy: Management*

- Options. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2000:1231–1246.
44. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Mar;12(4):503-16.
 45. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald SJ. WITHDRAWN: Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8; (3):CD000007.
 46. Preventing Postpartum Hemorrhage: Managing the Third Stage of Labor American Academy of Family Physicians, 2006, 2007
 47. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage A Guideline Development Project initiated by the Scottish Executive Committee of the RCOG, funded by the Clinical Resource and Audit Group of the SODoH and working to the methodology of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2000
 48. Prick BW, Steegers EA, Jansen AJ, Hop WC, Essink-Bot ML, Peters NC, Uylde Groot CA, Papatsonis DN, Akerboom BM, Metz GC, Bremer HA, van Loon AJ, Stigter RH, van der Post JA, van Alphen M, Porath M, Rijnders RJ, Spaanderman ME, Schippers DH, Bloemenkamp KW, Boers KE, Scheepers HC, Roumen FJ, Kwee A, Schuitemaker NW, Mol BW, van Rhenen DJ, Duvekot JJ. Well being of obstetric patients on minimal blood transfusions (WOMB trial). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010 Dec 16;10:83. doi: 10.1186/1471-2393-10-83.
 49. Queenan`s Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach, 6th Ed./edit. J.T. Queenan, C.Y. Spong, Ch.J. Lockwood-Wiley-2012-488 p.
 50. RCOG Green-top Guideline No. 47. Blood transfusion in obstetrics, 2007
 51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 47 Blood Transfusion in Obstetrics- May 2015
 52. Saving women`s lives: evidence-based recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage Bulletin of the World Health Organization Bull World Health Organ vol.85 no.4 Genebra Apr. 2007
 53. Sekhavat L, Tabatabaai A, Dalili M, Farajkhoda T, Tafti AD. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Jan;22(1):72-5.
 54. Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, Deruelle P, Dreyfus M, Perrotin F, Goffinet F, Deneux-Tharaux C. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2015 Jan 8.
 55. Shah M, Wright JD. Surgical intervention in the management of postpartum hemorrhage.

- Semin Perinatol. 2009 Apr;33(2):109-15.
56. Shields LE, Wiesner S, Fulton J, Pelletreau B. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Jul 12. pii: S0002-9378(14)00694-2.
 57. Shnider and Levinson's anesthesia for obstetrics.—5th ed. / editor, M. Suresh [et al.]/ Lippincott Williams & Wilkins-2013-861 p.
 58. Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM. Transfusion guidelines: when to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:638-44.
 59. Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 May;121(2):186-9.
 60. Textbook of critical care- 6th-ed./J-L. Vincent [et al.]-Elsevier Saunders.- 2011-1475 p
 61. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev.* 2009 Jul;23(4):167-76
 62. Transfusion Guidelines For Blood Components. Recommendations of the Medical Advisory Committee of the American Red Cross Blood Services - New England Region - 2003
 63. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;8:CD000494.
 64. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2012.
 65. Wise A, Clark V. Strategies to manage major obstetric haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Jun;21(3):281-7.

4. Интенсивная терапия и анестезия при кровопотере в акушерстве

Клинические рекомендации. Протоколы лечения

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г.

Утверждены решением Президиума Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 15 сентября 2013 г.

*При участии Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов:
проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.*

Коды МКБ X, которые относятся к кровопотере в акушерстве: O.00–O.03, O.07 – O.07., O.08 – O.08.1, O20 – O20.9, O44 – O44.1, O45 – O45.9, O46 – O46.9, O67 – O67.9, O69.4, O70, O71 – O71.7, O72 – O72.3, D68.9, R57.1, O75.1

Общие положения

ПОЛОЖЕНИЕ 1

На всех этапах беременности (а иногда и до её наступления) обязательно следует выявлять факторы риска массивной кровопотери, как на амбулаторном, так и стационарном уровне оказания помощи беременным женщинам (табл.3).

Мнемоническое обозначение причин послеродовых кровотечений «4Т»

«Тонус» — снижение тонуса матки;

«Ткань» — наличие остатков плаценты в матке;

«Травма» — разрывы мягких родовых путей и матки;

«Тромбы» — нарушение гемостаза.

Таблица 3

Факторы риска послеродового кровотечения (SOGC, 2000)

Факторы риска послеродового кровотечения		
	Этиологический фактор	Клинические проявления
Тонус — нарушение сократительной способности матки	Перерастяжение матки	Многоводие Многплодие Крупный плод
	Истощение миометрия	Быстрые роды Длительные роды Многорожавшие
	Функциональная или анатомическая деформация матки	Миома матки Предлежание плаценты Аномалии матки
Ткань – сохранение продуктов плацентации в матке	Сохранение частей последа Аномалии плаценты Сохранение добавочной доли	Нарушение целостности плаценты после родов Последствия операций на матке Многорожавшие Аномалии плаценты по данным УЗИ
	Оставшийся сгусток крови	Гипотония/атония матки
Травма – травма родовых путей	Стремительные роды Оперативные роды	Разрывы шейки матки, влагалища и промежности
	Неправильное положение Глубокое вставление	Растяжение, разможнение при кесаревом сечении
	Предыдущие операции на матке	Разрыв матки
	Многорожавшие	Выворот матки
Тромбин –	Существовавшие ранее	Врожденные коагулопатии

нарушения коагуляции	заболевания: Гемофилия ингибиторная Болезнь Виллебранда	Патология печени
	Приобретенные коагулопатии: Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура Гестационная тромбоцитопения Тромбоцитопения при преэклампсии ДВС-синдром: преэклампсия, мертвый плод, тяжелые инфекции, отслойка плаценты, эмболия амниотической жидкостью, HELLP-синдром	Подкожные гематомы Подъем АД Задержка развития плода Лихорадка, лейкоцитоз Дородовое кровотечение Шок
	Применение антикоагулянтов	Отсутствие образования сгустка

Факторы риска послеродового кровотечения (RCOG, 2009)

Высокий риск:

- Отслойка плаценты (OR-13,0(7,61-12,9))
- Предлежание плаценты (OR-12,0(7,17-23,0))
- Многоплодная беременность (OR-5,0 (3,0-6,6))
- Преэклампсия/артериальная гипертензия во время беременности (OR-4,0)

Умеренный риск:

- Послеродовое кровотечение в анамнезе (OR-3,0)
- Принадлежность к азиатской расе (OR-2,0 (1,48-2,12))
- Ожирение (ИМТ более 35) – (OR-2,0 (1,24-2,17))
- Анемия (гемоглобин менее 90 г/л) – (OR- 2,0 (1,63-3,15))

Факторы риска, возникающие во время родоразрешения:

- Экстренная операция кесарева сечения (OR-4,0 (3,28-3,95)).
- Плановая операция кесарева сечения (OR-2,0 (2,18-2,80)).
- Индуцированные роды (OR-2,0 (1,67-2,95)).
- Оставшиеся части плаценты (OR-5,0 (3,35-7,87)).
- Эпизиотомия (OR-5,0).
- Длительные роды более 12 ч (OR-2,0).
- Оперативное влагалищное родоразрешение (OR-2,0 (1,56-2,07)).
- Крупный плод более 4 кг (OR-2,0 (1,38-2,60)).
- Гипертермия в родах (OR-2,0).
- Возраст первородящей более 40 лет (OR-1,4 (1,16-1,74)).

Факторы риска отслойки плаценты

- Преэклампсия.
- Артериальная гипертензия.
- Отслойка плаценты в предыдущих родах.
- Тромбофилия (Лейденовская мутация, гипергомоцистинемию, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, мутации G20210A протромбина, гипо- и дисфибриногенемия, антифосфолипидный синдром).
- Диабетическая ангиопатия.
- Фиброзные опухоли.
- Возраст старше 35 лет.
- Хориоамнионит.
- Длительный безводный период (более 24 ч).
- Низкий социально-экономический статус.
- Употребление наркотиков, курение.
- Травма.
- Мужской пол плода.
- Внезапная декомпрессия (амниоцентез).

Факторы риска предлежания плаценты (placenta previa)

- Плацента praevia в анамнезе (OR-9,7)
- Предыдущие кесарева сечения (RR 2,6) (одно – OR-2,2, два OR-4,1, три OR-22,4).
- Преждевременные роды в анамнезе.
- Мультипаритет.
- Материнский возраст (> 40 лет).
- Многоплодная беременность.
- Курение.
- Повреждение эндометрия:
 - рубец на матке;
 - эндометрит;
 - ручное отделение плаценты;
 - кюретаж полости матки;
 - подслизистая фиброзная опухоль;
- Вспомогательные репродуктивные технологии.

Предрасполагающие факторы эмболии амниотической жидкостью:

Материнские факторы риска

- Увеличение материнского возраста
- Преэклампсия/эклампсия
- Травма
- Сахарный диабет

Относящиеся к новорожденному факторы риска

- Антенатальная гибель плода
- Дистресс плода
- Макросомия плода

Осложнения беременности

- Плацента previa
- Отслойка плаценты
- Оперативное родоразрешение
- Амниоцентез
- Мекониальная амниотическая жидкость
- Перерастяжение матки
- Хорионамнионит
- Индуцированные роды
- Разрыв плодных оболочек
- Разрыв матки
- Повреждение шейки матки
- Амниоинфузия кристаллоидов
- Реинфузия крови
- Многоводие
- Многоплодие
- Дискоординированная родовая деятельность

В соответствии с выявленными факторами риска определяется оптимальная схема маршрутизации беременной женщины от первой до третьей группы акушерских стационаров (Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология от «01» ноября 2012 г. № 572н раздел III, пункт 29), определяются показания к дородовой госпитализации и перечень консультаций смежных специалистов (хирург, гематолог, трансфузиолог, анестезиолог-реаниматолог, онколог, невролог, инфекционист и др.). Оптимально, когда все пациентки высокого риска по развитию массивной кровопотери родоразрешаются в плановом порядке. При оказании медицинской помощи пациенткам с высоким риском кровопотери должны быть готовы

условия для поэтапного хирургического гемостаза, компоненты крови и в акушерских стационарах III группы возможность немедленного начала аппаратной реинфузии крови.

ПОЛОЖЕНИЕ 2

На догоспитальном этапе у пациентки с кровотечением основным мероприятием является транспортировка в ближайшее ЛПУ с возможностью оперативного лечения. Обеспечение венозного доступа и проведение инфузионной терапии, введение антифибринолитиков и вазопрессоров, согревание и другие мероприятия не должны удлинять время транспортировки на этап хирургической остановки кровотечения. На догоспитальном этапе при выявлении геморрагического шока нужно своевременно оповестить стационар, куда пациентка будет транспортирована для подготовки к хирургическому и консервативному лечению.

ПОЛОЖЕНИЕ 3

При поступлении в приемный покой стационара у пациентки с кровотечением (или подозрением на кровотечение) необходимо максимально быстро провести клиническое, лабораторное и функциональное исследования для оценки тяжести кровопотери (табл. 4) и определить необходимость хирургического лечения. При тяжелом состоянии пациентки – геморрагическом шоке – все исследования проводятся в условиях операционной и одновременно с проводимой интенсивной терапией. Основные принципы оказания медицинской помощи при кровопотере указаны в табл. 5.

Таблица 4
Оценка степени тяжести кровопотери

Показатель	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Потеря крови, мл	<750	750–1500	1500–2000	>2000
Пульс, уд в мин	<100	≥100	>120	>140
Артериальное давление	норма	норма	снижено	снижено
Пульсовое давление, мм рт.ст.	норма	снижено	снижено	снижено
Частота дыханий, в мин	14–20	20–30	30–40	>40
Диурез, мл/ч	>30	20–30	5–15	Анурия
Сознание	Легкое беспокойство	Умеренное беспокойство	Беспокойство спутанность	Сонливость

Таблица 5
Величина кровопотери в акушерстве

Определение	Критерии	Тактика
Допустимая	0,5% массы тела	Антифибринолитики только при высоких факторах риска
Патологическая	При родах более 500 мл При КС более 1000 мл	Инфузионная терапия Утеротоники Компоненты крови только по строгим показаниям (при продолжающемся кровотечении) Антифибринолитики
Критическая	Более 30% ОЦК Более 150 мл/мин Потеря более 50% ОЦК за 3 часа Более 1500-2000 мл	Оперативное лечение Утеротоники Инфузионная терапия Компоненты крови обязательно Факторы свертывания и их концентраты Аппаратная реинфузия крови Антифибринолитики ИВЛ

ПОЛОЖЕНИЕ 4

Главная задача в лечении кровопотери и геморрагического шока: остановка кровотечения!

В любой ситуации время между постановкой диагноза и началом хирургической остановки кровотечения должно быть минимизировано и этот принцип очень важно тщательно соблюдать как на догоспитальном, так и госпитальном этапах оказания помощи (уровень доказательности 1А). Оперативное лечение должно быть начато в любых условиях – геморрагического шока, ДВС-синдрома и т.д. и никакие обстоятельства не могут мешать хирургической остановке кровотечения. К оказанию экстренной хирургической помощи и обеспечению консервативного гемостаза должны быть готовы акушерские стационары любой группы (от первой до третьей).

ПОЛОЖЕНИЕ 5

Интервал «принятие решения – родоразрешение» при продолжающемся антенатальном или интранатальном кровотечении не должен превышать 30 мин., что требует оповещения и участия помимо врача акушера-гинеколога еще анестезиолога-реаниматолога, а в акушерских стационарах III группы – трансфузиолога и сосудистого хирурга.

ПОЛОЖЕНИЕ 6

В основе хирургического гемостаза лежит принцип поэтапной, органосохраняющей остановки кровотечения, для чего для врача, оказывающего помощь должен быть доступен набор соответствующих расходных материалов, инструментов и оборудования.

Основными манипуляциями и операциями, позволяющими произвести остановку кровотечения являются:

- Ушивание повреждений мягких тканей.
- Ручное обследование полости матки.
- Управляемая баллонная тампонада матки.
- Компрессионные швы на матку.
- Перевязка маточных артерий.
- Перевязка внутренних подвздошных артерий.
- Гистерэктомия.

При невозможности обеспечить принцип поэтапного хирургического гемостаза (в акушерских стационарах I и II группы) максимально быстро должна выполняться гистерэктомия, как эффективный метод остановки кровотечения.

ПОЛОЖЕНИЕ 7

При геморрагическом шоке тяжелой степени и технических трудностях хирургического гемостаза необходимо использовать **принцип «контроля за повреждением»** («damage control surgery»), который включает в себя следующие этапы: **1 этап** – акушер-гинеколог, хирург: после выполнения лапаротомии кровотечение останавливается любым способом: сдавлением, наложением зажимов, лигатур, тампонадой и даже пережатием аорты. **2 этап** анестезиолог-реаниматолог: стабилизация основных функций организма, что происходит существенно быстрее и эффективнее, чем в условиях продолжающегося кровотечения. **3 этап** – после ликвидации шока врач акушер-гинеколог уже в стабильной клинической ситуации обеспечивает необходимый для данного случая хирургический гемостаз.

ПОЛОЖЕНИЕ 8

Перед транспортировкой пациенток акушерского профиля в критическом состоянии обязательно проведение УЗИ-контроля органов брюшной полости и состояния фетоплацентарного комплекса для исключения отслойки плаценты и внутрибрюшного кровотечения (разрыв матки). ***Перегоспитализация в другой стационар пациенток с продолжающимся кровотечением (или подозрении на него) противопоказана.***

ПОЛОЖЕНИЕ 9

Неэффективность каждого из мероприятий по остановке кровотечения является показанием для немедленного перехода к следующему этапу: от консервативных методов к оперативным.

ПОЛОЖЕНИЕ 10

Наряду с хирургическим гемостазом обязательно использование местных кровоостанавливающих средств.

ПОЛОЖЕНИЕ 11

При проведении интенсивной терапии массивной кровопотери должен соблюдаться принцип «контроля за реанимацией» (Damage control resuscitation):

- Быстрая диагностика массивной кровопотери и коагулопатии (Тромбоэластография).
- До остановки кровотечения: допустимая артериальная гипотония (АД сист не более 90–100 мм рт.ст.).
- Быстрая остановка кровотечения хирургическим путем.
- Предотвращение/лечение гипотермии, ацидоза и гипокальциемии.
- Предотвращение гемодилюции за счет ограничения введения плазмозаменителей. Инфузионная терапия плазмозаменителями с максимальной скоростью проводится для устранения гиповолемии на пике шока в объеме 30–40 мл/кг. Дальнейшая инфузия плазмозаменителей в объеме более 200% от предполагаемого объема кровопотери и отсутствии компонентов крови должна проводиться только при мониторинге параметров гемодинамики (УО, МОК, СИ, ОПСС) поскольку может привести к дилуционной коагулопатии и перегрузке жидкостью. Для регуляции гемодинамики в этих условиях допустимо использовать вазопрессоры (норадреналин, адреналин, допамин).
- Применение интраоперационной аппаратной реинфузии крови (см. соответствующие клинические рекомендации).
- При массивной кровопотере раннее (в первые 2 ч) применение протокола «массивной трансфузии»: эритроциты : плазма : тромбоциты : криопреципитат в соотношении 1:1:1:1 (имеются в виду эффективные дозы).
- При массивной кровопотере и коагулопатии использование факторов свертывания крови (rFVIIa), фибриногена (в виде инфузии криопреципитата) и концентратов факторов свертывания крови (концентрат протромбинового комплекса).
- Использование эритроцитов минимального срока хранения.
- Использование антифибринолитиков (транексамовая кислота).

ПОЛОЖЕНИЕ 12

Принцип «контроль за коагуляцией» при кровопотере. Консервативный гемостаз при кровопотере и должен включать:

1. При гипотонии матки – утеротоники (окситоцин, мизопропрост, карбетоцин, метилэргометрин).
2. Антифибринолитики (транексамовая кислота).
3. Компоненты крови: свежезамороженная плазма, криопреципитат, тромбоцитарная масса и факторы (концентраты факторов) свертывания крови.

Компоненты крови используются в соответствии с приказом от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов»

Особенности применения компонентов крови указаны в табл.6.

Таблица 6

Некоторые особенности применения компонентов и факторов свертывания крови при острой кровопотере представлены ниже:

Компонент крови	Особенности применения при кровопотере в акушерстве
Эритроциты	Кровопотеря > 30% ОЦК (более 1500 мл) Уровень Hb<70 г/л Сатурация смешанной венозной крови менее 65% При Hb< 90 г/л и планируемой операции с массивной кровопотерей
Тромбоциты	На фоне кровотечения уровень тромбоцитов необходимо поддерживать более 50 тыс. в мкл. При предстоящей операции или инвазивной процедуре поддерживать уровень тромбоцитов более 50 тыс. в мкл. При отсутствии кровотечения вопрос о трансфузии тромбоцитов решается индивидуально. Противопоказанием для трансфузии тромбоцитов является тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гепарин-индуцированная тромбоцитопения, поскольку это вызывает прогрессирование иммунного конфликта. Относительными противопоказаниями могут служить иммунная тромбоцитопения и посттрансфузионная тромбоцитопения, поскольку выживание перелитых тромбоцитов в этих условиях весьма сомнительно. Доза: 1 доза тромбомассы на 10 кг м.т. или 1-2 дозы тромбоконцентрата

<p>Свежезамороженная плазма</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Кровопотеря свыше 30% ОЦК. – Продолжающееся кровотечение более 1000 мл – Восстановление уровня факторов свертывания при терапии варфарином. – Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – При невозможности определения соответствующих тестов коагулограммы показанием для трансфузии СЗП является наличие диффузной кровоточивости (во время операции). <p>СЗП применяют только при сочетании коагулопатии (МНО и АЧТВ увеличено более чем в 1,5 раза от нормы) и геморрагического синдрома или массивной кровопотери.</p> <p><i>Обратите внимание:</i> Профилактическое применение СЗП при отсутствии кровотечения бесполезно!</p> <p>При известной коагулопатии и соответствующих изменениях коагулограммы СЗП вводится не ранее, чем за 2 ч до проведения инвазивной манипуляции или операции.</p> <p>Доза 15-20 мл/кг</p>
<p>Криопреципитат</p>	<p>Гемофилия А, болезнь Виллебранда</p> <p>При снижении концентрации фибриногена менее 1,0 г/л.</p> <p>Доза: 1 доза криопреципитата на 10 кг м/т.</p>
<p>Концентраты факторов свертывания крови</p>	
<p>Концентрат факторов протромбинового комплекса (КПК) Факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (Протромбиновый комплекс)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Острые кровотечения и хирургическая профилактика при врожденном дефиците одного или нескольких факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X) 2. Приобретенный дефицит факторов протромбинового комплекса: кровотечения при приеме оральных антикоагулянтов, тяжелой патологии печени, дефиците витамина К <p>Доза: при остром кровотечении 50 МЕ/кг, при отсутствии эффекта в течении 20 минут ввести повторно в той же дозе</p> <p>Позволяет значительно опередить коррекцию коагулопатии по сравнению с СЗП (на 30-40 мин), но если СЗП уже использовалась, то введение КПК малоэффективно.</p>
<p>Отдельные факторы свертывания крови</p>	
<p>Фактор VII Рекомбинантный активированный фактор VII</p>	<p>Используется как эффективный стимулятор процесса свертывания крови</p> <p>Доза: 90-110 мкг/кг, каждые 2-3 ч при необходимости</p> <p>Дополнительные показания к применению препарата rFVIIa</p> <p>Профилактика хирургического кровотечения у больных со сниженной активностью или дефицитом факторов свертывания крови, особенно со специфичными ингибиторами к плазменным факторам и приобретенной болезнью Виллебранда</p> <p>Лечение кровотечений при неэффективности других мер:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Хронические заболевания печени. – Тромбоцитопатии. – Тромбоцитопения, рефрактерная к тромбоцитарной массе. <p>Геморрагические осложнения при травме или хирургии у больных без исходного системного ухудшения гемостаза</p> <p>Геморрагические осложнения при применении гирудина,</p>

	<p>данапароида, фондапарина и ингибиторов гликопротеидов IIb/IIIa Геморрагический инсульт Кровотечения в акушерстве.</p>
<p>Фактор свертывания крови VIII + Фактор Виллебранда</p>	<p>В акушерстве применяется при болезни Виллебранда В/в, после растворения прилагаемым растворителем; полученный раствор содержит 90 МЕ фактора свертывания крови VIII и 80 МЕ фактора Виллебранда в 1 мл. Болезнь Виллебранда: доза и продолжительность заместительной терапии зависит от клинического состояния пациента, типа и тяжести кровотечения, уровня ФVIII:С и ФВ:РК. Соотношение между ФVIII:С и ФВ:РК 1:1, в среднем 1 МЕ/кг. ФVIII:С и ФВ:РК повышают плазменный уровень на 1,5–2% от нормальной активности соответствующего белка. Обычная доза препарата 20–50 МЕ/кг, что повышает уровень ФVIII:С и ФВ:РК до 30–100%. Начальная доза может быть повышена до 50–80 МЕ/кг, особенно у пациентов с болезнью Виллебранда 3 типа, с желудочно-кишечными кровотечениями. Для профилактики кровотечения необходимо начинать введение препарата за 30 мин до начала хирургического вмешательства. В случае планового хирургического вмешательства препарат вводят за 12–24 ч и за 1 час до начала хирургического вмешательства, при этом ожидаемая концентрация ФВ:РК 60 МЕ/дл и более (60% и более) и ФVIII:С 50 МЕ/дл и более (50% и более). Доза вводится каждые 12–24 ч. Продолжительное лечение может вызвать избыточное повышение уровня ФVIII:С. После 24–48 ч лечения, во избежание избыточного повышения уровня ФVIII:С необходимо уменьшить дозу, или увеличить интервал между введениями.</p>

К преимуществам факторов и концентратов факторов свертывания относятся:

- **Возможность немедленного введения (опережение эффекта СЗП на 30-40 мин).**
- Для эптакон альфа активированного – более локальное действие в зоне повреждения.
- Иммунологическая и инфекционная безопасность.
- Уменьшается количество препаратов заместительной терапии (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса, эритроциты).
- Снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких (TRALI).
- Вводятся физиологические антикоагулянты.

Нет никакой доказательной базы в отношении гемостатического эффекта у этамзилата натрия, викасола и хлорида кальция.

ПОЛОЖЕНИЕ 13

Оценка тяжести ДВС синдрома при кровопотере проводится по общепринятой шкале International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001 (табл.7).

Таблица 7

Шкала диагностики явного (с кровотечением) ДВС-синдрома

Есть ли у пациента заболевание, соответствующее ДВС-синдрому?

Если да, то переходим к шкале:

Показатель	Баллы	
Количество тромбоцитов	более $100 \cdot 10^9$	0
	$50-100 \cdot 10^9$	1
	менее $50 \cdot 10^9$	2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина	Нет увеличения	0
	Умеренное увеличение	2
	Значительное увеличение	3
Увеличение протромбинового времени	Менее чем на 3 с	0
	От 3 до 6 с	1
	Более чем на 6 с	2
Фибриноген	Более 1 г/л	0
	Менее 1 г/л	1
Сумма баллов более 5 – явный ДВС-синдром		

При сумме баллов более 5 – абсолютные показания для проведения заместительной терапии компонентами крови и факторами (концентраатами факторов) свертывания крови.

ПОЛОЖЕНИЕ 14

Второй главной задачей после остановки кровотечения является восстановление адекватного транспорта кислорода и включает основной компонент – восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК), а также стабилизацию гемодинамики, поступление кислорода в достаточном количестве и увеличение концентрации переносчика кислорода – гемоглобина. Восстановление ОЦК обеспечивается плазмозаменителями: кристаллоидами (оптимально полиэлектролитными и сбалансированными) (табл. 8), синтетическими (гидроксиэтилкрахмал и/или модифицированный желатин) (табл. 9) и/или природными (альбумин) коллоидами. При геморрагическом шоке инфузионная терапия в объеме 30-40 мл/кг должна проводиться с максимальной скоростью.

Таблица 8
Характеристика некоторых кристаллоидных растворов
для инфузионной терапии*

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	–	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	–	298
NaCl 0,9%	154	–	–	–	154	–	308
Рингер,	147	4	6		155	–	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	–	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1.65	1,25	110	ацетат 3.674	291
Плазма-Лит 148	140	5	–	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Примечание: * – При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды

Таблица 9
Характеристика синтетических коллоидов

Показатель	Модифицированный желатин	ГЭК 6%
Молекулярный вес (Mw), Da	45000	130000
Степень замещения (Ds)		0,42/0.4
Осмолярность, мосм/л	320	308/308
КОД, мм рт. ст.	33	36/36
Волемический эффект, %	100	100/100
Время волемического эффекта, ч	3–4	4–6/6
Максимальная доза, мл/кг в сутки	200	50/50
Влияние на коагуляцию	0 +	0 +

Примечание: Препараты гидроксиптилкрахмала применяются только на высоте шока и гиповолемии в дозе не более 30 мл/кг. Введение должно быть прекращено после стабилизации гемодинамики. Могут применяться другие препараты ГЭК, зарегистрированные в РФ.

При объеме кровопотери до 1500 мл и остановленном кровотечении инфузионная терапия проводится в ограничительном режиме и вместе с компонентами крови не должна превышать 200% от объема кровопотери. Стартовый раствор – кристаллоид, а при неэффективности – синтетические коллоиды. Компоненты крови используются только при подтвержденной коагулопатии (фибриноген менее 1,0 г/л, МНО, АЧТВ более 1,5 от нормы, тромбоциты менее 50000 в мкл, гипокоагуляция на ТЭГ) и продолжающемся кровотечении.

ПОЛОЖЕНИЕ 16

При массивной, критической кровопотере более 1500-2000 мл соблюдается **протокол массивной трансфузии**: нужно как можно раньше (впервые 2 ч) начать введение компонентов крови (СЗП, эритроцитарная масса, тромбоциты и криопреципитат в соотношении 1:1:1:1) даже без лабораторного подтверждения, поскольку инфузия только плазмозаменителей в объеме более 30-40 мл/кг при таком объеме кровопотери уже вызывает дилуционную коагулопатию и увеличивает объем кровопотери, частоту ПОН и летальность. В этой ситуации значительно сокращает время для коррекции коагулопатии применение концентратов факторов свертывания крови или отдельных факторов. Стартовый раствор – кристаллоид, а при неэффективности – синтетические коллоиды. Регуляция параметров гемодинамики при необходимости осуществляется ранним применением вазопрессоров (норадреналин, адреналин, допамин) и/или инотропных препаратов (добутамин, левосимендан).

ПОЛОЖЕНИЕ 17

При продолжающемся кровотечении и артериальной гипотонии не нужно повышать АД сист. более 90–100 мм рт.ст., так как это приведет к усилению кровотечения.

ПОЛОЖЕНИЕ 18

При остановленном кровотечении гемотрансфузия проводится при уровне гемоглобина менее 70 г/л, но показания определяются индивидуально. Нет показаний для гемотрансфузии при гемоглобине более 100 г/л. Оптимальный вариант: интраоперационная аппаратная реинфузия крови, особенно при высоких факторах риска и плановом родоразрешении. В качестве искусственного переносчика кислорода в критической ситуации может использоваться гемоглобин-ассоциированный переносчик кислорода: гемоглобин глутамер-250 в дозе 250–500 мл.

ПОЛОЖЕНИЕ 19

Метод выбора при массивной кровопотере и геморрагическом шоке: общая анестезия с ИВЛ (кетамин, фентанил, бензодиазепины).

ПОЛОЖЕНИЕ 20

После окончания операции продленная ИВЛ показана:

- При нестабильной гемодинамике с тенденцией к артериальной гипотонии (Адсист. меньше 90 мм рт.ст., необходимость введения вазопрессоров) – недостаточным восполнением ОЦК.
- Продолжающемся кровотечении.
- При уровне гемоглобина менее 70 г/л и необходимости продолжения гемотрансфузии.
- Сатурации смешанной венозной крови менее 70%.
- Сохраняющейся коагулопатии (МНО и АЧТВ более чем в 1,5 раза больше нормы, фибриноген менее 1,0 г/л, количество тромбоцитов менее 50000 в мкл) и необходимости проведения заместительной терапии.

Продолжительность ИВЛ зависит от темпов достижения критериев положительного эффекта при массивной кровопотере и геморрагическом шоке.

ПОЛОЖЕНИЕ 21

При эффективной остановке кровотечения и интенсивной терапии критерии положительного эффекта при массивной кровопотере и геморрагическом шоке достигаются в течение 3–4 ч:

- Отсутствует геморрагический синдром любой локализации, характера и интенсивности.
- Адсист. более 90 мм рт.ст. без применения вазопрессоров.
- Уровень гемоглобина более 70 г/л.
- Отсутствуют клинические и лабораторные признаки коагулопатии.
- Темп диуреза более 0,5 мл/кг/ч.
- Сатурация смешанной венозной крови более 70%.
- Восстанавливается сознание и адекватное спонтанное дыхание.

Если цели лечения кровопотери не достигаются в ближайшие 3–4 ч, сохраняется или вновь нарастает артериальная гипотония, анемия, олигурия то в первую очередь необходимо исключить продолжающееся кровотечение: повторный осмотр, УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза.

ПОЛОЖЕНИЕ 22

В акушерской практике должны использоваться методы сбережения крови:

- Аутогемотрансфузия, аутоплазмотрансфузия.
- Острая нормоволемическая гемодилюция.
- Использование регионарной анестезии.
- Местные гемостатические средства.
- Аппаратная интраоперационная реинфузия крови.
- Препараты железа.
- Эритропоэтин.
- Антифибринолитики.
- Факторы (фактор VII, фактор Виллебранда) и концентраты факторов свертывания (концентрат протромбинового комплекса).
- Гемоглобин-ассоциированный переносчик кислорода: гемоглобин глутамер-250.

ПОЛОЖЕНИЕ 23

В постгеморрагическом периоде обязательно проведение следующих мероприятий:

- Клинический контроль кровотечения (артериальная гипотония, бледность, олигурия, нарушения микроциркуляции, дренажи и места вколов).
- Лабораторный контроль (гемоглобин, тромбоциты, фибриноген, МНО, АЧТВ, тромбоэластография, транспорт кислорода).
- При остановленном кровотечении компоненты крови применяются только по абсолютным показаниям при лабораторном и клиническом подтверждении коагулопатии (чаще есть потребность в эритроцитах)
- С учетом нарушений гемодинамики и трансфузии компонентов крови после массивной кровопотери абсолютно показана фармакологическая тромбопрофилактика (низкомолекулярные гепарины в первые 12 ч при уверенности в хирургическом и консервативном гемостазе) и нефармакологическая тромбопрофилактика (эластическая компрессия нижних конечностей, перемежающаяся компрессия нижних конечностей).