



Ведь должен кто-то бдиль, когда другие спят!

(В.Шекспир)

Ноябрь
1999

Неофициальный печатный орган киевской секции Ассоциации Анестезиологов Украины

АНЕСТЕЗИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Obstetric Anesthesia. Chapter 31 in: P.G.Barash, B.F.Cullen, R.K.Stoelting: Handbook of Clinical Anesthesia. 2nd ed. J.B.Lippincott Company, 1993, pp. 374-387

При беременности почти все системы органов претерпевают изменения, имеющие важное значение для анестезиолога (табл. 1)

I. Физиологические изменения при беременности.

A. Повышение альвеолярной вентиляции и снижение функциональной остаточной емкости обуславливают повышение потребления и элиминации ингаляционных анестетиков

B. Сниженная функциональная остаточная емкость и повышенная скорость метаболизма предрасполагают роженицу к артериальной гипоксемии при апноэ, сопровождающем интубацию трахеи.

B. Усиление кровенаполнения слизистой дыхательных путей может предрасполагать к кровотечению при введении носоглоточного воздуховода, назогастрального зонда, интубационной трубки.

II. Воздействие на плод лекарственных препаратов, используемых при анестезии в акушерстве

Большинство средств, используемых при анестезии (опиоиды, местные анестетики, ингаляционные анестетики) легко проникают через плаценту

A. Проникновение через плаценту зависит от ряда факторов (табл. 2)

B. Плод и новорожденный. Несколько характеристик кровообращения плода задерживают достижение равновесного состояния между артериальной и венозной кровью плода, что задерживает угнетающее действие анестетиков (табл. 3)

Таблица 2. Факторы, определяющие прохождение лекарственных препаратов через плаценту
Физические и химические характеристики лекарственного препарата

- Молекулярная масса (<500)
- Жирорастворимость
- Неионизированные или ионизированные
- Концентрационный градиент
- Введенная доза
- Момент внутривенного введения относительно сокращения матки
- Применение вазоконстрикторов
- Гемодинамические факторы.
- Аортокавальное сдавление
- Гипотензия вследствие региональной блокады

Таблица 1. Физиологические изменения при беременности
Гематологические изменения

- Повышение объема плазмы (40-50%)
- Повышение общего объема крови (25-40%)
- Анемия разведения (гематокрит 35%)
- Изменения сердечно-сосудистой системы
- Повышение сердечного выброса (30-50%)
- Сдавление аорты и нижней полой вены (синдром гипотензии в положении лежа на спине отмечается приблизительно у 10% рожениц)

Изменения внешнего дыхания

- Повышение альвеолярной вентиляции (70%)
- Снижение функциональной остаточной емкости (20%)
- Отечность дыхательных путей
- Снижение p_aCO_2 (30%)
- Изменения со стороны органов желудочно-кишечного тракта
- Замедленное опорожнение желудка

- Снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера (изжога)

Нарушение реакций на лекарственные препараты

- Снижение потребности в ингаляционных анестетиках (МАК)
- Снижение потребности в местных анестетиках

Таблица 3. Характеристики кровообращения плода, замедляющие достижение равновесных концентраций лекарственных препаратов

- Печень плода - первый орган, перфузируемый кровью пуповинной вены
- Разведение крови пуповинной вены венозной кровью плода, притекающей от желудочно-кишечного тракта, головы, конечностей (этот феномен объясняет, почему тиопентал в дозе 4 мг/кг, введенный матери, не приводит к существенной депрессии плода)

Заседание Киевского отделения ААУ

от 18.11.99

Аудитория хирургического корпуса Центральной городской клинической больницы
(ул. Шелковичная, 39/1), 17.00

«Акушерство глазами анестезиолога»

Повестка дня:

Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия при кесаревом сечении

(Доцент Ф.С.Ващук, В.В.Ярош, А.А.Шевченко)

Кровопотеря в акушерстве: взгляд анестезиолога на нестарую проблему
(Профессор А.И.Трещинский, доцент М.В.Бондарь)

Представление медицинской продукции компании Maersk Medical

Этот выпуск бюллетеня «НЕ СПИ!» напечатан благодаря спонсорской помощи представительств фирм «Фрезениус-Каб», «Гамбро», «Фармация и Анджон» в Украине.

Убедительно просим всех желающих активно участвовать в издании бюллетеня «НЕ СПИ!»

Киев, 02222, а/я 152, Д.В.Гуляеву

(044) 530 54 89
gulyayev@mail.kar.net

III. Анестезия при родах и влагалищном родоразрешении. Боль в первой стадии родов обусловлена сокращениями матки (T10-L1), а во второй фазе родов - растяжением промежности (S2-4). Анальгезия облегчает боль и тревожность и уменьшает секрецию катехоламинов в организме матери.

A. Психопрофилактика. Роженицы, прошедшие курс обучения о физиологии деторождения, обычно в меньшей степени нуждаются в лекарственных средствах

B. Системное введение лекарственных средств. Необходимо тщательно выбирать время и способ введения, чтобы избежать угнетения плода и матери.

1. Опии.

а. Меперидин в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание новорожденного. Меперидин при внутривенном или внутримышечном введении (пик анальгетического действия наступает соответственно через 5-10 и 40-50 минут) быстро проникает через плаценту

б. Фентанил в дозе 1 мкг/кг внутривенно обеспечивает быстрое обезболивание (наложение щипцов), не вызывая существенного угнетения новорожденного

в. Налоксон в дозе 10 мкг/кг может быть введен новорожденному для устранения чрезмерного угнетающего действия опиоидов

2. Транквилизаторы. Прометазин обеспечивает седацию и не усиливает угнетение новорожденного при сочетании с меперидином

3. Кетамин обеспечивает адекватную анальгезию (0,2-0,4 мкг/кг внутривенно), и не вызывает депрессию новорожденного

B. Региональная анестезия при правильном ее применении не влияет на ход родов (способность матери к потугам) и не вызывает угнетения матери и плода.

1. Спинальная анестезия. Вследствие вызываемого ею глубокого двигательного паралича применение спинальной анестезии ограничивается периодом родоразрешения (лидокаин 5% в дозе 30-50 мг, введенный пациентке при положении сидя). Для снижения частоты головной боли после пункции, рекомендуется использовать спинальную иглу 25-26 калибра.

2. Эпидуральная анестезия. Сегментарная эпидуральная анестезия через установленный в поясничном отделе эпидуральный катетер обеспечивает обезболивание во время родов (T10-L1), и может быть продлена для обезболивания родоразрешения (S2-4)

а. Эта форма анестезии обычно не оказывает влияния на первую стадию родов, если ее осуществляют при наличии активной родовой деятельности (открытие шейки на 5-6 см у первородящих, или на 3-4 см у рожавших) и при избегании аортокавального сдавления.

б. Введение тест-дозы лидокаина 45 мг в сочетании с адреналином в дозе 15 мкг (или изопроterenолом в дозе 5 мкг) позволяет выявить случайное субарахноидальное или внутрисосудистое введение. Убедившись в отсутствии реакции на введение тест-дозы, адекватная анальгезия первой стадии обычно удается достичь дополнительным введением 5 мл раствора местного анестетика (1% лидокаин, 0,25% бупивакаин, 2% 2-хлорпрокаин). При необходимости введение можно повторить в этой же дозе, или вслед за первоначальной дозой продолжать постоянную эпидуральную инфузию более разведенного раствора местного анестетика (0,33% лидокаин 10-15 мл/час, 0,125% бупивакаин 8-12 мл/час). Управляемая пациенткой эпидуральная анальгезия может быть альтернативой меридическому введению или постоянной инфузии. Добавление фентанила (1 мкг/мл) к бупивакаину может снизить потребность в местном анестетике.

в. Для обезболивания второй стадии родов можно расширить зону анальгезии, чтобы она захватывала сакральные сегменты, введя дополнительно 5-10 мл раствора первоначально использовавшегося местного анестетика при положении роженицы полулежа. Анестезия может продлить вторую стадию родов

3. Наиболее частое осложнение спинальной и эпидуральной анестезии - гипотензия у роженицы (систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт.ст., или снижение его более чем на 20% от исходного уровня). В большинстве случаев развития гипотензии можно избежать, осуществив предварительную гидратацию (внутривенное введение 500-1000 мл сбалансированного солевого раствора, необходимо избегать введения глюкозо-содержащих растворов, за исключением

случаев гипогликемии у матери) и правильно уложив женщину (со смещением матки влево в целях предотвращения аортокавального сдавления). Если артериальное давление не нормализуется в течение 1-2 минут, необходимо внутривенное введение эфедрина по 5-10 мг.

Г. Ингаляционная анальгезия повышает переносимость вызванной сокращениями матки боли и может быть применена в сочетании с блокадой срамного нерва (S2-4).

IV. Анестезия при кесаревом сечении

Выбор анестезии зависит от неотложности вмешательства и состояния плода.

A. Региональная анестезия. Достоинствами являются снижение риска аспирации, удовлетворение желания матери оставаться в состоянии бодрствования, избегание введения угнетающих препаратов. Время, необходимое для индукции региональной анестезии, делает этот метод менее пригодным для неотложного кесарева сечения. Например, продолжительность от введения до возможности родоразрешения составляет 15-20 минут при спинальной анестезии, и 30-40 минут при эпидуральной анестезии.

1. Спинальная анестезия. Несмотря на уровень анестезии T4, больной может потребоваться дополнительное введение анальгетика (фентанил 25 мкг внутривенно), особенно при выведенной матке (табл. 4).

Таблица 4: Спинальная анестезия при кесаревом сечении

	Лидокаин* (5%)	Тетракаин* (1%)	Бупивакаин* (0,75%)
Рост (см)			
150-160	50	7	8
160-182	70	8	10
>182	75	9	12
Начало действия (мин)	1-3	3-5	2-4
Длительность (мин)	45-75	120-180	120-180

* Доза в миллиграммах

а. Улучшение периоперационной анальгезии может быть достигнуто добавлением фентанила (6,25 мкг) или морфина без консервантов (0,1 мг) к раствору местного анестетика

б. Для улучшения оксигенации плода необходимо подавать кислород через лицевую маску.

2. Люмбальная эпидуральная анестезия. По сравнению со спинальной анестезией, для достижения адекватной степени блокады чувствительности при эпидуральной анестезии необходимо больше времени и препарата, но при этом ниже риск головной боли, и уровень анестезии может быть «отрегулирован» путем титрования объема местного анестетика, введенного через катетер.

а. Адекватная анестезия обычно достигается введением 15-25 мл раствора местного анестетика с адреналином 1:200'000, вводимого дробно (табл. 5)

Таблица 5. Эпидуральная анестезия при кесаревом сечении

- 2-хлорпрокаин 3%
- Бупивакаин 0,5%
- Лидокаин 2%

б. Добавление морфина (3-5 мг) к раствору местного анестетика обеспечивает послеоперационную анальгезию.

B. Общая анестезия. Преимуществами являются скорость и надежность, что делает местную анестезию методом выбора при неотложном кесаревом сечении и при ожидании большого объема кровопотери (предлежание плаценты). Ситуации, в которых релаксация матки облегчает родоразрешение (многоплодная беременность, ягодичное предлежание), обычно ведутся в условиях общей анестезии (табл. 6).

1. Состояние новорожденного после кесарева сечения в условиях общей анестезии сравнимо с таковым после использования региональных методов. В определении исхода плода время от

Таблица 6. Общая анестезия при кесаревом сечении

- Премедикация не содержащим частиц (гомогенным) антацидным препаратом в дозе 15-30 мл в пределах 30 минут до индукции
- Укладка больной со смещением матки влево
- Преоксигенация
- Прекураризация (недеполяризующим релаксантом)
- Тиопентал 4 мг/кг (или кетамин 0,5 мг/кг), + сукцинилхолин 1-1,5 мг/кг, при осуществлении надавливания на перстневидный хрящ - прием Селлика (если анестезия выполняется женщине в родах, - выполнить инъекцию в начале схватки)
- Разрез кожи - после подтверждения правильности положения интубационной трубки
- Поддержание до родоразрешения ингаляцией закиси азота (50%) и 0,5 МАК ингаляционного анестетика
- Избегать чрезмерной гипервентиляции легких
- После родоразрешения - добавить к инфузии окситоцин и углубить анестезию (опиоиды?)
- Экстубировать трахею после пробуждения пациентки

разреза до извлечения плода (<180 секунд) - более важный фактор, чем метод анестезии

2. Обычный объем кровопотери при кесаревом сечении составляет 750-1000 мл, и трансфузия крови редко бывает необходимой.
3. При неожиданном затруднении с интубацией трахеи может быть более безопасным оставление матери в состоянии бодрствования и использование альтернативных методов (интубация трахеи с применением волоконнооптического ларингоскопа в состоянии бодрствования, региональная анестезия), а не продолжение безуспешных и травматичных попыток интубировать трахею

V. Ведение рожениц при высоком риске

- А. Преэклампсия и эклампсия. Преэклампсия характеризуется гипертензией, протеинурией и отеками, которые могут прогрессировать до олигурии, застойной сердечной недостаточности и судорог (эклампсия). В тяжелых случаях (АД>160/110 мм рт.ст., протеинурия >5 г/сутки, олигурия, замедление внутриутробного роста) поражаются все системы органов из-за распространенного вазоспазма.

1. Общее ведение (табл. 7)

Таблица 7. Факторы, которые необходимо принимать во внимание при ведении беременных с преэклампсией или эклампсией

- Предотвращение или купирование судорог (сульфат магния потенцирует действие миорелаксантов)
- Восполнение внутрисосудистого объема (центральное венозное давление или давление заклинивания легочных капилляров 5-10 мм рт.ст., диурез 0,5-1,0 мл/кг/час)
- Нормализация артериального давления (гидралазин, нитропруссид)
- Коррекция нарушений свертываемости

2. Анестезиологическое ведение

- а. У пациенток с восполненным объемом, уложенных со смещением матки влево, выполнение эпидуральной анестезии (при условии нормальной свертываемости крови) обычно не вызывает непереносимого снижения артериального давления и приводит к значительному улучшению плацентарной перфузии
- б. Спинальная анестезия может вызвать серьезные нарушения сердечно-сосудистой динамики вследствие выраженной блокады симпатической нервной системы
- в. Общая анестезия показана при острых неотложных состояниях, но при ее проведении необходимо помнить о возможных неблагоприятных реакциях АД на индукцию анестезии и интубацию трахеи, и о взаимодействии ионов магния с мышечными релаксантами
- г. Для лечения гипотензии применяются сниженные дозы эфедрина, поскольку у пациенток с преэклампсией и эклампсией отмечается повышенная чувствительность к вазопрессорам

Б. Дородовое кровотечение

1. Предлежание плаценты (безболезненное кровотечение яркой кровью после седьмого месяца беременности) - наиболее частая причина дородового кровотечения
2. Отслойка плаценты раньше проявляется гипотонией матки, болезненностью при надавливании, и истечением из влагалища темной крови.

3. Исходя из высокого риска кровотечения и нарушений свертываемости, применяется общая анестезия (обычно с индукцией кетамин в дозе 0,75 мг/кг внутривенно).

В. Заболевания сердца. Декомпенсация и смерть чаще всего наступают в момент максимального гемодинамического стресса. Например, в родах возрастает сердечный выброс, с наибольшим увеличением немедленно после «рождения» плаценты. Эти изменения сердечного выброса «притупляются» региональной анестезией.

Г. Преждевременные роды определены как роды до 37 недели. При рождении в срок ребенка, масса которого ниже нормальной более чем на 2 стандартных отклонения, говорят о «низкой массе для данного срока гестации». Недоношенные и маловесные дети составляют 8-10% новорожденных, и около 80% всех случаев ранней неонатальной смертности.

1. У недоношенных детей возможно развитие ряда проблем (табл. 8)

Таблица 8. Проблемы в связи с недоношенностью

- Респираторный дистресс синдром (введение глюкокортикостероидов матери за 24-48 часов улучшает зрелость легких плода)
- Внутрочерепные кровоизлияния
- Гипогликемия
- Гипокальциемия
- Гипербилирубинемия

2. Агонисты β_2 -рецепторов (ритодрин, тербуталин), используемые для угнетения родовой активности, могут взаимодействовать с анестетиками или вызывать нежелательные изменения до индукции анестезии (табл. 9).

Таблица 9. Побочные эффекты β_2 -агонистов, вводимых с целью остановки преждевременных родов

- Гипокалиемия (аритмии сердца)
- Гипотензия (усугубляемая региональной анестезией)
- Тахикардия (избегать введения атропина, панкурониума)
- Отек легких (необходима осторожность при проведении прегидратации)

а. Отсрочивание анестезии, по крайней мере, на 3 часа после прекращения токолизиса, дает возможность прекращению β -миметических эффектов и устраняет необходимость в возмещении калия.

б. Недоношенные дети более чувствительны к угнетающему действию средств для анестезии. Независимо от выбора методов и препаратов, важнейшей целью является предотвращение асфиксии и травмы плода.

VI. Мониторинг плода и матери.

Важным дополнением к рутинному мониторингу артериального давления и ЭКГ у матери является пульсоксиметрия.

А. Биофизический мониторинг. Ультразвуковая кардиография и измерения активности матки токодинамометром обеспечивает неинвазивный мониторинг благополучия плода (табл. 10, рис. 1)

Таблица 10. Биофизический мониторинг плода

- Исходная частота сердечных сокращений (в норме 120-160 в минуту)
- Вариабельность ритма (отражает вариабельность тонуса вегетативной нервной системы, исчезает при дистрессе плода, введении опиоидов, местных анестетиков)
- Снижение частоты сердечных сокращений плода

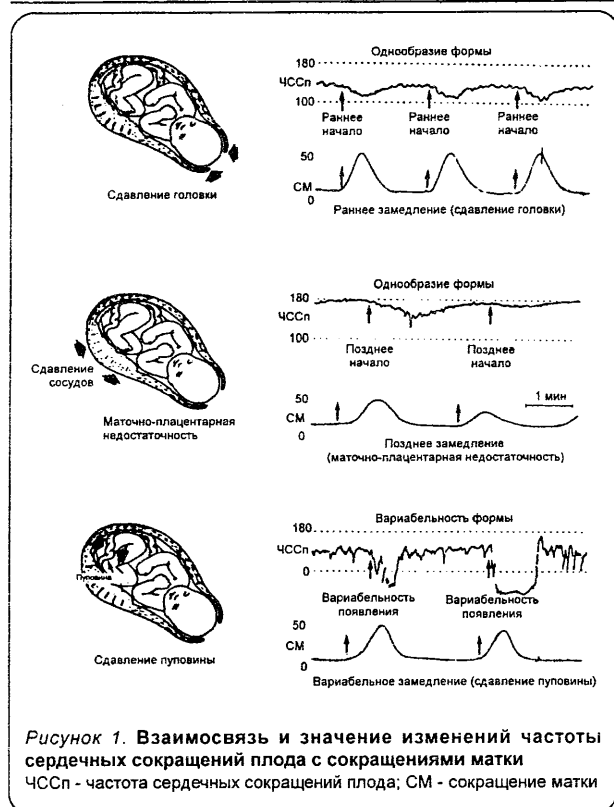
Б. Биохимический мониторинг. Показатель pH в крови из скальпа плода хорошо предсказывает оценку по шкале Апгар через 1-2 минуты после рождения. Если pH в крови из скальпа <7,16, то у 80% новорожденных оценка по шкале Апгар оказывается 6 и ниже. В месте взятия пробы крови у плода возможно кровотечение, несмотря на сдавление.

VII. Осложнения анестезии.

А. Общая анестезия (табл. 11)

Таблица 11. Возможные осложнения общей анестезии у рожениц

- Быстрое снижение насыщения гемоглобина кислородом (вследствие низкой функциональной остаточной емкости)
- Ларингоспазм и отек гортани (вследствие полнокровия слизистой)
- Аспирация



Б. Региональная анестезия (табл. 12)

Таблица 12. Возможные осложнения региональной анестезии у рожениц

- Гипотензия (риск снижается адекватной регидратацией, смещением матки влево, введением эфедрина)
- Тотальная спинальная анестезия
- Судороги (случайное внутрисосудистое введение местного анестетика). Лечение - введение тиопентала (50-100 мг) или диазепама (5-10 мг)
- Головная боль
- Повреждение нервов (принять во внимание сдавление плодом пояснично-крестцового ствола)

VIII. Реанимация новорожденного в родильном зале

А. Приблизительно 6% новорожденных нуждаются в проведении реанимационных мероприятий. На вероятность угнетения при рождении, требующего проведения реанимационных мероприятий, влияет несколько факторов (табл. 13)

Таблица 13. Явления, сопровождаемые угнетением новорожденного при рождении

- Недоношенность (80% новорожденных с массой тела при рождении <1600 г нуждаются в реанимационных мероприятиях)
- Лекарственные препараты, применяемые в родах или при родоразрешении
- Травма или стремительные роды
- Асфиксия в родах (отражает нарушения плацентарного кровообращения)
 - Обвитие пуповиной
 - Выпадение пуповины
 - Преждевременная отслойка плаценты
 - Гиперактивность матки
 - Гипотензия у матери

Б. Реанимационные мероприятия. Каждый родильный зал должен быть оснащен соответствующим реанимационным оборудованием и лекарственными препаратами для реанимации новорожденного и матери

1. Первоначальная оценка и вмешательства у всех новорожденных. Отсасывание содержимого из глотки, подсчет частоты сердечных сокращений и оценка дыхания. Важным методом клинической оценки новорожденных является шкала Апгар (табл. 14)

Таблица 14. Расчет оценки состояния новорожденного по шкале Апгар

	0	1	2
Частота сердечных сокращений	Отсутствует	<100/мин	>100/мин
Самостоятельное дыхание	Отсутствует	Редкое и нерегулярное	Крик
Мышечный тонус	Атония	Некоторое сгибание конечностей	Движения
Рефлексы	Отсутствие ответа	Гримаса	Крик, кашель
Цвет	Бледность, цианоз	Тело розовое, конечности цианотичные	Розовый

2. Окрашивание околоплодных вод меконием требует проведения отсасывания из ротоглотки уже в родах. Интубация трахеи и отсасывание из дыхательных путей необходимы, вероятно, только при низкой оценке по Апгар и наличии признаков механической обструкции дыхательных путей
3. Массаж сердца надавливанием на нижнюю треть грудины с частотой 100 в минуту выполняется средним и указательным пальцами до тех пор, пока частота сердечных сокращений превысит 100 в минуту. На протяжении проведения массажа сердца необходимо проводить ИВЛ кислородом с частотой 40-60 в минуту
4. Быстрая коррекция ацидоза. Величина у новорожденного pH<7 требует быстрой коррекции введением бикарбоната натрия.
5. Другие лекарственные препараты и инфузионные среды (табл. 15)

Таблица 15. Лекарственные препараты и инфузионные среды, используемые при реанимации новорожденных

- Налоксон (избегать применения у детей, рожденных женщинами с наркотической зависимостью от опиоидов)
- Адреналин (для лечения асистолии или стойкой брадикардии; введение внутривенно или в интубационную трубку)
- 5% альбумин (10 мл/кг)
- Раствор Рингера с лактатом (10 мл/кг)
- Кровь группы 0(I), резус-отрицательная (10 мл/кг)

IX. Неакушерские операции у беременных.

А. При возникновении необходимости в операции, выбор средств для анестезии основывается на многих факторах (табл. 16)

Таблица 16. Факторы, которые необходимо принимать во внимание при проведении анестезии беременным при неакушерских оперативных вмешательствах

- Физиологические изменения при беременности
 - Снижение потребности в местных и ингаляционных анестетиках
 - Низкая функциональная остаточная емкость легких
 - Высокая скорость базального метаболизма
 - Замедление опорожнения желудка
 - Сдавление аорты и нижней полой вены
- Тератогенность средств для анестезии (период органогенеза - 15-56 дни; однократное воздействие вряд ли может привести к развитию аномалий)
- Адекватность маточно-плацентарного кровообращения
- Риск провокации преждевременных родов

Б. У беременных допустимо выполнение только неотложных операций, особенно в первом триместре. Представляется обоснованным выбор только тех препаратов, которые имеют долгую репутацию безопасного применения (опиоиды, миорелаксанты, тиопентал, закись азота). После 16 недели беременности необходимо проводить мониторинг частоты сердечных сокращений плода.

Руководство к проведению регионарной анестезии в акушерстве

(Одобрено палатой делегатов Американского общества анестезиологов
12 октября 1988 г. и окончательно дополнено 30 октября 1991 г.)

Это руководство применимо к использованию регионарной анестезии или анальгезии, когда местные анестетики вводятся во время родов. Они предназначены для улучшения качественной помощи пациентам, но не могут гарантировать какого-либо конкретного исхода. Поскольку возможности проведения анестезии различны - нужно, чтобы эти рекомендации были интерпретированы и применены в соответствии с практикой конкретного учреждения. Это руководство необходимо время от времени пересматривать, как того требует развитие практики и технологии.

Положение I.

Начинать и проводить регионарную анестезию можно только при наличии и немедленной доступности соответствующего оснащения и медикаментов для реанимации при возникновении связанных с блокадой осложнений.

Реанимационное оснащение должно включать (но не ограничиваться) источник кислорода, оборудование для отсасывания, оснащение для поддержания проходимости дыхательных путей и интубации трахеи, средства для проведения искусственной вентиляции, препараты и оснащение для сердечно-легочной реанимации.

Положение II.

Регионарную анестезию должен начинать врач, наделенный соответствующими полномочиями; поддержание анестезии должно осуществляться тем же врачом, или под его контролем¹

Учреждением должны быть уполномочены врачи, которые имели бы право начинать проведение анестезии в акушерстве и руководить ее поддержанием, а также лечить связанные с анестезиологическим пособием осложнения.

Положение III.

Регионарную анестезию не следует проводить, пока

1. Больная не будет обследована квалифицированным лицом² и
2. Состояние матери и плода, и течение родов не будет оценено врачом акушером, который в состоянии взять под контроль ведение родов и лечить возможные акушерские осложнения.

В обстоятельствах, определенных протоколом отделения, квалифицированный специалист может проводить первоначальное тазовое исследование. Врач, несущий ответственность за акушерскую помощь пациентке, должен быть проинформирован о ее состоянии так, чтобы можно было сделать решение относительно ее риска и тактики дальнейшего ведения².

Положение IV.

До начала регионарной анестезии необходимо начать проведение инфузии и продолжать ее в ходе всей регионарной анестезии.

Положение V.

При проведении регионарной анестезии в ходе потуг или вагинального родоразрешения необходимо, чтобы проводились мониторинг и документация уполномоченным на то лицом параметров жизнедеятельности роженицы и частоты сердечных сокращений плода. Если это показано - необходимо проведение дополнительного мониторинга роженицы и плода соответственно клиническому состоянию. Если проводится обширная регионарная блокада при осложненных вагинальных родах - необходимо соблюдение стандартов основного интраоперационного мониторинга³

Положение VI.

Регионарная анестезия для кесарева сечения требует соблюдения стандартов базового интраоперационного мониторинга³ и наличия готового к вмешательству врача, уполномоченного на оказание акушерской помощи.

Положение VII.

Кроме анестезиолога, оказывающего помощь матери, необходимо присутствие квалифицированного персонала для реанимации новорожденного²

Анестезиолог ответственен в первую очередь за оказание помощи матери. Если анестезиолога просят принять участие также в оказании помощи новорожденному - он должен сопоставить выгоду для ребенка с риском для матери.

Положение VIII.

Уполномоченный на то врач должен присутствовать при регионарной анестезии, чтобы осуществить лечение осложнений, до тех пор, пока состояние пациентки после анестезии станет удовлетворительным и стабильным.

Положение IX.

В период восстановления после регионарной анестезии за пациенткой должен осуществляться соответствующий уход. После кесарева сечения и/или обширных регионарных блокад необходимо соблюдение стандартов для ведения больных после анестезии⁴

1. Отделение посленаркозного наблюдения должно быть готово к приему пациентов. Устройство, персонал и оснащение отделения должны соответствовать требованиям, предъявляемым аккредитирующими и лицензирующими организациями.
2. При ведении больных вне отделения посленаркозного наблюдения - необходимо, чтобы было обеспечено проведение эквивалентной помощи.

Положение X.

Необходимо, чтобы при оказании помощи в послеоперационном периоде была обеспечена возможность лечения возможных осложнений и проведения сердечно-легочной реанимации.

¹ Персонал, оказывающий анестезиологическую помощь (Anesthesia Care Team) - одобрено палатой делегатов Американского общества анестезиологов 14 октября 1987

² Руководствующие положения по оказанию перинатальной помощи (Американская академия педиатрии и Американская коллегия акушеров-гинекологов, 1988 г.

³ Стандарты базисного интраоперационного мониторинга (одобрено Палатой делегатов Американского общества анестезиологов 21.X. 1986 г. и дополнено 23.X. 1990 г.)

⁴ Стандарты посленаркозного ухода (одобрены Палатой делегатов Американского общества анестезиологов 12.X. 1988 и в последний раз дополнены 23.X. 1990 г.)

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Ф.С.Ващук, В.В.Ярбш, А.А.Шевченко

Актуальность анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при кесаревом сечении диктуется неоднозначностью в лечении и рекомендациях специалистов анестезиологов и акушеров-гинекологов. Частота этих операций по данным разных авторов колеблется от 12 до 25%. Объяснение роста количества родоразрешений кесаревым сечением заключается в том, что вагинальные роды, проведенные с трудностями, имеют больший риск для ребенка, а оперативное родоразрешение нормальных родов - больший риск для матери. Однако частота заболеваемости при родоразрешении кесаревым сечением для родильниц составляет 5-42%, материнская летальность 0,25-3,9%, перинатальная смертность составляет от 10 до 11,8%, что подчеркивает значительную степень риска.

О материнской смертности каждый анестезиолог имеет свое собственное мнение, и оно базируется на собственном опыте или на литературных данных. Однако, как первое, так и второе формирует в сознании специалиста тревогу, переживание, неполную уверенность. Таким образом, смерть матери - это тяжелый стресс, не проходящий бесследно. Для корректного обсуждения проблем материнской смертности важно иметь стандартную их интерпретацию. В какой-то мере международная классификация болезней, повреждений и причин смерти - 9-я редакция (ICD-9) обеспечивает стандарт. Согласно этой классификации, материнская смерть - это «смерть женщины во время беременности или в течение 42 дней от прекращения беременности, независимо от ее длительности и локализации, от причин, связанных или усугубленных беременностью или ее ведением, но не несчастного случая или других внешних причин. По международному соглашению, внутри этого определения принято подразделять причины материнской смертности (табл. 1).

Таблица 1. Причины материнской смертности

1. Прямые : наступившие в результате акушерских осложнений состояния беременности (беременность, роды, послеродовый период) от:
 - > вмешательства
 - > упущений
 - > некорректного лечения
 - > их сочетаний
2. Непрямые: наступившие в результате сопутствующих хронических заболеваний либо заболеваний, развившихся в процессе беременности вне прямой с ней связи, но усугубившиеся физиологическими эффектами беременности

В международной классификации материнской смертности важность анестезии как компонента в комплексе причин была выделена лишь в 1979 г. Она была определена как «смерть вследствие осложнений проводимой анестезии или другой седации во время родов или родоразрешения».

Большинство анестезиологов соглашались с тем, что экстренное кесарево сечение, вероятно, чаще всего бывает причиной материнской смертности, и анестезиологические причины занимают не последнее место. Причины многочисленны, и некоторые из них достаточно очевидны (табл. 2)

Таблица 2. Некоторые причины материнской смертности при кесаревом сечении

1. Операция часто предпринимается в спешке
2. Мать плохо подготовлена
3. Значительно более обычного выражена тревога в отношении эффектов анестезии на мать и на плод
4. Операция часто проводится во внеурочное время

В последнее время в результате развития репродуктивной медицины женщинам, лечившимся по поводу бесплодия, с рубцами на матке, расширяются показания к родоразрешению путем кесарева сечения. В конечном итоге показания к кесареву сечению делят на абсолютные и относительные (табл. 3).

Таблица 3. Показания к родоразрешению кесаревым сечением

- | | |
|--------------|-----------------|
| > Абсолютные | > Относительные |
| > Ургентные | > Плановые |

В клинике акушерства и гинекологии Киевского медицинского университета и кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Киевской медицинской академии последипломного образования за последние 10 лет произведено 2500 кесаревых сечений, что составляет 10% от всех родов (табл. 4). В зависимости от показаний и степени срочности операций нами составлялся план анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии. Для четкого выполнения оперативного родоразрешения анестезиолог полностью информируется об акушерских аспектах, акушер - о методе анестезии, обслуживающий персонал - о том и другом. Знание материнской и перинатальной физиологии и физиопатологии, наличие врачей анестезиологов, искушенных в акушерском обезболивании, делали анестезию при кесаревом сечении более надежной и безопасной.

Таблица 4. Частота операций кесарева сечения и их осложнений в Украине в 1987-1997 гг.

Годы	Частота операций кесарева сечения на 1000 родов			Частота послеоперационного перитонита, %			Послеоперационная летальность, %		
	Украина	г.Киев	Роддом №6	Украина	г.Киев	Роддом №6	Украина	г.Киев	Роддом №6
1987	41,1	79,6	61	нд*	нд*	0,05	0,15	0,12	-
1988	47,2	91,9	61	нд*	нд*	-	0,14	0,22	-
1989	52,5	97,8	73	0,1	0,12	0,04	0,14	0,14	-
1990	57,8	112	92	0,07	0,03	0,01	0,14	0,14	-
1991	62,8	121,5	78	0,18	0,1	0,05	0,15	0,09	-
1992	66,2	109	87	0,19	0,07	0,06	0,16	0,18	-
1993	68,1	84,6	93	0,21	0,07	-	0,11	0,11	-
1994	69,8	118,5	80	0,20	0,08	-	0,10	0,04	-
1995	74,8	122,1	78	0,27	0,16	-	0,12	0,11	-
1996	79,7	132,9	91	0,20	0,19	-	0,11	0,03	-
1997	85,6	140,8	91	0,13	0,27	-	0,09	0,14	-

* нд - нет данных

Использование коррекции вегетативного тонуса во время беременности, предродовом и родовом периодах способствовало предсказуемому патогенетическому лечению и ведению родильниц в послеродовом периоде (табл. 5).

Таблица 5. Вегетативный баланс

1. Сохранность или отсутствие механизмов централизации кровообращения
2. Соответствие ОЦК и емкости сосудов
3. Степень скрытой и явной гипергидратации
4. Возможные нарушения гемостаза во время наркоза и интенсивной терапии

Особое внимание уделялось беременным с экстрагенитальной патологией, где планировалось по абсолютным или относительным показателям родоразрешение путем кесарева сечения. По состоянию вегетативного баланса определяли сохранность или отсутствие механизмов централизации кровообращения, соответствия ОЦК и емкости сосудов, степени скрытой и явной гипергидратации, возможных нарушений гемостаза во время наркоза и интенсивной терапии. Учитывались физиологические и патофизиологические изменения беременности. Исследовались факторы риска по состоянию сердца, легких, почек, наличию гестоза, состоянию плода. Готовили гемотрансфузию, индивидуальный подбор крови в случаях: положительного титра антител, кровотечениях, гестоза, анемии. До родоразрешения предусматривали устранение синдрома нижней полой вены: положением на левом боку, смещением беременной матки влево, восполнением ОЦК и медикаментозно, в зависимости от его выраженности или проявления в связи с наркозом и медикацией. Важным в вегетативном тоне роженицы являлся ее психоэмоциональный статус. Анестезиолог старался вызвать симпатию, расположение и полное доверие роженицы. Она должна была быть уверена, что все будет сделано для ее хорошего самочувствия и благополучия новорожденного. Осмотр анестезиологом включал измерение артериального давления в положении на боку в обеих конечностях после 2-5 минут нахождения роженицы в супинированном положении. Выявление гипотензии, неустраняемой боковым положением и смещением матки, являлось противопоказанием для проведения регионарной анестезии.

Выбор анестезии базировался на следующих соображениях:

1. В отношении методики - знание, искусство и опыт
2. Пожелание матери
3. Опыт акушера в работе с данной методикой и, что немаловажно, - с данным анестезиологом

В преднаркозном периоде необходимо

- наладить надежное внутривенное вливание путем катетеризации периферических вен
- проверить оборудование и медикаменты для проведения наркоза и интенсивной терапии

Наше анестезиологическое обеспечение операции кесарева сечения можно представить следующей схемой:

- Клиническое исследование и факторы риска у матери и плода,
- Группа крови, резус-принадлежность, совместимость, общий анализ крови, электролиты, мочевины, креатинин,
- ЭКГ, по показаниям дополнительные инструментальные методы обследования
- Оценка срочности и выбора анестезии (общий ЭТН или регионарная анестезия с ингаляцией закисно-кислородной смеси в соотношении 1:1)
- Извлечение плода должно быть быстрым, легким, свободным и атравматичным
- После извлечения плода анестезиолог учитывает возрастание сердечного выброса на 40-45%, ударного объема на 60-65%, снижение частоты сердечных сокращений на 10-15%, снижение общего периферического сопротивления, повышение или снижение артериального давления, освобождение диафрагмального компонента дыхания.

Правилом является: неглубоких наркоз (III) с своевременной и достаточной релаксацией до извлечения плода и потенцирование наркоза в сочетании с утеротониками после родоразрешения.

Степень перемены материнской гемодинамики после родов определяется следующими факторами: состояние матери, наличие болевого фактора, применение утеротоников, кровопотеря, изменение внутрибрюшного давления, анемия, тип анестезии и аналгезии, восполнение ОЦК, что требует своевременной и адекватной коррекции наркоза и интенсивной терапии.

Требуют внимания осложнения, возникающие во время оперативного родоразрешения: аспирация, эмболии различного

генеза, ДВС синдром, синдром потерь и разведения

Особо опасным осложнением является эмболия околоплодными водами, требующая своевременной диагностики и лечения. Эмболия околоплодными водами во время проведения операции кесарева сечения и в родах встречается с частотой в среднем 1:20'000, варьирующей от 1:1'250 до 1:80'000 [5]. Выживаемость при этом грозном осложнении очень низкая. Морган приводит 272 случая, из которых выжили 39 женщин, летальность составила 86% [6]. В случаях эмболии околоплодными водами остро изменяется вегетативный баланс матери, что проявляется даже под наркозом. В первую очередь это проявляется патологическим синдромом «отсечения» легких, прогрессивно нарастающей гипоксией и гиперкапнией, в тяжелых случаях первичной остановкой сердца.

У плода ранними осложнениями могут быть нейрорепродукционные эффекты, аспирация, лекарственная депрессия, дистресс синдром.

В нашей клинике на протяжении 10 лет для обеспечения родоразрешения кесаревым сечением используется общий эндотрахеальный наркоз в 95% случаев, проводниковая анестезия в 5% случаев. При общем эндотрахеальном наркозе вводимый наркоз обеспечивает безопасность до извлечения плода. Несмотря на разноречивость мнений разных авторов в отношении барбитуратов, мы их использовали в 89% случаев: тиопентал или гексенал 1% - 4-5 мг/кг массы тела. На фоне преоксигенации (3-4 л/мин) вводим деполаризующие миорелаксанты 0,8-0,9 мг/кг. Для предотвращения аспирации использовали возвышенное головное положение с предварительным введением H2-блокатора (ранитидин 50-100 мг в/м за час до операции). Непосредственно после введения релаксантов используется прием Селлика, и вводится интубационная трубка с манжетой. Сразу после интубации и перевода на ИВЛ продолжается ингаляция кислорода 3-4 л/мин с подключением закиси азота 7-6 л/мин. В этот момент разрешается делать разрез кожи. За 1-2 минуты до извлечения плода наркоз потенцируется фентанилом в дозе 0,005 мг/кг, при необходимости с дроперидолом 0,2 мг/кг. Если операция проводится на фоне острой кровопотери и нестабильной гемодинамики, потенцирование наркоза проводим калипсолом 0,5-1,0 мг/кг с восполнением ОЦК через 1-2 периферические вены.

Струйное вливание полиглюкина, крови, применение симпатомиметиков до «закрытия крана» нецелесообразно, т.к. повышение артериального давления приводит к несоразмерной по времени кровопотере.

После извлечения плода наркоз потенцируется фракционным введением тиопентала натрия по 50-100 мг (общая доза на операцию не больше 1000 мг), фентанил 0,05 мг/кг каждые 20-30 минут. Релаксация во время операции проводилась недеполяризующими миорелаксантами (ардуан, мивакрон, панлем). Инфузионная терапия проводится ситуационно с применением сокращающих: метилэргометрин внутривенно струйно, окситоцин 1 мл (5 ед) на 250-500 мл физиологического раствора хлорида натрия.

Для профилактики септических осложнений после извлечения плода проводится внутривенное введение антибиотика широкого спектра действия (тиенам, фортум и др.). Важной в профилактике ДВС-синдрома являлась своевременная коррекция вегетативного тонуса по время кровопотери и восполнения.

В послеоперационном периоде хорошо себя зарекомендовал, как по методике введения, так и по фармакологическому эффекту, гепарин низкой молекулярной массы - Клексан (эноксапарин) в дозе 2000 МЕ один раз в сутки.

Изложенный анестезиологический подход и интенсивная терапия позволили избежать материнской смертности и снизить перинатальную (табл. 4,6), что дало возможность сделать следующие выводы:

1. В зависимости от показаний к кесареву сечению должен составляться план анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии. Анестезиолог должен быть полностью информирован об акушерских аспектах роженицы, а акушер-гинеколог хорошо знаком с методом анестезии, обслуживающий персонал должен знать и то, и другое
2. Особое внимание необходимо уделять психоэмоциональному статусу и вегетативному балансу роженицы. С помощью аминазиновой пробы определять сохранность или отсутствие механизмов централизации кровообращения, соответствие ОЦК и емкости, скрытой и явной гипергидратации, возможностей нарушения гемостаза и его коррекции

Таблица 6. Частота осложнений во время и после кесарева сечения

		Частота (%)	
		Данные литературы	Собственные данные
1.	Аспирационный синдром (Мендельсона)	1-2	-
2.	Синдром нижней полой вены (аорто-кавальная компрессия)	1-11	-
3.	Эмболии (в т.ч. эмболия околоплодными водами)	0,1-0,4	-
4.	Кровотечения	4-20	4
5.	Гнойно-септические заболевания, в т.ч. а. Нагноение раны передней брюшной стенки б. Воспаление придатков матки в. Метрозендометрит г. Перитонит д. Тромбофлебит вен таза и нижних конечностей е. Сепсис	10,2-55 2,5-6 1-5 10-50 0,4-1 0,1-1 0,05-1	5,5 1,0 0,4 4,0 0,06 0,04 -
6.	Анемия	10-50	9,8
7.	Отдаленные осложнения а. Спаечная болезнь с болевым синдромом б. Нарушения менструальной функции (гипополименорея, альгодисменорея) в. Нарушения сексуальной функции (снижение либидо, отсутствие оргазма) г. Бесплодие д. Хронический аднексит е. Хронический метрозендометрит ж. Синдром Шихана	10-12,5 20-40 1-6 6,4-10 20-25 10-40 0,1-1	6 5 0,8 3,5 6,0 5 -

- В предродовом периоде и родах предусматривать устранение синдрома нижней полой вены: положением на левом боку, смещением беременной матки, восполнением ОЦК и медикаментозно с учетом экстрагенитальной патологии и наличия гестоза
- Основой в профилактике и лечении синдромов: потерь, разведения и ДВС должна быть коррекция вегетативного тонуса, не допускающая чрезмерного повышения и снижения артериального давления, особенно до «закрытия крана»
- В профилактике аспирационного синдрома использовать Н2-блокаторы за 1 час до операции, возвышенное положение головного конца на операционном столе, прием Селлика, использование интубационной трубки с манжетой
- В профилактике септических осложнений предусматривается введение антибиотика широкого спектра действия во время операции
- Операции, проводимые в плановом порядке, сопровождаются значительно меньшим риском
- Выбор метода анестезии при кесаревом сечении зависит от степени срочности операции. Если состояние матери и плода позволяет отсрочить родоразрешение, возможно проведение региональной анестезии (эпидуральной). Региональная анестезия снижает риск аспирации у матери и риск медикаментозной депрессии у новорожденного

Использованная литература

- Абрамченко В.В., Мянцев Е.А. Кесарево сечение. М., «Медицина», 1985 г.
- Чернуха Е.А. Родовой блок. М., «Медицина», 1991 г.
- Серов В.Н., Стришаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. М., «Медицина», 1989 г.
- Shnider S.M., Moya F. Amniotic fluid embolism. Anesthesiology 22: 549-553, 1997
- Bonica J.J. Obstetric analgesia and anesthesia. Amsterdam, 1980
- Morgan M. Amniotic fluid embolism. Anesthesia 34: 20-32, 1979

Приложение 1А.

Изменения дыхания во время беременности

Минутный объем дыхания	+50%
Объем альвеолярной вентиляции	+70%
Дыхательный объем	+40%
Дыхательный коэффициент	+15%
Артериальное рО ₂	+10 мм рт.ст.
Легочный объем вдоха	+5%
Мертвое пространство	Не изменяется
рН артериальной крови	Не изменяется
Жизненная емкость легких	Не изменяется
Диффузионный объем	Не изменяется
Максимальный объем дыхания	Не изменяется
FEV-1	Не изменяется
Сопротивление дыхательных путей	-36%
Общее сопротивление легких	-30%
Общая податливость грудной клетки	-45%
Артериальное рСО ₂	-10 мм рт.ст.
Бикарбонат плазмы	-4 ммоль/л
Общий легочный объем	-(0-5)%
Функциональная остаточная емкость	-20%
Резервный объем выдоха	-20%
Остаточный объем	-20%

Приложение 1Б

Изменения сердечно-сосудистой системы при беременности

Объем крови	+35%
Объем плазмы	+45%
Объем эритроцитов	+20%
Сердечный выброс	+40%
Ударный объем	+30%
Сердечный коэффициент	+15%
Бедренное венозное давление	+15 мм рт.ст.
Общее периферическое сопротивление	-15%
Диастолическое артериальное давление	-15 мм рт.ст.
Систолическое артериальное давление	-(0-15) мм рт.ст.
Центральное венозное давление	Не изменяется

Приложение 1В

Увеличение веса (в граммах) в течение беременности

	10 нед	20 нед	30 нед	40 нед
Плод	5 (0,01)	300 (0,7)	1500 (3,3)	3400 (7,5)
Плацента	20 (0,04)	170 (0,4)	430 (0,9)	650 (1,4)
Амниотическая жидкость	30 (0,07)	350 (0,8)	750 (1,7)	800 (1,8)
Матка	140 (0,3)	320 (0,7)	600 (1,3)	700 (2,1)
Кровь	100 (0,2)	600 (1,3)	1300 (2,9)	1250 (2,8)
Внеклеточная жидкость	0 (0)	30 (0,06)	80 (0,2)	1680 (3,7)
Общий	340 (0,7)	1950 (4,3)	5020 (11,1)	9115 (20,2)
Общий прирост веса	650 (1,4)	4000 (8,8)	8500 (18,7)	12500 (27,5)

Приложение 2. Плацентарная проницаемость для медикаментов

1. Наркотики - все проникают и угнетают плод
2. Барбитураты:
 - а) Тиопентал - быстро возрастает до равновесного состояния, 3 мин.
 - б) Другие барбитураты - с непредсказуемой скоростью
 - в) Фенобарбитал используется для индукции энзимов у новорожденного
 - Кетамин - депрессия плода меньше, чем матери
3. Транквилизаторы:
 - а) Фенотиазины - быстро проникают. Диазепам также вызывает релаксацию матки, мышечную гипотонию плода, ухудшает терморегуляцию
 - б) Резерпин - предполагают связь с развитием респираторного дистресс синдрома
 - в) Хлоралгидрат
 - г) Трибромэтанол (Авертин)
 - д) Паральдегид
 - е) Хлорметиазол (Хеминеврин)
 - ж) Гамма-оксипропионат натрия
 - з) Гиосцин - депрессия и тахикардия
 - и) Атропин - тахикардия плода
4. Газообразные и испаряемые вещества
 - а) Галотан - глубокая релаксация матки, депрессия плода
 - б) Метоксифлюран - быстрое проникновение, депрессия плода
 - в) Энфлюран - используется при кесаревом сечении, быстро выводится

Все ингаляционные вещества следует употреблять в минимальных концентрациях перед родоразрешением, чтобы улучшить плацентарное кровообращение без нарушения тонуса матки и состояния плода и новорожденного (оценка по Апгар)

 - г) Закись азота - даже при длительной ингаляции концентрация в крови плода составляет 50-80% от материнской
 - д) Циклопропан - концентрация в крови плода составляет 80% материнской
5. Местные анестетики
 - а) Лигнокаин - концентрация у плода 50% от материнской
 - б) Прилокаин - у младенцев отмечали метгемоглобинемию
 - в) Мепивакаин - обычно концентрация у плода 70% от материнской
 - г) Бупивакаин - сообщалось, что концентрация у плода составляет 30-40% по причине связывания протеинами
6. Релаксанты:
 - А) Деполяризующие (дитилин, миорелаксин) - нет заметного прохождения
 - Б) Недеполяризующие
 - Тубокурарин
 - Панкурониум
 - Алкурониум
 - Векурониум
 - Галламин - быстро проходит в значительных количествах, следует избегать
7. Побочные влияния терапевтических препаратов на новорожденного
 - Гидрокортизон - незаращение неба, депрессия надпочечников, повышение смертности
 - Преднизолон ускоряет старение плаценты
 - Сульфанил. кислоты - гипогликемия
 - Непрямые антикоагулянты - кровотечения, аборт
 - Антищитовидные - увеличение щитовидной железы
 - Витамин К (синтетический) - гипербилирубинемия
 - Антимикробные сульфаниламиды - ядерная желтуха, тромбоцитопения
 - Хлорамфеникол - синдром «серого ребенка»
 - Тетрациклин - дисколорация зубов
 - Стрептомицин - недоразвитие VIII нерва
 - Нитрофурантоин - гемолиз
 - Резерпин - отек слизистой носа
 - Тиазидные диуретики - тромбоцитопения
 - Ганглиоблокаторы - непроходимость кишечника
 - Фенотиазин - тромбоцитопения, гепатотоксичность

Приложение 3

Профилактика аспирационного синдрома
Факторы, повышающие риск аспирационного синдрома

1. Опиаты
 2. Седативные
 3. Токолитики
 4. Пищеводный рефлюкс
 5. Диабет
 6. Ожирение
 7. Многоводие
 8. Многоплодие
 9. Роды
 10. После 20 недель беременности - механическое растяжение и смещение верхних отделов ЖКТ
 11. Общая анестезия
- Профилактика аспирационного синдрома
1. Перорально 150 мг ранитидина (1-2 раза в течение 12 часов)
 2. Кристаллоидный антацид за 30 минут до индукции в наркоз (15-20 мл 0,3 М раствора натрия цитрата)
 3. Преоксигенация
 4. Давление на перстневидный хрящ при индукции
 5. Быстрая интубация эндотрахеальной трубкой с манжетой (размер 7-7,5)
 6. Наилучшей стратегией во всех случаях является попытка избежать общую анестезию

Приложение 4

Осложнения при операции кесарева сечения

При диабете:

- Гипогликемия
- Электролитные нарушения
- Кровотечения, тромбозы

При позднем токсикозе:

- Кровоизлияния в мозг (следствие гипертензии)
- ОПН (нередко следствие гипотензии)
- Отек легких
- Асфиксия плода
- Лекарственная депрессия новорожденного

Инфекция:

- Эндотоксический шок
- ДВС-синдром
- Отек легких
- Острая печеночная недостаточность
- Острая почечная недостаточность (кортикальный некроз)
- Менингит

Акушерские кровотечения:

- Высокая смертность
- Шок
- Острый респираторный дистресс синдром
- Острый канальцевый некроз почек
- Трансфузионные реакции
- ДВС-синдром
- Гепатит
- СПИД и другие инфекции

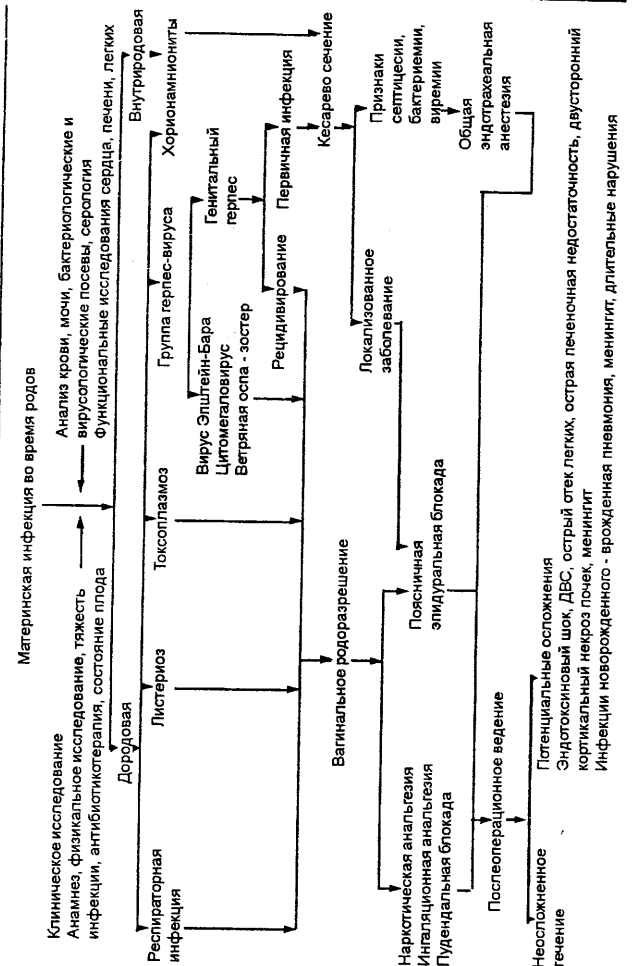
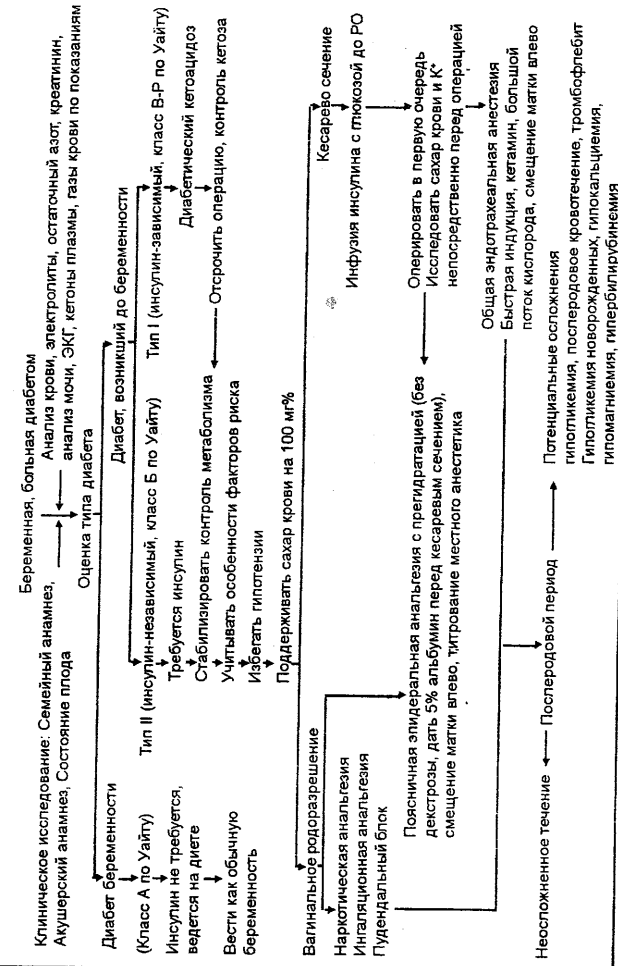
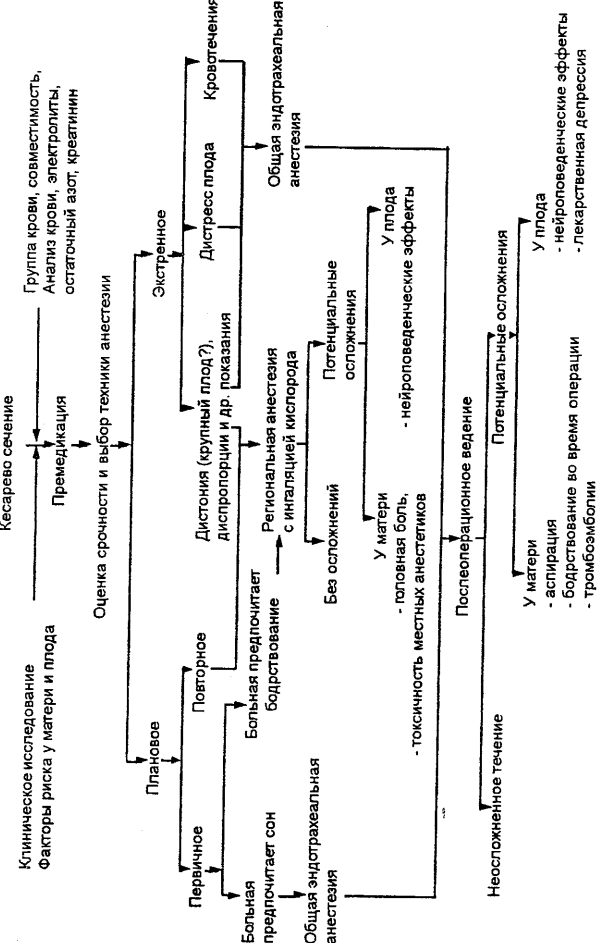
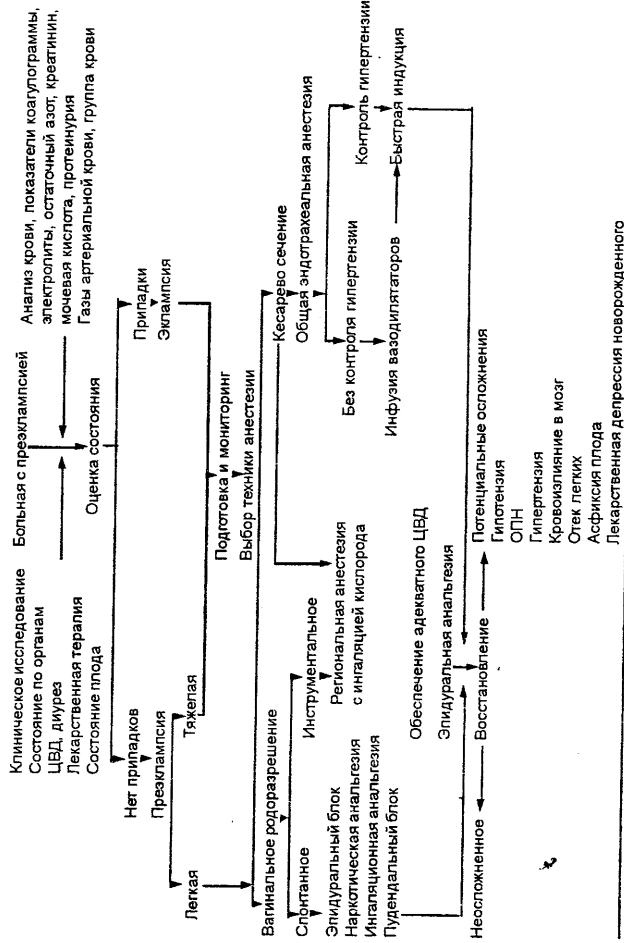
Общие:

- Недостаточный наркоз
- Недостаточное обезболивание
- Передозировка (наркотическая, медикаментозная)
- Аспирация (пневмонит)
- Смерть плода
- Смерть матери
- Смерть матери и плода

Приложение 5

Способ дифференциальной диагностики поздних гестозов

Дифференциальная диагностика поздних гестозов осуществляется введением больным препарата с симпатолитическим эффектом, например аминазина в дозе 0,9-1,2 мл 2-3% раствора на 8-11 мл физиологического раствора хлорида натрия внутривенно титрованно под контролем показателей артериального давления, температуры поверхности тела на периферии, кровенаполнения ногтевых лож перед введением препарата и после него. При снижении артериального давления, повышении температуры поверхности тела на периферии, улучшении кровенаполнения ногтевых лож после введения препарата диагностируется патогенетически легкая (компенсированная) форма позднего гестоза при соответствии объема циркулирующей крови емкости сосудистого русла. Отсутствие реакции на препарат свидетельствует о развитии патогенетически тяжелой (декомпенсированной) формы позднего гестоза на фоне несоответствия объема циркулирующей крови емкости сосудистого русла. Данный способ позволяет установить тяжесть развития позднего гестоза, учитывая его патогенетические механизмы, что имеет принципиальное значение для проведения адекватного лечения гестоза.



ПРОФИЛАКТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ ПОСЛЕ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ: РАСТВОР ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА В СРАВНЕНИИ С РАСТВОРОМ РИНГЕРА С ЛАКТАТОМ

Edward T. Riley, MD, Sheila E. Cohen, MB, ChB, FRSA, Adam J. Rubenstein, MD, Brendan Flangan, MB, BS
Department of Anesthesia, Stanford University of Medicine, Stanford, California.
Anesth Analg 1995; 81: 838-42

Перевод на русский язык: Е. Б. Ларионова

Представленное исследование было направлено на изучение частоты возникновения и степени тяжести артериальной гипотензии при использовании инфузии 6% раствора гидроксиэтилкрахмала у пациенток, которым проводилась спинальная анестезия в связи с кесаревым сечением. В рандомизированное исследование были включены 40 пациенток (ASA II), которым было показано осуществление кесарева сечения в плановом порядке. Пациенткам перед индукцией спинальной анестезии проведена внутривенная инфузия 500 мл 6% раствора гидроксиэтилкрахмала и 1 л раствора Рингера с лактатом (LR) (n = 20), или 2 л LR (n = 20). У 45% пациенток, получивших раствор гидроксиэтилкрахмала, отмечалось снижение артериального давления. В то время как среди пациенток, которым проводилась инфузия только LR, артериальное давление снижалось в 85% случаев, минимальная величина систолического артериального давления была наиболее низкой среди пациенток, получивших LR (85 ± 12 мм Hg против 93 ± 12 ; $P < 0.05$). Кроме того, у пациенток, у которых применялся раствор Рингера с лактатом, отмечался более высокий максимум частоты сердечных сокращений (115 ± 17 по сравнению с 104 ± 16 уд в мин), более короткое время до возникновения гипотензии (7 ± 4 по сравнению с 10 ± 7 мин), что требовало введения 5 и более мг эфедрина для терапии гипотензии (медианы соответственно 0 и 2; $p < 0.05$). Состояние новорожденных на основании оценки по шкале Апгар и анализа газов артериальной крови, было одинаково удовлетворительным в обеих группах. Мы пришли к выводу, что использование 6% гидроксиэтилкрахмала вместе с раствором Рингера-лактата более эффективно, чем рутинное использование только раствора Рингера с лактатом.

Гипотензия после спинальной анестезии при кесаревом сечении до настоящего времени остается общеизвестной и потенциально серьезной проблемой, несмотря на укладывание роженицы на левый бок, профилактическое введение эфедрина, жидкостную нагрузку кристаллоидами [1]. Хотя Malthru et al. [2] обнаружили, что введение альбумина (15 мл/кг) перед проведением спинальной анестезии при кесаревом сечении способствует профилактике развития гипотензии, альбумин не используется широко для подобных целей в связи со своей высокой стоимостью. Существуют другие, менее дорогие, растворы коллоидов, и было показано, что раствор желатина эффективен в снижении частоты гипотензии после спинальной анестезии у больных, подвергающихся трансуретральной простатэктомии [3]. Гидроксизтилкрахмал (средняя молекулярная масса 70,000 [4], коллоидно-осмотическое давление которого (34 мм рт.ст.) идентично таковому сыворотки (27 мм рт.ст.), должен быть также эффективен в профилактике развития гипотензии [5]. Однако, в ряде исследований, сравнивающих эффективность гидроксиэтилкрахмала и кристаллоидов при эпидуральной анестезии по поводу кесарева сечения, не было обнаружено достоверной разницы в частоте развития артериальной гипотензии [6,7]. В нашем исследовании мы сравниваем эффективность использования 6% раствора гидроксиэтилкрахмала в сочетании с раствором Рингера с лактатом и больших объемов раствора Рингера с лактатом перед проведением спинальной анестезии по поводу неургентного кесарева сечения.

Методы

40 пациенток, класса ASA I-II, которым планировалось осуществление кесарева сечения, были включены в данное исследование с одобрения соответствующего комитета и после получения информированного согласия. Критерии, исключающие пациенток из исследуемой группы, были следующие: ожирение (вес тела более 115 кг), рост менее 152 см, сахарный диабет, наличие артериальной гипертензии, индуцированной беременностью, хроническая артериальная гипертензия, заболевания сердца, тяжелый гестоз, возраст менее 18 или более 40 лет. Ни одна из пациенток до включения в исследуемую группу не получала никакой внутривенной инфузии. 20 пациенткам рандомизированно вводили 1000 мл LR (Группа LR; n=20) или 500 мл 6% гидроксиэтилкрахмала (Группа Н; n=20). В обеих группах каждая пациентка до анестезии получила дополнительно 1 л LR. Кроме того, всем пациенткам, внутривенно было введено 10 мг метоклопрамида и per os 30 мл натрия цитрата. Спинальная анестезия осуществлялась в промежутке L2-3 L3-4 в положении сидя. В спинномозговое пространство вводилось 12 мг 0.75% бупивакаина в 8,5% растворе декстрозы, 0,2 мг морфина и 10 мкг фентанила через иглу Spotte калибра 24. Сразу после инъекции пациентки укладывались на левый бок, и получали внутривенно 10 мг эфедрина. Артериальное давление измерялось автоматически (Dinamap™; Criticon, Inc., Tampa, FL) ежеминутно в течение первых 20 минут, а в дальнейшем, каждые три минуты. Артериальная гипотензия идентифицировалась, когда систолическое давление было ниже 100 мм рт.ст. или составляло менее 80% от исходного артериального давления. Исходное артериальное давление определялось путем

подсчета средней арифметической величины значений артериального давления в предоперационном периоде. Артериальная гипотензия лечилась внутривенным болюсным введением 5 мг эфедрина и быстрой внутривенной инфузией LR. Введение эфедрина повторялось каждые 2 минуты, если артериальное давление не повышалось или снижалось вновь.

Степень выраженности тошноты и рвоты оценивалась по шкале от 0 до 3 (0 = нет тошноты, 3 = тяжелая тошнота или рвота) перед волемиической нагрузкой, после волемиической нагрузки, через 10 минут после индукции спинальной анестезии. Данная шкала также учитывала длительность этих симптомов. Кроме того, фиксировались такие параметры, как максимальная высота уровня спинальной анестезии, использование каких-либо лекарственных препаратов и их дозы в период анестезии, объем дополнительной внутривенной инфузии перед трансплотировкой пациентов из операционной. Клинический статус новорожденных оценивался по шкале Апгар и анализу состояния газов артериальной и венозной крови из сосудов пуповины.

Непараметрические и параметрические величины подвергались статистическому анализу при помощи U-теста Манна-Уитни, теста Стьюдента; пропорциональные данные сравнивались при помощи χ^2 -анализа.

Результаты

Пациентки в обеих группах были сопоставимы по росту и весу, гестационному возрасту, верхнему уровню распространения спинальной блокады (Таблицы 1 и 2).

Пациентки в обеих группах перед индукцией в анестезию имели идентичные величины систолического артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Однако, после спинальной анестезии минимальное АД было значительно ниже, а максимальная ЧСС значительно выше в группе LR (табл. 2). Частота развития эпизодов гипотензии отмечалась значительно более высокой в группе LR по сравнению с группой Н, и развивались они в более ранний период времени от начала анестезии (табл. 2, рис. 1). Через 15 минут от начала анестезии разница в частоте развития периодов артериальной гипотензии в исследуемых группах становилась более выраженной (Группа LR – 85%, по сравнению с группой Н – 35%; $P < 0.003$). Пациенты в группе LR требовали

Таблица 1. Демографические данные

	Группа Н	Группа LR
Масса беременной (кг)	80 ± 15	78 ± 13
Рост (см)	165 ± 8	163 ± 10
Возраст беременной (лет)	35 ± 4	$31 \pm 5^*$
Гестация (недели)	$39,4 \pm 0,8$	$39,1 \pm 0,9$
Представлены средние величины \pm стандартное отклонение * $p < 0,05$		

Таблица 2. Спинальная анестезия и гемодинамические параметры

	Группа Н	Группа LR
Уровень блокады на 5 минуте анестезии ¹	T5 (C5-T10)	T5 (T2-T10)
Уровень блокады на 10 минуте анестезии ¹	T3 (C3-T5)	T4 (C8-T8)
Исходное систолическое АД (мм рт.ст.)	117 ± 13	116 ± 15
Исходная ЧСС (уд в мин.)	81 ± 10	84 ± 12
Минимальное систолическое АД (мм рт.ст.) ²	93 ± 12	85 ± 12*
Максимальная ЧСС ²	104 ± 16	115 ± 17*
Относительное число (%) пациенток с гипотензией	45%	85% *
Поддерживающая доза эфедрина (мг)	7 ± 9	12 ± 14
Кратность введения эфедрина ³	0 (0-6)	2 (0-10) *
Длительность периода гипотензии (мин.)	10 ± 7	7 ± 4 *
Объем инфузии р-ра Рингер-лактата перед переводом из операционной (мл)	210 ± 283	378 ± 325

Представлены средние величины ± стандартное отклонение

¹ Медиана (пределы)

² До любого введения эфедрина

³ Среднее число (пределы) введений эфедрина по 5 мг с целью борьбы с гипотензией

* p<0,05

больших доз эфедрина, что указывает на возвратный характер гипотензии в этой группе. Пациентки в группе LR чаще получали дополнительную внутривенную инфузию перед транспортировкой из операционной.

Хотя величины АД были выше, а величины ЧСС были ниже в группе Н (рис. 1), анализ вариаций повторных измерений этих параметров не указал на наличие значительных различий между двумя исследуемыми группами. Вероятно, это произошло потому, что из данного анализа были исключены пациентки, которым вводилась дополнительная доза эфедрина. Поэтому пациентки с выраженной гемодинамической нестабильностью не учитывались при сравнении результатов.

Тошнота после индукции спинальной анестезии была незначительной проблемой и встречалась с одинаковой частотой в обеих группах. Только одна треть пациенток чувствовала тошноту на 10 минуте после индукции анестезии, и только по одной пациентке в каждой группе ощущали тошноту, оцененную в 3 балла. Кроме того, тошнота носила преходящий характер. Клинический исход новорожденных был благополучным в обеих группах (табл. 3). Только один новорожденный в каждой группе имел на 1-й минуте по Апгар оценку менее 7 баллов. На 5-й минуте ни у одного младенца оценка по Апгар не была ниже 7 баллов. Газы в артериальной и венозной крови из сосудов пуповины не указывали на наличие ацидоза ни у одного младенца и не различались в обеих группах при сравнении средних величин (табл. 3).

Обсуждение

В представленном исследовании получены убедительные данные о том, что пациентки, которым проводилась инфузия раствора гидроксиэтилкрахмала, имели более низкую частоту развития эпизодов артериальной гипотензии и синусовой тахикардии после спинальной анестезии, по сравнению с пациентками, получавшими только раствор Рингер-лактата. Эти результаты подтверждаются другими исследователями, которые сравнивали гемодинамические эффекты коллоидов и кристаллоидов перед спинальной анестезией. Malthru et al. [2] не наблюдали развитие артериальной гипотензии (идентификацию см. выше), если пациенты получали 15 мл/кг 5% альбумина или 6% гидроксиэтилкрахмала перед проведением спинальной анестезии по поводу кесарева сечения. Пациенты контрольной группы, которым вводилась 5% декстроза в растворе Рингера с лактатом, в 29% случаев имели эпизоды артериальной гипотензии. У мужчин, которым проводилась спинальная анестезия по поводу трансуретральной резекции простаты, Baraka et al. [3] в 11% случаев отмечали развитие артериальной гипотензии после использования 7 мл/кг раствора желатина по сравнению с 52% случаев гипотензии после применения такого же объема кристаллоидов. Sharma et al. [8] наблюдали, что у пациентов, которым вводилось 500 мл гидроксиэтилкрахмала, только в 21% случаев развивалась артериальная гипотензия после спинальной анестезии лидокаином по сравнению с 55% случаев развития артериальной гипотензии у пациентов, которым проводилась внутривенная инфузия 1000 мл раствора Рингера с лактатом.

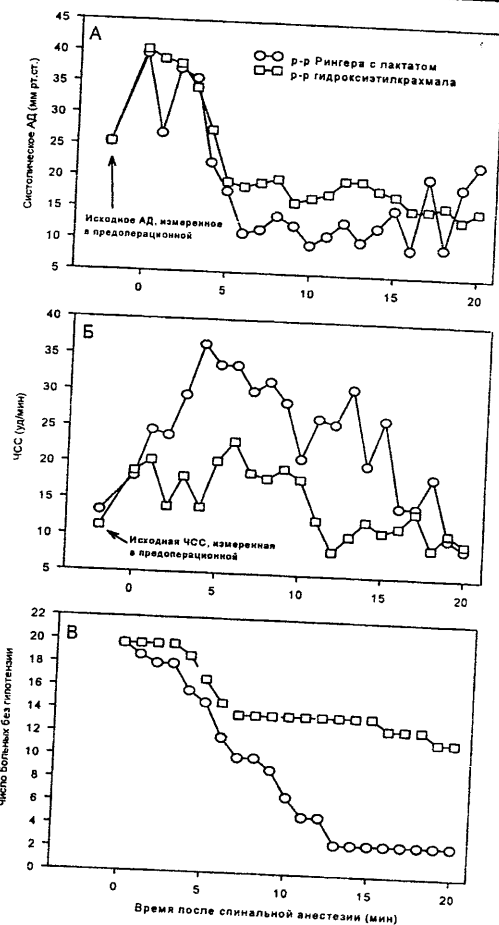


Рисунок 1.

А и Б: Среднегрупповые величины систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений после спинальной анестезии. Если пациентка получала дополнительную дозу эфедрина, - ее дальнейшие параметры артериального давления и частоты сердечных сокращений исключались из анализа.
В: Число больных, у которых до представленного момента времени не развилась гипотензия

Таблица 3. Характеристики новорожденных

	Группа Н	Группа LR
Масса (г)	3816 ± 590	3507 ± 403
Газы крови		
Вена пуповины		
pH	7,33 ± 0,05	7,34 ± 0,05
PCO2 (мм рт.ст.)	47 ± 7	47 ± 5
PO2 (мм рт.ст.)	26 ± 5	27 ± 5
Артерия пуповины		
pH	7,25 ± 0,05	7,26 ± 0,05
PCO2 (мм рт.ст.)	62 ± 9	60 ± 9,2
PO2 (мм рт.ст.)	15 ± 4	14 ± 5
Представлены средние величины ± стандартное отклонение Существенных межгрупповых различий не отмечено		

Более стабильный гемодинамический статус наблюдался после инфузии коллоидов в связи с тем, что последние удерживаются во внутрисосудистом русле более длительный период, чем кристаллоиды. Внесосудистое перераспределение кристаллоидов может происходить так быстро, что невозможно достичь адекватной скорости внутривенной инфузии, необходимой для поддержания внутрисосудистого объема и профилактики артериальной гипотензии при спинальной анестезии [9]. Коллоидные растворы содержат большие молекулы, которые препятствуют немедленному перераспределению жидкости во внесосудистое пространство. При этом коллоиды не уменьшают коллоидно-онкотическое давление плазмы (КОД) так выражено, как это происходит при инфузии кристаллоидных растворов. Вследствие чего лучше удерживается внутрисосудистый объем жидкости [10,11]. Wennberg et. al [10] указывают, что КОД снижался только на 1,7 мм рт.ст. после преднагрузки с использованием 3% раствора декстрана 70 перед эпидуральной анестезией при кесаревом сечении, по сравнению с 5,6 мм рт.ст. - после применения инфузии раствора Рингера с лактатом. В аналогичном исследовании Ramanathan et. al [11] обнаружили, что преднагрузка с использованием инфузии 5% альбумина вызывала снижение КОД на 2 мм, а после применения инфузии только Рингер-лактата - на 4 мм.

Кроме того, поддержание КОД плазмы приводит к уменьшению тканевого отека посредством профилактики эффекта повышения проницаемости стенок капилляров. Хотя Wennberg et. al [10] выявили меньшую степень развития интерстициального накопления жидкости в легких после применения декстранов по сравнению с использованием раствора Рингер-лактата, Ramanathan et. al [11] не обнаружили достоверной альвеолярно-артериальной разницы по кислороду между пациентами, получавшими коллоиды и кристаллоиды. Однако, в более поздних исследованиях у молодых здоровых женщин, осталось вопросом, возможно ли изменение функции легких после внутривенной инфузии 2 л жидкости.

Частота развития артериальной гипотензии в обеих исследуемых группах была выше, чем в других аналогичных группах, согласно публикуемым результатам. Например, Malthru et. al [2] сообщали о том, что не наблюдается артериальной гипотензии после введения коллоидов, в то время как мы имели частоту развития этих эпизодов гипотензии в 45% случаев. Это происходит возможно из-за большего объема коллоидов (1 л альбумина), используемого Malthru et. al, по сравнению с 500 мл гидроксиэтилкрахмала, применяемого нами. Rout et. al сообщали о 43% частоте возникновения гипотензии у пациентов, которым вводили кристаллоиды в дозе 20 мл/кг, в то время наша LR-группа получала 30 мл/кг раствора. Вместе с тем, наблюдалась частота возникновения гипотензии, равная 85%. В исследовании Rout et. al [12], где пациентам не проводилась инфузионная терапия, зафиксирована частота возникновения артериальной гипотензии, равная 71%. Это более низкий показатель частоты гипотензии, чем у наших пациентов, которые получали большие объемы

кристаллоидов. Возможны несколько причин большей частоты возникновения гипотензии в настоящем исследовании. Во-первых, опиоиды не добавлялись к местным анестетикам ни в одном из двух других исследований. Мы добавляли морфин и фентанил, которые могут увеличить частоту развития артериальной гипотензии [13]. Во-вторых, мы использовали большие дозы местных анестетиков (гипербарический раствор бупивакаина - 12 мг), чем Rout et. al [12] (изобарический бупивакаин - 7,5 мг) или Malthru et. al [2] (гипербарический тетракаин - 6-8 мг). Большие дозы местных анестетиков могли стать причиной более высокого уровня анестезии и более выраженной симпатэктомии, чем меньшие их дозы. В подтверждение данной гипотезы у наших пациентов наблюдался более высокий средний уровень сенсорного блока, чем в исследовании Malthru et. al [2] (Т3-4 против Т6-8, соответственно). Тем не менее, Rout et. al [12] сообщали о подобном уровне сенсорного блока, который идентичен нашим результатам. Третья гипотеза, которая объясняет более высокую частоту возникновения артериальной гипотензии, заключается в сравнительно более высоких объемах инфузии в LR-группе, которые спровоцировали большую степень гипотензии, что само по себе является парадоксальным фактом. Вместе с тем большинство исследований [12,14,15] продемонстрировали меньшую степень артериальной гипотензии после применения кристаллоидов перед проведением спинальной анестезии. Corvalho et. al [16] зафиксировали большую частоту возникновения гипотензии после применения инфузии для преднагрузки в дозе 20 мл/кг по сравнению с 10 мл/кг в LR-группе. Они утверждают, что большие объемы инфузии растворяют протенины плазмы, понижают КОД в большей мере, чем ее меньшие объемы, что приводит к перераспределению жидкости в внеклеточное пространство. И, наконец, определение понятия артериальной гипотензии неодинаково в различных исследованиях. Таким образом, невозможно делать прямые адекватные сравнения частоты развития артериальной гипотензии.

Несмотря на значительную разницу в частоте возникновения гипотензии и ее степени тяжести, клинический статус новорожденных был одинаково хорошим в обеих группах. Это говорит о том, что преходящее снижение артериального давления, которое быстро стабилизировалось введением эфедрина, обычно не влияет на кислотно-основной статус плода [17, 18]. Вместе с тем, частота возникновения тошноты, сопровождающей артериальную гипотензию, в данном исследовании была незначительной. Всего несколько пациентов с эпизодами гипотензии ощущали тошноту. Это состояние не было вызвано жидкостной преднагрузкой. Возможно, применение метоклопрамида и профилактическое введение эфедрина сыграло главную роль в предупреждении тошноты и рвоты [19]. В данном исследовании и на протяжении нескольких лет рутинного применения в акушерской практике у пациенток не наблюдалось анафилактических реакций на гидроксиэтилкрахмал. Хотя частота возникновения аллергических реакций на искусственные коллоиды может быть достаточно высокой, тяжелые анафилактические и анафилактоидные реакции на гидроксиэтилкрахмал крайне редки (1 случай на 16'405 инфузий [20]). Таким образом, мы считаем, что использование гидроксиэтилкрахмала в рутинной практике является безопасным.

Несмотря на то, что гидроксиэтилкрахмал дешевле, чем альбумин (\$ 50 vs \$ 67 за 500 мл), он дороже чем раствор Рингера с лактатом (\$1 за 1 л). В аспекте аналогичного состояния новорожденных в группах Н и LR, возникает вопрос, необходимо ли рутинное использование гидроксиэтилкрахмала вместо кристаллоидов в качестве жидкостной преднагрузки перед спинальной анестезией при кесаревом сечении? Не похоже на то, что клинические испытания в небольшом объекте исследования продемонстрируют различия в статусе пациентов, которые получали жидкостную преднагрузку с использованием коллоидов по сравнению кристаллоидами. Так же не похоже, что большое мультицентровое клиническое исследование даст ответ на этот вопрос. Тем не менее, хорошо известно, что пролонгированная или тяжелая артериальная гипотензия у беременных может привести к серьезному влиянию на состояние плода и новорожденного [21]. Более того, спинальная анестезия может вызвать глубокую гипотензию и брадикардию, что иногда приводит к смерти [22]. Частота возникновения или степень тяжести таких состояний, угрожающих жизни пациентов, может быть значительно снижена при рутинном использовании коллоидов в качестве преднагрузки. Поскольку гипотензия может приводить к серьезным последствиям

в состоянии матери и плода, мы считаем, что, несмотря на стоимость, гидроксиэтилкрахмал является наилучшим средством в данной ситуации.

Список литературы

1. McCrae AF, Wildsmith JAW/ Prevention and Treatment of hypotension during central venous block. *Br J Anaesth* 1993; 70: 672-80
2. Malthru M, Rao TLK, Kartha RK, et al. Untravenous albumin administration for prevention of spinal hypotension during cesarion section. *Anesth Analg* 1980; 59: 655-8
3. Baraka AS, Taha SK, Ghabach MB, et al. Intravascular administration of polymerized gelatin versus isotonic saline for the prevention of spinal-induced hypotension/. *Anesth Analg* 1994; 78: 301-5
4. Prough DS, Kramer G. Medium starch, please. *Anesth Analg* 1994; 79: 1034-5
5. Tennessen T, Tollofsrud S, Kongsgaard UE et al. Colloid osmotic pressure of plasma replacement fluids/ *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 424-6
6. Murray AM, Morgan M, Wtithwan Jm. Crystalloid versus colloid for circulatory preload for epidural Caesarion section/ *Anaesthesia* 1989; 44: 463-6
7. Karinen J, Rasanen J, Paavilainen T, et al. Uteroplacental and fetal haemodynamic and cardiac function of the fetus and newborn after crystalloid and colloid preloading for extradural Caesarion section anaesthesia. *Br J Anaesthes* 1994; 73: 751-7
8. Sharma S, Sidawi E., Gambling D, et al. Hetastarch versus lactated Ringers preload: prevention of hypotension following spinal anesthesia (abstract). *Anesth Analg* 1995; 80 (Suppl): S431
9. Rout CC, Akoojee SS, Locke DA. Rapid administration of crystalloid preload does not decrease the incidence of hypotension after spinal anaesthesia for elective caesarion section/ *Br J Anaesthes* 1992; 68: 394-7
10. Wennenburg E, Frid I, Haljame H, et al. Comparison of Ringers acetate with 3% dextran 70 for volume loading before extradural caesarion section/ *Br J Anaesthes* 1990; 65:634-60
11. Ramanathan S, Masih A, Rock I, et al. Maternal and fetal effects of prophylactic hydration with crystalloids or colloids before epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1983; 62: 673-8
12. Rout CC, Locke DA, Levin J, et al. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for the elective cesarion section. *Anesthesiology* 1993; 79: 262-9
13. Ward ME, Kliffer AP, Gambling DR, et al. Effect of combining fentanyl with morphine/bupivacaine for elective C/S under spinal (abstract) *Anesthesiology* 1993; 79: A1023
14. Wollman SB, Marx GF. Acute hydration for prevention of hypotension of spinal anesthesia in parturients. *Anesthesiology* 1968; 29: 374-80
15. Clarc RB, Thompson DS, Thompson CH. Prevention of spinal hypotension associated with cesarion section. *Anesthesiology* 1976; 45: 670-4
16. Carvaldo JCA, Mathias RS, Senra WC, et al. Maternal and neonatal consequences of acute hydration during epidural anesthesia for C-section (abstract) *Reg. Anesth* 1993; 18 (Suppl): 19
17. Corce BC, Datta S, Ostheimer GW, et al. Spinal Anesthesia for caesarion section/ The influence of hypotension on neonatal outcome/ *Anaesthesia* 1982; 37: 638-62
18. Caritis SN, Abouleish E, Edelman DI, et al. Fetal acid-base state following spinal or epidural anaesthesia for caesarion section/. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 610-5
19. Lussos SA, Bader AM, Thornhill ML, et al. The antiemetic efficacy and safety of prophylactic metoclopramide for elective caesarion delivery during spinal anesthesia. *Reg Anesth* 1992; 17: 126-30
20. Ring J, Messmer K, Incidence and severity of anafilactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466-9
21. Hollmen AJ, Jouppila R, Koivisto M, et al. Neurologic activity of infants following anesthesia for caesarion section/ *Anesthesiology* 1978; 48: 350-6
22. Caplan RA, Ward RJ, Posner K, et al. Unexpected cardioac arrest during spinal anesthesia: a closed claim analysis of predisposing factors. *Anesthesiology* 1988; 68: 5-11.

Концерн Фрезениус-Каби производит раствор гидроксиэтилкрахмала двух различных концентраций: HAES 10% и HAES 6%. При использовании этих растворов в акушерской практике для коррекции гиповолемии пригоден любой из этих растворов. Однако, при этом следует учитывать их плазмоземещающий эффект: HAES 10% - 145%, HAES 6% - 100%, что будет влиять на объем и скорость внутривенной инфузии. Показания и противопоказания к использованию данных растворов идентичны.

«Инфузионная терапия и клиническое питание». Хлебни, 1992

КРОВОПОТЕРЯ В АКУШЕРСТВЕ: ВЗГЛЯД АНЕСТЕЗИОЛОГА НА НЕСТАРЕЮЩУЮ ПРОБЛЕМУ

А.И.Трещинский, М.В.Бондарь

Кровотечения в акушерстве и гинекологии продолжают оставаться серьезной проблемой, составляя среди причин материнской смертности 20-25% [Репина М.А., Herbert W.]. В Украине в 1998 году частота родов, осложнившихся маточными кровотечениями, составила 4,5%. В 80% случаев маточные кровотечения были обусловлены нарушениями сократительной активности матки. Причины нарушений сократительной деятельности матки разнообразны, хотя в настоящее время считается, что они связаны с системой гемостаза в матке. Так, послеродовый гемостаз обусловлен двумя факторами: ретракцией миометрия и тромбообразованием в сосудах плацентарной площадки. Недостаточность любого из них приводит к развитию кровотечения. Кроме того, несмотря на совершенствование оперативной техники, при многих оперативных вмешательствах в акушерстве и гинекологии имеет место значительная кровопотеря [Сатанн W.]. При кровопотере более 1000-1200 мл кровотечение необходимо рассматривать как массивное, сопровождающееся, как правило, нарушениями в системе гемостаза, особенно у беременных женщин. Следует учитывать высокую чувствительность к кровопотере беременных с поздним токсикозом и анемией [Стрижова Н.В.].

Особенности сердечно-сосудистой системы, гемодинамики и системы гемостаза у беременных, рожениц и родильниц

Система кровообращения у беременных женщин находится не только под регулирующим воздействием нейрогуморальных и нейроэндокринных факторов, но и рефлекторных импульсов из зоны маточно-плацентарного кровообращения. Во время родов отмечаются наибольшие колебания в объеме циркулирующей крови (ОЦК) за счет ускорения кровотока, периодического выброса крови из системы маточно-плацентарного круга кровообращения, мобилизации крови из печени и селезенки, и ряда других рефлекторных механизмов. В раннем послеродовом периоде наступает снижение всех объемных величин ОЦК - массы циркулирующей крови, плазмы, эритроцитов, гемоглобина.

Указанные изменения при физиологическом течении родов не выходят за пределы допустимых колебаний. Срыв адаптационно-компенсаторных механизмов происходит при токсикозах беременности, экстрагенитальной патологии, патологическом течении родов.

При проведении трансфузионной терапии необходимо учитывать не только вышеуказанные факторы, но и изменения в системе гемостаза. К концу беременности происходит увеличение количества фибриногена. Начиная со второго триместра беременности повышается активность прокоагулянтов и тромбоцитов, снижается антикоагулянтный потенциал крови. Установлено укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), что свидетельствует об увеличении содержания факторов внутреннего звена системы гемостаза, характеризующих активность факторов II, V, VIII, IX, X, XI, XII. О повышении структурных свойств кровяного сгустка свидетельствует увеличение показателя «та» и индекса тромбопластинового потенциала тромбоэластограммы. Агрегационная активность тромбоцитов практически не меняется, адгезивность же тромбоцитов незначительно возрастает.

Таким образом, по мере развития беременности постепенно нарастает потенциал свертывания крови. Во время родов отмечается дальнейшее повышение количества фибриногена, проконвертина, протромбиновой активности, числа тромбоцитов. Фибринолитическая активность практически не изменяется. В послеродовом периоде наступает постепенное снижение свертывающих свойств крови при одновременном увеличении времени свертывания и ретракции кровяного сгустка. Нормализация системы гемостаза наступает к третьей-шестой неделе после родов.

Кровопотеря во время неосложненных родов достигает 200-400 мл и не требует гемотрансфузионной терапии.

Акушерские кровотечения

Акушерские кровотечения, требующие трансфузий крови или ее компонентов, могут возникнуть во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Одним из основных факторов, увеличивающих потребность в компонентах крови, является повышение числа абдоминальных родоразрешений. Частота операций кесарева сечения в среднем по стране составляет около 12% от общего числа родов. В среднем при абдоминальном родоразрешении кровопотеря составляет 800-1000 мл. Однако, попадание во время операции в кровоток большого количества тканевых факторов плаценты, околоплодных вод, нередко влечет за собой опасность развития развернутой картины ДВС-синдрома и массивного коагулопатического кровотечения, особенно у женщин с патологическим течением беременности, родов. По данным

О.Г.Фроловой и З.З.Токаревой (1994), у 15,4% умерших женщин имели место коагулопатические кровотечения после кесарева сечения.

Особенностью акушерских кровотечений является их внезапность и массивность. Для акушерских кровотечений характерны острый дефицит ОЦК, нарушения сердечной деятельности, анемическая и циркуляторная формы гипоксии. Основные причины нарушений гемодинамики - дефицит ОЦК и несоответствие между ним и емкостью сосудистого русла. Возникающая на этом фоне тканевая гипоксия сопровождается нарушением окислительно-восстановительных процессов с преимущественным поражением центральной нервной системы, почек, печени, происходит нарушение водно-электролитного баланса, кислотно-основного равновесия, гормональных соотношений, ферментативных процессов. При массивных кровотечениях быстро развивается порочный круг, который может привести к терминальному состоянию и летальному исходу.

Акушерские кровотечения нередко возникают из-за нарушения гемокоагуляционных свойств крови. При сравнительно небольшом кровопотере в 15-20% ОЦК нередко можно констатировать двухфазность изменений в системе гемостаза. Кратковременная фаза гиперкоагуляции сменяется фазой гипокоагуляции. На этом фоне возникают генерализованные кровотечения при одновременном развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Возникающее в начальной фазе кровотечения внутрисосудистое свертывание (коагулопатия потребления) приводит к гипофибриногемии, вторичному фибринолизу.

Причинами подобных состояний являются:

1. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
2. Эмболия околоплодными водами
3. Внутриматочная гибель плода
4. Гестозы беременных
5. Разрыв матки
6. Экстрагенитальная патология
7. Гипотония матки

Тяжесть состояния больных, а отсюда и выбор инфузионно-трансфузионной терапии будет определяться объемом и темпом кровопотери.

Немаловажным фактором в лечении кровотечений является определение кровопотери в родах и при кесаревом сечении. Измерение кровопотери позволяет акушеру-гинекологу и анестезиологу-реаниматологу провести адекватную инфузионно-трансфузионную терапию при кровотечениях.

Способы определения кровопотери

Мы предлагаем использовать следующие способы измерения кровопотери в родах и при кесаревом сечении:

1. Способ М.А.Либова (1960)
После окончания операции на детских весах взвешиваются салфетки, пропитанные кровью
Объем кровопотери = $(B/2) \times 15\%$ (при кровопотере менее 1000 мл)
Где В - вес салфеток, 15% - величина ошибки на околоплодные воды, дез. раствор
Объем кровопотери = $(B/2) \times 30\%$ (при кровопотере более 1000 мл)
2. Формула Нельсона
Объем крови (мл/кг) = $24 / (0,86 \times \text{гематокрит}) \times 100$
Процентное отношение общего объема кровопотери рассчитывается следующим образом:
 $(0,36 \times \text{установленный объем крови}) / \text{вес тела} \times \text{гематокрит}$

Плотность крови (кг/л)	Гематокрит (л/л)	Объем кровопотери (мл)
1057-1054	0,44-0,40	до 500
1053-1050	0,38-0,32	1000
1049-1044	0,30-0,22	1500
менее 1044	менее 0,22	более 1500

4. Шоковый индекс Альговера

Шоковый индекс = ЧСС / АД,

где ЧСС - частота сердечных сокращений, АД - систолическое артериальное давление

В норме индекс Альговера меньше 1

По величине индекса можно судить о величине кровопотери:

Индекс Альговера	Объем кровопотери (% от ОЦК)
0,8 и выше	10%
0,9-1,2	20%
1,3-1,4	30%
1,5 и выше	40%

Следует отметить, что индекс Альговера не информативен у больных с гипертензионным синдромом

Также известно, что между величиной дефицита ОЦК и клиническими проявлениями имеется тесная взаимосвязь [Вейль М.Г., Шубин Г., 1971] (табл. 1)

Сдвиг объема циркулирующей плазмы может быть рассчитан по формуле:

$$\text{ОЦП (\% от исх.)} = \text{Ht}_1 / (100 - \text{Ht}_1) \times (100 - \text{Ht}_2) / \text{Ht}_2 \times 100,$$

Где Ht_1 - исходный (должный), Ht_2 - у данного больного или в данный момент

Основной задачей интенсивной терапии при массивных акушерских кровотечениях является лечение геморрагического шока с целью предупреждения развития ДВС-синдрома и связанных с ним осложнений, таких как «шоковая» почка, «шоковое» легкое, «шоковый» кишечник, и т.д. Для решения этой задачи интенсивная терапия должна проводиться по следующим направлениям:

1. Восстановление и поддержание адекватного кровообращения
2. Обеспечение адекватного газообмена в легких
3. Коррекция метаболических нарушений
4. Адекватное анестезиологическое пособие
5. Профилактика гнойно-септических осложнений

Ведущим из вышеперечисленных направлений интенсивной терапии является как можно более быстрое восстановление и стабилизация показателей центральной и периферической гемодинамики. Это достигается восстановлением дефицита ОЦК, инотропной поддержкой сердца, применением вазоактивных препаратов. Из этих методов интенсивной терапии первоочередным является полноценное восполнение дефицита ОЦК.

Известно, что организм человека способен выжить при потере 85% функции почек, до 75% функции печени, до 75% кровяных телец, но не переживает некомпенсированной потери 30% и более общего объема крови.

Стандартный подход к лечению гиповолемического геморрагического шока заключается в проведении массивной инфузионной терапии. Однако экспериментальные работы свидетельствуют, что при этом может усилиться кровотечение и на фоне неконтролируемой геморрагии ухудшиться исход. Сравнение результатов немедленной и задержанной инфузионной терапии при реанимации 598 пациентов с гипотензией, обусловленной проникающими ранениями, показало, что у больных с отсроченной инфузией наблюдали снижение летальности (30% по сравнению с 38% в контроле), укорочение времени госпитализации, тенденцию

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ВОСТАНОВЛЕНИЯ ОЦК ПРИ ЕГО ДЕФИЦИТЕ

1. Гиперосмолярные растворы NaCl
2. 6-10% растворы гидроксизилкрахмала
3. Декстраны
4. Свежезамороженная плазма
5. Эритроцитарная масса или отмытые эритроциты
6. Тромбоцитарная масса

к меньшей частоте появления органной дисфункции (23% и 30%) [Pearl R.G., 1998].

Среди имеющихся на сегодня подходов к составу инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) при острой кровопотере можно достаточно четко выделить 2 направления или две доктрины ИТТ: первая, или американская, предусматривает на этапе, предшествующем гемотрансфузии, введение солевых растворов в объеме, превышающем объем кровопотери, что обеспечивает кратковременное поддержание системной гемодинамики; вторая, или европейская, рассчитанная на более длительный период до начала гемотрансфузии, основанная на инфузии коллоидных плазмозаменителей.

Таким образом, при гиповолемическом шоке на этапе, предшествующем гемотрансфузии, можно использовать кристаллоидные или коллоидные растворы. Какие же существуют «за» и «против» использования первых или вторых?

Растворы кристаллоидов имеют несколько недостатков:

- 1) Растворы кристаллоидов быстро покидают сосудистое русло и распределяются во всех водных секторах. Только 1/3 или 1/4 введенных внутривенно кристаллоидов задерживается в сосудистом русле. Например, в конце инфузии 1 л раствора Рингера-лактата объем плазмы увеличивается менее чем на 200 мл, в то время как инфузия 500 мл 5% раствора альбумина увеличивает объем плазмы примерно на 700 мл. Гемодинамический эффект болюсной инфузии раствора кристаллоида может исчезать через 15 минут. Поэтому для поддержания стабильной гемодинамики требуются в 2-6 раз большие объемы кристаллоидов по сравнению с коллоидами.
- 2) При использовании растворов кристаллоидов может наблюдаться отек тканей, что затрудняет нормальное функционирование клеток, диффузию кислорода и углекислого газа, и проявляется как транзиторное нарушение функций органов. У большинства больных с геморрагическим шоком развитие синдрома полиорганной дисфункции и респираторного дистресс-синдрома связывают с получением ими больших объемов кристаллоидов. В ранних работах было показано, что растворы кристаллоидов активируют нейтрофилы, которые запускают механизмы повреждения органов.
- 3) Введение растворов кристаллоидов приводит к гемодилюции. При кровотечениях теряются факторы свертывания крови, плазменные белки, эритроциты. Если восполнение осуществляется только за счет растворов кристаллоидов, то происходит разведение оставшихся факторов. В тяжелых случаях это ведет к развитию коагулопатии разведения и увеличению кровопотери.

Преимуществом кристаллоидных растворов является то, что они недороги и всегда есть под рукой. В связи с этим, они и рекомендуются для интенсивной терапии кровотечений как препараты первого ряда.

Коллоидные растворы, представленные в табл. 2, в меньшей степени проникают в интестинальную жидкость и при применении совместно с кристаллоидами устраняют отек тканей. Растворы

Таблица 1

Классификация степеней гиповолемического геморрагического шока

Степень шока	Клинические проявления	Снижение ОЦК, %	Кровопотеря, мл
Не выражен	Отсутствуют	не более 10%	до 500
Легкая (I)	Минимальная тахикардия, снижение АД, признаки периферической вазоконстрикции	15-25%	750-1250
Средняя (II)	Тахикардия до 120/мин, снижение пульсового давления, систолическое АД 90-100 мм рт.ст., беспокойство, потливость, бледность, олигурия	25-35%	1250-1750
Тяжелая (III)	Тахикардия более 120/мин, систолическое АД ниже 60 мм рт.ст., часто не определяется, ступор, резкая бледность, анурия	Более 35%	Более 1750

Таблица 2

Коллоидные плазмозамещающие растворы

Растворы	Осмолярность, мосмоль/л	КОД, мм рт.ст.	Состав и особенности
Естественные			
- Альбумин			Альбумин определяет 80% КОД плазмы крови человека (нормальное КОД плазмы 25 мм рт.ст.)
5%		20	
10%		40	
20%		60	
- Протеин			На 85% состоит из альбумина
Искусственные			
Декстран			
- Низкомолекулярный (реополиглюкин и аналоги)	374-308	90	10% раствор частично гидролизованного декстрана со средней молекулярной массой 40'000 в 0,9% растворе натрия хлорида
- Среднемолекулярный (полиглюкин и аналоги)	324-308	58,8	6% раствор частично гидролизованного декстрана со средней молекулярной массой 70'000 в 0,9% растворе хлорида натрия
Производные желатина			
- Желатиноль	371	16,9-22,3	8% раствор частично гидролизованного желатина со средней молекулярной массой 20'000 в 0,9% растворе натрия хлорида. Имеет высокое нестандартное содержание ионов кальция
- Модежель	282	12,2	8% раствор деионизированного желатина с молекулярной массой 13'000-19'000, содержащий 0,1% натрия гидроцитрата
- Гелофузин	274	33,3	4% раствор сукцинированного желатина со средней молекулярной массой 30'000
Производные гидроксиэтилкрахмала			
- Волекам	308	41-54	6% раствор оксигилированного крахмала со средней молекулярной массой 170'000
- HAES-Steril 6%	309	36	6% раствор гидроксиэтилкрахмала со средней молекулярной массой 200'000
- HAES-Steril 10%	309	68	10% раствор гидроксиэтилкрахмала со средней молекулярной массой 200'000
Производные полиэтиленгликоля			
- Полиоксидин	Изо-осмолярный		1,5% раствор полиэтиленгликоля со средней молекулярной массой 20'000

коллоидов содержат большие молекулы, которые в норме не проходят через капиллярные мембраны. Растворы коллоидов действуют быстро и мобилизуют внесосудистую жидкость в сосудистое русло под действием градиента коллоидно-осмотического давления. Волемиический эффект каждого из применяемых коллоидных препаратов складывается из: силы связывания воды и длительности пребывания коллоидных частиц в сосудистом русле, он также определяется распределением введенной жидкости между внутри- и внесосудистым секторами и степенью редепонирования крови из тканей. Сила связывания воды прямо пропорциональна концентрации и обратно пропорциональна средней молекулярной массе коллоидных частиц, т.е. чем выше концентрация и меньше молекулярная масса, тем больше сила связывания воды и больше волемиический эффект. Длительность пребывания коллоидных частиц в сосудистом русле определяется прежде всего скоростью выведения через почки, которая увеличивается с уменьшением молекулярной массы, и наоборот (табл.3).

Как видно из табл. 3, наибольшим волемиическим

коэффициентом обладает 10% HAES (гидроксиэтилкрахмал). В настоящее время этот препарат зарегистрирован и появился на украинском рынке. Его представляет эксклюзивный представитель фирмы «Fresenius Kabi» в Украине фирма «Форс-Медикал» под названием «HAES-steril 10%» во флаконах по 500 мл. По сравнению с другими коллоидами, в том числе с 6% растворами гидроксиэтилкрахмала, известными под названием «Рефортан», «Стабизол», 10%-ный «HAES-steril» более быстро и эффективно восполняет дефицит ОЦК, более мощно положительно воздействует на гемодинамику, микроциркуляцию и доставку кислорода. Наряду с положительным влиянием на реологические свойства крови, заключающимся в снижении гематокрита, снижении вязкости, способности эритроцитов и тромбоцитов к агрегации, уменьшением выраженности гиперкоагуляции, 10%-ный «HAES-steril» улучшает перфузию слизистой ЖКТ, что предупреждает или уменьшает транслокацию микрофлоры из просвета ЖКТ в брыжеечные лимфоузлы и систему воротной вены. В связи с этим растворы гидроксиэтилкрахмала рекомендуют использовать для предоперационной подготовки больных с кишечной

непроницаемостью. И, наконец, о едва ли не самом главном преимуществе гидроксипропилированных крахмалов - они уменьшают проницаемость стенки капилляров. Известно, что повышение проницаемости эндотелиального слоя капилляров происходит после взаимодействия активированных нейтрофилов с активированными эндотелиоцитами. Эндотелий-лейкоцитарное взаимодействие происходит с участием так называемых молекул адгезии (белков адгезии), которые не только осуществляют процессы адгезии и слипания лейкоцитов, но и изменяют метаболизм эндотелиальных клеток от нормального до провоспалительного. Это с неизбежностью приводит к дальнейшему нарушению микроциркуляции, повреждению эндотелия и тромбозу. Таким образом, активация клеток эндотелия ведет к новому витку ишемии и органной недостаточности. Схема нарушения микроциркуляции в различных органах включает гуморальный и клеточный компоненты.

При гуморальной реакции локально активируются цитокины IL-1, IL-2, IL-6 и фактор некроза опухолей, факторы свертывания, свободные радикалы, протеолитические ферменты; кроме того, образуются вазоактивные продукты арахидоновой кислоты.

В последнее время было установлено, что одну из ключевых ролей в развитии адаптационных реакций организма на острую кровопотерю играет фактор некроза опухолей - α (ФНО- α). Как у животных, так и у людей внутривенные инфузии рекомбинантного ФНО- α приводят к быстрому и существенному повышению в системной циркуляции концентраций АКТГ, дофамина, норадrenalина, адреналина, кортизона, кортикостерона, глюкогона, инсулина, т.е. всех тех гормонов, которые запускают и формируют так называемую «централизацию кровообращения», благодаря чему при шоке на фоне гиповолемии поддерживается оптимальная гемодинамика головного мозга и миокарда. Высвобождение под влиянием цитокина ренина и альдостерона свидетельствует о том, что ФНО- α также принимает участие в развёртывании защитных реакций, направленных на устранение дефицита объема циркулирующей крови и восстановление калий-натриевого гомеостаза во внутри- и внеклеточной жидкости. Результаты исследований регуляторного влияния рекомбинантного ФНО- α на функции системы гемостаза позволяют сделать вывод о вовлеченности цитокина в реализацию такой важной защитной реакции организма при шоке, как остановка кровотечения.

И, наконец, ФНО- α участвует также в реализации таких кардинальных механизмов явления, которое в настоящее время определяют понятием «централизация метаболизма».

Клеточный ответ выражается в активации лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов. Эти клетки и гуморальные факторы взаимодействуют между собой и с адгезивными молекулами, количество которых увеличивается в крови пациентов с гиповолемическим и септическим шоком. Адгезивные молекулы прилипают к лейкоцитам, тромбоцитам и клеткам эндотелия, формируя пул так называемых «rolling» (крутящихся, вращающихся, катящихся) нейтрофилов, что способствует их агрегации и адгезии к эндотелиальной стенке вместе с агрегацией фибриновых частиц. Все вместе это нарушает капиллярный кровоток, увеличивает проницаемость капилляров, индуцирует локальный отек тканей. Замедлению капиллярного кровотока способствует активация монооксида азота, который вызывает дилатацию артериол.

Молекулы адгезии - это гетерогенная группа белков, расположенных на поверхности эндотелиальных клеток, лейкоцитов и тромбоцитов. До 1985 г. был известен только один белок адгезии, а сейчас выделены и исследованы более десятка поверхностно-активных белков. Все молекулы адгезии по своим свойствам разделены на три группы: селектины, эндотелиальные Ig-подобные белки, интегрины. В свою очередь, селектины подразделяются в зависимости от их локализации на эндотелиальные, тромбоцитарные и лейкоцитарные. Кроме этого, в плазме здорового человека циркулируют растворимые тромбоцитарный и лейкоцитарный селектины в концентрациях 0,15-0,30 мкг/мл и 1,6 мкг/мл соответственно.

Эндотелиальные Ig-подобные белки являются наиболее известными и изученными молекулами адгезии. Самый типичный представитель - молекула PECAM-1 - широко распространенный гликопротеид. Этот белок играет ключевую роль в адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам. К этой группе также относятся следующие молекулы адгезии: ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, MAdCAM-1.

Группу интегринов составляют трансмембранные белки, расположенные на поверхности лейкоцитов. Различают β_1 -, β_2 -, α -, β_1 -

Таблица 3

Волемический коэффициент (отношение прироста ОЦК к объему введенного раствора) и период полувыведения плазмозаменителей

Раствор	Волемический коэффициент, %	Период полувыведения, ч
Декстран 70	121	6
Декстран 40	132	4
Желатиноль	50	2
Гелофузин	100	3-4
Полиоксидин	100	8
HAES 6%	100	6-8
HAES 10%	140	6

интегрины. Рецепторы интегринов в нормально циркулирующем лейкоците неактивны. При активации лейкоцита рецепторы интегринов трансформируются в активное состояние.

Концентрация адгезивных молекул в плазме крови может служить показателем исхода критического состояния. Так, концентрация ICAM-1 у пациентов с сепсисом, которые погибли, составила 1793 ± 1026 нг/мл, а у выживших - 786 ± 454 нг/мл. Считается, что концентрация ICAM-1 выше 1000 нг/мл свидетельствует о высокой вероятности летального исхода. ICAM-1 является патогенетическим фактором эндотелиального повреждения, вследствие прямой цитотоксичности.

Таким образом, процесс адгезии нейтрофилов к эндотелиальному слою капилляров является своеобразной прелюдией системного воспалительного ответа, развитие которого, в свою очередь, ведет к полиорганной недостаточности.

Одним из направлений антиадгезионной терапии является защита эндотелиальных клеток сосудов различными инфузионными средами. Оказалось, что использование 10%-ного «HAES-steril» снижает концентрацию адгезивных молекул в плазме у больных, находящихся в критических состояниях, в то время как после 20%-ного альбумина, пентоксифиллина концентрация адгезивных молекул продолжала увеличиваться. Таким образом, 10%-ный «HAES-steril» будет способствовать снижению выраженности системной воспалительной реакции и таким образом препятствовать развитию синдрома полиорганной дисфункции. Следует отметить, что такие инотропные средства как дофамин и допексамин ингибируют экспрессию селектинов на поверхности нейтрофилов.

Таким образом, 10%-ный раствор «HAES-steril» может с успехом использоваться при лечении больных с акушерскими кровотечениями.

Следует помнить, что применение растворов гидроксипропилированного крахмала противопоказано у больных с олигурией, анурией, и находящихся на диализе. Как и другие коллоиды, растворы гидроксипропилированного крахмала могут обуславливать псевдоагглютинацию при определении группы крови, поэтому для устранения псевдоагглютинации к испытуемой пробе добавляют одну каплю физиологического раствора.

Существующие в настоящее время рекомендации ограничивают максимальную дозу HES 20 мл/кг в день из-за опасения неблагоприятных гематологических, иммунных, почечных и ретикулоэндотелиальных эффектов, хотя недавно показано, что HES 200/0.5 в дозах 20-36 мл/кг, значительно превышающих рекомендуемые для стандартной терапии, не оказывали нежелательного действия на гемодинамику, функцию почек, параметры свертывания или общую кровопотерю. Не вызывая нежелательных реакций, HES может даже улучшить физиологические параметры при воспалительных состояниях, предупреждая потерю жидкости через сосуды, снижая высвобождение вазоактивных медиаторов и улучшая микроциркуляцию, уменьшая вязкость крови и поддерживая объем плазмы. В одной работе, например, показано что у пациентов отделения интенсивной терапии возмещение объема в течение 5 дней модифицированным 10% HES с коллоидно-осмотическим

давлением (СОР) 66 мм рт.ст. приводило к существенному возрастанию сердечного индекса, доставки и потребления кислорода. При лечении 20% раствором альбумина (СОР 78 мм рт.ст.) подобных изменений не отмечали. У пациентов с сепсисом введение HES значительно увеличивало соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, что предполагает улучшение функции легких. У этих больных показатели по шкале АРАСНЕ П были ниже, что указывало на снижение тяжести заболевания и риска гибели. При лечении альбумином у больных с сепсисом снижался рН внутри слизистой желудка (неадекватная спланхическая перфузия), подобного снижения при введении HES не обнаруживши. Являются ли действительно растворы гидроксикрахмала средствами выбора при реанимации — покажут дополнительные исследования.

Совершенно очевидно, что коллоидные плазмозамещающие растворы фактически замещают только объем, тем самым позволяя поддерживать кровообращение.

Все остальные моменты действия плазмозамещающих растворов гемодинамического действия по сути являются побочными. При выборе плазмозамещающего раствора для инфузии пациенту с той или иной степенью кровопотери врачу необходимо взвесить, с одной стороны, эффективность и продолжительность возмещения объема (определяемую волеимическим коэффициентом и периодом полувыведения), а с другой — допустимость побочных эффектов, которые неизбежно возникнут после инфузии раствора.

Среди побочных эффектов коллоидных плазмозаменителей хотелось бы упомянуть следующие: 1) гемодилюция как снижение Нт и, следовательно, кислородтранспортной функции крови. Допустимым пределом снижения Нт является, по данным различных авторов, 29-32%. При уровне Нт ниже 29% появляется угроза развития ишемии миокарда даже при нормальном коронарном кровотоке; 2) плазмодилюция, развивающаяся при использовании коллоидных плазмозаменителей. Плазмодилюция ведет к снижению общего гемостатического потенциала крови и формированию «гемодилюционной коагулопатии» либо как изолированного лабораторного феномена, либо очерченного клинко-лабораторного синдрома (рисунок 1); 3) специфическое негативное влияние на систему гемостаза. К сожалению, коллоидные растворы декстрана и гидроксизтилкрахмала, помимо чисто дилюционного эффекта, оказывают еще и специфическое негативное влияние на систему гемостаза. Так, резюмируя данные литературы, специфическое действие декстрана представляется следующим образом: декстран уменьшает адгезивность тромбоцитов; снижает активность фактора Виллебранда, принимающего участие в агрегации тромбоцитов; нарушает АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов; оказывает дезагрегантное и неблагоприятное действие на структуру и функцию фактора VIII, снижает его активность; блокирует молекулу фибриногена; вызывает морфологические изменения каркаса фибрина, увеличивает чувствительность фибринового сгустка к лизису плазмином; оказывает «силиконизирующий» эффект образование мономолекулярной оболочки из декстрана на поверхности форменных элементов крови и эндотелия.

Помимо снижения концентрации прокоагулянтов и тромбоцитов вследствие выраженного гемодилюционного эффекта после инфузии препаратов гидроксизтилкрахмала, отмечается снижение адгезии и агрегации тромбоцитов за счет обволакивающего действия на кровяные пластинки и эндотелий. Кроме того, в результате комплексообразования и преципитации снижается активность факторов VIII и IX, удлиняется парциальное тромбопластиновое время, снижается активность антитромбина III. Активность факторов протромбинового комплекса уменьшается как следствие разведения крови. Достоверно снижается концентрация фибриногена, при этом единого мнения об отсутствии специфического влияния гидроксизтилкрахмала на молекулу фибриногена нет [16]; 4) тенденция к увеличению агрегации эритроцитов под влиянием среднемолекулярной и особенно высокомолекулярной фракций растворов декстрана. Только растворы декстрана с мол. массой 20 000 и ниже не вызывают агрегации эритроцитов. Растворы с большей молекулярной массой вызывают агрегацию эритроцитов тем более выраженную, чем больше молекулярная масса декстрана; 5) развитие так называемой декстрановой почки и острой почечной недостаточности. Реополиглюкин и аналогичные растворы низкомолекулярного декстрана из-за своей высокой вязкости могут приводить к повышению вязкости мочи на уровне канальцев и

Рисунок 1
Схема патогенеза нарушения гемостаза при лечении массивной кровопотери методом инфузионной терапии



как следствие нарушению канальцевого пассажа мочи [5]; 6) частичная блокада ретикулоэндотелиальной системы при использовании растворов декстрана.

Для лечения гиповолемического шока на этапе, предшествующем гемотрансфузии, могут использоваться гипертонические (от 3% до 7,5%) растворы хлорида натрия. Высокие концентрации хлорида натрия во внутрисосудистом русле «тянут» воду из интерстициального пространства и клеток, увеличивая объем циркулирующей крови. Благодаря этому происходит быстрое восстановление внутрисосудистого объема. Переливание небольших объемов этих растворов приводит к гемодинамическим ответам, аналогичным отмечаемым при применении больших объемов изотонических растворов кристаллоидов. Это явление выгодно из-за скорости получаемого гемодинамического эффекта, уменьшения отека мозга и снижения внутричерепной гипертензии. В ранних работах было установлено, что гипертонические растворы хлорида натрия снижают активацию нейтрофилов, что предупреждает развитие синдрома полиорганной дисфункции.

По мере мобилизации жидкости во внутрисосудистое пространство происходит разведение хлорида натрия, так что он начинает перемещаться по разным водным пространствам. Если это происходит, то постепенно гемодинамический эффект гипертонического раствора проходит. Однако, он длится дольше, чем при применении стандартных кристаллоидных растворов. Наибольшая опасность при применении гипертонических растворов — гипернатриемия. Она может быть выражена у исходно дегидратированных больных. Хотя быстрая и транзиторная гипернатриемия не представляет большой опасности, во время применения гипертонических растворов необходимо проводить мониторинг содержания натрия в плазме.

В большинстве случаев гипертонические растворы использовались в острой фазе кровотечения. Некоторыми работами было показано, что перемещение больших объемов жидкости из одного водного пространства в другое не может проходить без последствий. Эти авторы сообщали, что несмотря на быстрое восстановление артериального давления, 24-часовое выживание крыс после применения гипертонических растворов было ниже. Чтобы уточнить роль гипертонического раствора при лечении геморрагического шока, необходимы дополнительные исследования, особенно на догоспитальном этапе.

Составление и, самое главное, претворение в жизнь программ инфузионно-трансфузионной терапии при острых кровотечениях вообще, и при акушерских кровотечениях в частности, — дело чрезвычайно трудоемкое и сложное, как со стороны обоснования клинической целесообразности и ценности, так и со стороны чисто экономической. Может быть, поэтому в нашей стране не существует единого стандарта инфузионно-трансфузионной терапии при острых кровотечениях.

К сожалению, не внесла ясности и определенности третья научно-практическая конференция Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, которая состоялась в октябре 1999 г. в Ужгороде и была посвящена акушерским кровотечениям. В «Резолюции» этой конференции относительно инфузионно-трансфузионной терапии читаем следующее:

«Терапія гіпотонічних кровотеч має здійснюватися з урахуванням фармакологічної доцільності з метою профілактики парадоксальної реакції. Відновлення системної гемодинаміки слід розпочинати з раннього введення свіжозамороженої плазми,

кріопреципітату, альбуміну, протеїну. Не слід запізнюватися з відновленням крові (еритроцитарна маса не більше 3 діб консервації), її компонентів (тромбоцитарної маси). На долю препаратів крові має припадати біля однієї третини загального об'єму інфузійно-трансфузійної терапії (ИТТ). Введення розчинів високої молекулярної маси: оксигетилізований крохмаль (6% і 10% HAES-Steril, 6% розчин рефортану, поліксидин з розрахунку 10-20 мл/кг) до 500-1000 мл, реополіглокін. Профілактика синдрому ДВЗ має здійснюватися наступним шляхом: зняття спазму мікроциркуляторного русла (аміназин 1 ам. + 10 мл фізіологічного розчину NaCl титровано), використання транексамової кислоти (трансамача - Японія) - антиплазмічного препарату - в дозі 500-750 мг на ізотонічному розчині хлориду натрію. Препарат пригнічує активність плазміну, стабілізує коагуляційні фактори і фибрин, знижує проникність судинної стінки і має виражений гемостатичний ефект. Застосування інгібіторів протеаз у дозі 10 мг/кг (контрикал, гордокс, трасилол) з метою пригнічення надлишкового фібринолізу і запобігання прогресування внутрішньосудинного сгортання. З метою стимулювання судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу призначають діцинон, постійний контроль коагулограми, гемоглобіну, гематокриту, тромбоцитів. При нестабільній гемодинаміці і кровотечі, що триває, ИТТ слід проводити на фоні глюкокортикоїдної терапії - преднізолон - не менше 10 мг/кг/год, чи гідрокортизон не менше 100 мг/кг/с. Для підтримки артеріального тиску, стимуляції діурезу, нормалізації периферичного кровотоку об'єм ИТТ має перевищувати об'єм крововтрати (у 1,5-2,5 рази). Підставою для збільшення об'єму ИТТ є розвиток дефіциту ОЦК. Який значно перевищує об'єм крововтрати. Швидкість інфузії (крапельна, струменева, або струменева під тиском) залежить від темпів і об'єму крововтрати, стану пацієнтки. При наявності геморагічного шоку, зниженні артеріального тиску вона має досягти 200 мл/хв. Така висока швидкість інфузії забезпечується введенням препаратів у центральну вену, підключичну вену або у 2-3 периферичні вени. З виходом пацієнтки з критичного стану швидкість інфузії поступово зменшується до 150-100 мл/хв. У процесі ИТТ кориснішим є контроль за динамікою ЦВТ, а не за його абсолютною величиною. Надзвичайно важливою умовою успішної ИТТ у практиці лікування акушерських кровотеч є забезпечення введення лише підігрітих до температури тіла трансфузійних середовищ.

При неефективності консервативного лікування і крововтраті 30% ОЦК показаний оперативний метод лікування - екстирпація матки, а при необхідності - перев'язування внутрішньої клубової артерії»

Таким образом, в резолюции конференции акушеров-гинекологов Украины нет четкости и конкретности в отношении выбора инфузионных растворов и последовательности их применения при различных степенях кровопотери. Поэтому мы считаем целесообразным привести примеры нескольких программ инфузионно-трансфузионной терапии острой кровопотери, которые используются за рубежом.

Программа инфузионной терапии при массивных акушерских кровотечениях (предложена компанией "Берлин-Хеми")

- До 500 мл (10% ОЦК) - солевые растворы (Рингер-Локка, физиологический раствор NaCl)
- До 750 мл (15% ОЦК) - 250 мл коллоидов (гидроксизтилкрахмал, декстраны), остальной объем - кристаллоиды
- От 750 мл до 1500 мл (15-30% ОЦК) - 1/2 дефицита коллоиды (гидроксизтилкрахмал, декстраны). В первую очередь 25% объема кровопотери - эритроцитарная масса, остальное солевыми растворами
- От 1500 мл до 2000 мл: 1/2 - коллоиды, 1/4 - эритроцитарная масса, остальное - солевые растворы.
- При продолжающемся кровотечении 2/3 цельная кровь, 1/3 коллоиды и солевые растворы. При гемической гипоксии исключается раствор глюкозы. При гликолизе увеличивается количество метаболической воды и увеличивается потребность в кислороде, нарастает метаболический ацидоз.

Согласно методическим рекомендациям по профилактике и лечению кровотечений в акушерстве и гинекологии, утвержденным МЗ Российской Федерации в марте 1996 года, инфузионно-трансфузионная терапия при акушерских кровотечениях основывается на следующих принципах:

1. Лечение необходимо начинать с восстановления системной гемодинамики путем введения растворов оксигетилированного крахмала (6% и 10% HAES-Sterile) из расчета 20 мл/кг веса, декстранов (в количестве не более 400 мл)
2. Использование ингибиторов протеаз с целью подавления

Таблица 4
Программа ИТТ при острой кровопотере

Объем кровопотери, % ОЦК	Состав	Доля в общем объеме ИТТ, %	Отношение объема ИТТ к объему кровопотери
До 20%	Только плазмозаменители гидроксизтилкрахмал, гелофузин, полиоксидин в сочетании с кристаллоидами При опасности развития повторных геморрагий и компрометированной системе гемостаза гелофузин имеет приоритет	60 40	1,3
До 30%	Плазмозамещающие растворы: - коллоидные - кристаллоидные Эритроцитарная масса или взвесь При кровопотере 25-30% ОЦК - свежемороженая плазма	40 25 20 15	1,5
30-40%	Плазмозамещающие растворы: - коллоидные - кристаллоидные Эритроцитарная массы или взвесь Свежемороженая плазма	25 20 30 25	1,6
Более 40%	Эритроцитарная масса или взвесь Свежемороженая плазма (или концентрированная кровь) Коллоидные растворы и/или альбумин (чем выше объем кровопотери, тем меньше искусственных плазмозамещающих растворов в пользу альбумина) Кристаллоидные растворы	30 35 (до 65) 20 15	1,8

избыточного фибринолиза

3. Отказ от применения гепарина с целью предотвращения внутрисосудистого свертывания
4. Заместительная терапия путем введения свежемороженой плазмы, эритроцитной массы не более 3 суток консервации, белковых препаратов
5. Стимуляция сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (дицинон, этамзилат, АТФ)
6. Введение кардиотонических средств возможно только при восполненной кровопотере. Необходимым условием проведения терапии при акушерских кровотечениях является соблюдение этапности лечения, контроль за жизненно важными функциями организма, особенно за системой гемостаза

Сотрудники Санкт-Петербургской областной клинической больницы разработали собственную схему составления программ инфузионно-трансфузионной терапии вне зависимости от локализации источника кровотечения и причины, его вызвавшей (таблица 4)

По мнению авторов, такая программа позволяет оптимизировать и стандартизировать подходы к выбору средств инфузионно-трансфузионной терапии, и тем самым создает необходимые предпосылки для успешного лечения больных с острой кровопотерей

В настоящее время принято считать, что кровопотерю до 1 л целесообразно восполнять растворами кристаллоидов, гидроксизилкрахмала, декстранов и свежемороженой плазмой. Предпочтение отдается растворам кристаллоидов и гидроксизилкрахмала, так как последние, в отличие от декстранов, не вызывают отека и набухания эндотелиоцитов капилляров и таким образом, не нарушают микроциркуляцию. При кровопотере, превышающей 1 л, вышеперечисленная инфузионная терапия дополняется переливанием эритроцитарной массы, а при неустранимом источнике кровотечения переливанием цельной одногруппной крови. Нужно подчеркнуть, что восполнение дефицита ОЦК должно быть полноценным по времени и по объему. Инотропная поддержка сердца осуществляется в/в инфузией допамина со скоростью 5-6 мкг/кг/мин. По показаниям могут быть применены мезатон, адреналин, глюкокортикоиды

При заместительной терапии массивной кровопотери необходимо принимать во внимание следующие обстоятельства: После замещения 1 ОЦК остается 25% «своей» крови и факторов свертывания; после замещения 2 ОЦК - 10%; после замещения 3 ОЦК - 4%. Снижение всех факторов свертывания до 20-40% от нормального содержания может обусловить кровотечение, поэтому возмещение факторов свертывания следует начать уже при возмещении первого ОЦК.

1 флакон свежемороженой плазмы повышает содержание факторов свертывания на 2-5%

Число тромбоцитов после трансфузии 2 ОЦК снижается приблизительно до 50% от исходного.

Максимальное повышение числа тромбоцитов в 1 мкл приблизительно соответствует числу перелитых флаконов тромбоцитной массы, $\times 8\,000$, т.е. переливание 8 флаконов тромбоцитной массы повысит содержание тромбоцитов на 64 000 /мкл.

Тромбоконцентраты содержат $(4 \div 6) \times 10^{10}$ в 50 мл плазмы. Желательна, а при введении больших количеств тромбоконцентрата - обязательна групповая совместимость.

Криопреципитат содержит 80 ЕД фактора VIII и до 250 мг фибриногена в 5-10 мл плазмы.

Возможны 2 тактики предотвращения коагулопатии разведения при массивной трансфузии:

1. Больному вводят концентраты эритроцитов и кристаллоиды (Рингер-лактат и физ. р-р). Для расширения объема плазмы могут быть использованы и коллоиды (альбумин). После возмещения каждого 1 ОЦК вводят 6 флаконов СМП. После возмещения 2 ОЦК вводят еще 6 флаконов плазмы и 5 флаконов тромбоцитной массы. Поскольку в плазме снижено содержание фактора VIII - после возмещения каждые 2 ОЦК нужно ввести 10-20 флаконов криопреципитата. После возмещения каждого ОЦК необходим лабораторный контроль - ЧТВ, АЧТВ, ПТВ, тромбиновое время, число тромбоцитов.

Такой подход позволяет поддерживать концентрацию факторов свертывания выше 20%.

2. Возмещение концентратами эритроцитов и кристаллоидами. После каждого возмещенного ОЦК вводят 10 флаконов криопреципитата, чтобы обеспечить нормальный уровень фактора

ПРОГРАММА ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ДВС-СИНДРОМА

1. Свежемороженая плазма 1-2 л/сутки в 2-3 приема
2. Гепарин по 5 тыс. ЕД на каждые 300-500 мл криоплазмы (при профузном кровотечении по 2,5 тыс. ЕД на 1 дозу криоплазмы)
3. Плазма-лейкоцитозерез или плазмаферез с дополнительным фильтрационным удалением лейкоцитов
4. Антитела к интегрину
5. Ингибиторы протеаз в больших дозировках (например 100-500 тыс ЕД контрикала в сутки)
6. Эритроцитарная масса до гематокрита 32-36%
7. Концентрат тромбоцитов по 4-6 доз в сутки

VIII, и 6 флаконов плазмы. После возмещения каждые 2 ОЦК - вводят 5 флаконов тромбоцитарной массы.

Если кровотечение относительно медленное, и полное возмещение ОЦК производится в течение 24 часов - коагулопатия разведения не развивается, и «профилактическое» возмещение - не является необходимым.

СМП и тромбоцитарная масса содержат эритроциты, поэтому при переливании больших их количеств Rh-отрицательным пациентам, особенно молодым женщинам, - необходима профилактика Rh-конфликта.

Поддержание адекватного газообмена в легких, в зависимости от тяжести состояния больной, может достигаться ингаляцией увлажненного кислорода и искусственной вентилицией легких.

Коррекция метаболических нарушений заключается в коррекции электролитного дисбаланса, кислотно-основного состояния, энергетической поддержки организма.

Анестезиологическое пособие состоит в адекватном обезболивании родов и раннего послеродового периода, а также в проведении общего обезболивания при хирургических вмешательствах по поводу кровотечения. В условиях гиповолемии препаратами выбора для общего обезболивания являются кетамин, оксибутират натрия, векуроний или панкуроний.

Свои особенности имеет программа интенсивной терапии при акушерских массивных кровотечениях, осложнившихся ДВС-синдромом.

Основы базисной, патогенетической терапии ДВС-синдрома [З.С.Баркаган, 1992].

В комплексе мероприятий, направленных на ликвидацию ДВС-синдрома, важнейшее место, наряду с ранней и достаточной этиотропной терапией (см. выше), должны занимать следующие методы лечения, используемые в интенсивной терапии критических состояний: 1) противошоковые мероприятия с коррекцией гиповолемии, водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса под контролем ЦВД. При этом, начинать трансфузионную терапию следует с плазмозаменителей гемодинамическим действия (реополиглюкин, желатиноль и др.), внутривенных введений щелочных растворов (что важно для ослабления явлений ОПН) - 4 % гидрокарбоната натрия, трисамина; 2) раннее подключение ИВЛ, как правило, с положительным давлением в конце выдоха, без чего часто не удается добиться снижения гипоксии; 3) стимуляция диуреза (лазикс, маннитол и др.); 4) назначение антагонистов опиоидов (налуксон) в случае плохо контролируемого шока; 5) при инфекционно-токсическом шоке, наряду с введением антибиотиков, внутривенная инфузия больших доз глюкокортикоидов (до 500 мг и более преднизолона или метилпреднизолона в сутки); 6) введение препаратов, улучшающих микроциркуляцию (трентал, пентоксифиллин и др.).

Основу терапии собственно ДВС-синдрома составляет разработанный нами криоплазменно-антиферментный комплекс. Его основа - это возможно более раннее и быстрое внутривенное введение свежемороженой плазмы (в 2-3 приема, до 1-2 л в сутки), под прикрытием капельных инфузий реополиглюкина, как дезагреганта, а в другую вену - гепарина по 5000 ед на каждые 300-500 мл криоплазмы (при ДВС-синдроме, протекающих с профузными кровотечениями, доза гепарина должна быть уменьшена до 2500 ед на дозу плазмы). Основная цель применения этого лечебного комплекса состоит отнюдь не в возмещении ОЦК, а в том, чтобы восстановить гемостатический потенциал крови больного путем уравнивания соотношения протеаз и антипротеаз, факторов свертывания крови и антикоагулянтов, компонентов калликреин-кининовой и фибринолитической систем с их ингибиторами. В связи с этим уместно напомнить, что в процессе развития острого и подострого ДВС-синдрома вначале резко активируются все протеолитические системы плазмы, а затем происходит их значительное истощение и вторичное ингибирование

**АБСОЛЮТНО ПРОТИВОПОКАЗАНЫ
ПРИ ВСЕХ ВИДАХ ДВС-СИНДРОМА**

1. Фибриноген.
2. Препараты сухой плазмы.
3. Селективные ингибиторы фибринолиза
- аминакапроновая и транексамовая кислоты

продуктами протеолиза, что ранее обозначалось термином «коагулопатия потребления». При этом выяснилось, что в наибольшей степени истощению и ингибции подвергаются физиологические антикоагулянты – ингибиторы тканевого фактора и фактора VIIa (ЛАКИ и др.), плазменный кофактор гепарина (антитромбин III), протейны С и S, а также тканевой (эндотелиальный) активатор фибринолиза (ТАП). В отличие от этого, уровень ингибитора плазмина (альфа2-антиплазмина и ингибитора ТАП существенно возрастает, особенно при инфекционно-септическом ДВС-синдроме. Все эти сдвиг в совокупности быстро делают процесс диссеминированного свертывания крови некомпенсируемым и неконтролируемым, тем более, что продукты активации ферментных систем и протеолиза усиливают повреждение эндотелия и образование в нем тканевого тромбопластина.

После выяснения всех этих закономерностей, в течение последних 10-15 лет делались попытки добиться купирования ДВС-синдрома путем инфузий отдельных антикоагулянтов – антитромбина III (с гепарином или без него), протейном С и др. Эти воздействия оказались намного более эффективными, чем лечение одним лишь гепарином, но, по вполне понятным причинам, не могли компенсировать большую часть формирующихся при ДВС-синдроме нарушений гемостаза. Стало очевидным, что лишь в свежемороженой плазме (СЗП) содержится большинство компонентов плазменных ферментных систем, необходимых для нормализации у больных с ДВС-синдромом свертывающей системы крови. Нужно еще раз подчеркнуть, что инфузии СЗП следует применять не поздно, с целью возмещения кровопотери, а возможно более рано и быстро для коррекции сдвигов в системе гемостаза, чем наша методика отличается от рекомендаций многих других авторов.

Следует однако отметить, что и этот лечебный комплекс, который намного улучшил исходы ДВС-синдрома, снизив летальность в 4-6 раз, не смог обеспечить устранения ряда весьма серьезных проявлений и осложнений ДВС-синдрома. Из них наиболее важны следующие:

1) засорение плазмы большим количеством микросгустками, агрегатами клеток крови и их фрагментами, усиливающими блокаду микроциркуляции и дисфункцию органов-мишеней; 2) циркуляцию и фиксацию в зоне микроциркуляции активированных лейкоцитов (макрофагов, гранулоцитов), секретирующих ряд протеаз (лейкоцитарную эластазу и др.) и других биологически активных агентов (интерлейкинов, опухолевого фактора и др.), которые играют важную роль в поддержании интоксикации, блокады микроциркуляции, в развитии интерстициального отека легких и дистресс-синдрома, метаболических нарушений, повышают тромбогенную активность эндотелия; 3) нарастание содержания в плазме больных продуктов протеолиза, из которых многие нарушают функцию оставшихся в циркуляции тромбоцитов, усиливают нарушения фибринолиза; 4) нарастание содержания в плазме больного коагуляционно активных фосфолипидных матриц, поддерживающих гиперкоагуляцию и способствующих прогрессированию ДВС-синдрома даже на фоне интенсивной антикоагулянтной терапии; 5) повышение уровня в плазме антиплазмина и ингибитора ТАП.

Инфузионная терапия и трансфузии СЗП заметно снижают все эти патогенные воздействия (путем разведения, усиления элиминации и нейтрализации некоторых биологически активных агентов), но они часто все же недостаточны для получения нужного терапевтического эффекта. В подобных случаях необходимый результат может быть достигнут с помощью следующих методов лечения: 1) плазмафереза с удалением лейкоцитарного слоя, т.е. плазма-лейкоцитафереза; либо плазмафереза с дополнительным фильтрационным удалением лейкоцитов (фильтры фирмы «PALL» и др.); 2) дополнительным проведением дезинтоксикации с помощью гемосорбции; 3) использованием с терапевтической целью антигенов к интегрину – веществам, обеспечивающим приклеивание активированных лейкоцитов к стенкам микрососудов, вследствие чего последние подвергаются дезорганизации и тромбированию, особенно в легких.

Ранний плазма-лейкоцитаферез особенно показан при инфекционно-септических ДВС-синдромах, а также при формах этого синдрома, обусловленных острым гемолизом, химическими и термическими ожогами, краш-синдромом. Во многих случаях он позволяет добиться восстановления функции почек без последующем гемодиализа.

Во II и III стадиях ДВС-синдрома, особенно при выраженной гипокоагуляции и геморрагиях, к терапии обязательно подключать трансфузии концентратов тромбоцитов (независимо от их исходного содержания в крови больных) по 4-6 доз в сутки и внутривенные капельные инфузии больших доз антипротеаз широкого спектра действия (например, контрикал по 100-500 тыс.ед. в сутки, дробно).

Они способствуют не только блокаде как плазменного, так и лейкоцитарного протеолиза, ослаблению интоксикации, но и сохранению функции тромбоцитов к купированию неконтролируемых кровотечений. По нашим наблюдениям, апопротейн в этом отношении оказался менее эффективным, чем перечисленные антикоагулянты.

Вполне понятно, что при значительной анемизации к указанной терапии следует подключать трансфузии эритроцитарной массы или взвеси, с помощью которых мы стремимся поддержать гематокритный показатель на удовлетворительном уровне (32-36%), но отнюдь не добиваться быстрой полной нормализации его, ибо это ведет к избыточным трансфузиям и углублению нарушений микроциркуляции в связи с ослаблением капиллярной гемодилуции.

Абсолютно противопоказанными при всех видах ДВС-синдрома мы считаем внутривенные введения фибриногена и препаратов сухой плазмы, поскольку они не сбалансированы с антикоагулянтами и усиливают блокаду микроциркуляции, повышают вязкость крови. Не должны применяться в любой форме и селективные ингибиторы фибринолиза (аминакапроновая, и транексамовая кислоты и др.). Эти препараты потенцируют ДВС-синдром, усиливают блокаду микроциркуляции и явления недостаточности почек, легких и других органов.

В заключение следует отметить, что указанный выше терапевтический комплекс подвергся весьма жестким испытаниям не только в различных центрах интенсивной терапии, но и в полевых условиях при массовых поражениях. Во всех известных нам сообщениях приводится массив данных, подтверждающих высокую эффективность такого лечения, что было отмечено на Советско-Американском симпозиуме по краш-синдрому, состоявшемуся в Национальном центре здоровья США в 1991 г. В частности, применение этого комплекса способствовало тому, что при краш-синдроме удалось снизить в 2 раза частоту реинфузионного шока и намного смягчить его тяжесть, - уменьшить число ампутаций конечностей в 4,3 раза, а при инфекционно-деструктивных заболеваниях легких снизить летальность в 4,5 раза и уменьшить тяжесть локальных изменений и сроки респираторной помощи. Именно это позволило А.М.Воробьеву прийти к заключению, что «на сегодняшний день, наиболее эффективным средством лечения хронически и остро текущего ДВС-синдрома при любом процессе является плазмаферез с переливаниями больших количеств (1-2 л) свежемороженой плазмы». В другой публикации им отмечен приоритет отечественных исследований в этой области и сделан вывод, что без указанных выше новых подходов, в особенности без применения свежемороженой плазмы и плазмафереза, не было бы ни спасенных от ампутаций в Армении, ни успехов интенсивной терапии. К этому следует лишь добавить, что в комплексной терапии ДВС-синдрома исключительно важны и все другие упомянутые в этой статье лечебные воздействия – от инфузионной и лекарственной противошоковой терапии и ИВЛ до применения гепарина, антипротеаз, трансфузий тромбоцитов, селективного удаления лейкоцитов и коагуляционно активных микромебран, своевременного подключения антибактериальных препаратов. Такая комплексная терапия позволяет снизить во много раз как летальность больных с различными видами ДВС-синдрома, так и число тяжелых, инвалидизирующих осложнений.

Вторым решением проблемы борьбы с кровотечениями является использование современных способов восполнения кровопотери и профилактики кровотечения у женщин групп «высокого риска» по кровотечению. Речь идет о разновидностях аутогемо- и плазмодонорства, куда относятся предоперационная заготовка компонентов крови, гемодилюция, интраоперационная реинфузия крови.

Предоперационная заготовка компонентов крови

В гинекологической практике предпочтительнее заготовка эритроцитарной массы в количестве 200-300 мл за 2-7 дней до операции за 1 или 2 эксфузии. Возмещение осуществляется коллоидными или кристаллоидными растворами в соотношении 1:1. Хранение эритроцитарной массы при температуре 4°C.

В акушерстве проводится дробная заготовка аутоплазмы методом плазмафереза в количестве 600 мл за 2 эксфузии с интервалом в неделю. Начать заготовку можно за 1-2 месяца до предполагаемого срока родоразрешения.

Показания к аутоплазмадоночеству:

На плазмаферез направляются беременные, планируемые на плановое абдоминальное родоразрешение, с рубцом на матке, многоплодной беременностью, миомой матки, ОПГ-гестозом, миопией высокой степени, предлежанием плаценты, анатомическими особенностями таза, препятствующими родоразрешению через естественные родовые пути, а также женщины с суммой относительных показаний.

Противопоказания:

1. Анемия (уровень гемоглобина ниже 90 г/л, гематокрита менее 30%, эритроцитов менее 2,5 млн/мкл)
2. Контроль за состоянием плода осуществляется методом кардиотокографии. Плазмозамещение коллоидными или кристаллоидными растворами в соотношении 2:1. Хранение плазмы при температуре -18°C, переливание аутоплазмы - во время кесарева сечения.

Управляемая гемодилюция

Различают нормоволемическую и гипероволемическую гемодилюцию. Нормоволемическая гемодилюция показана при оперативных вмешательствах в гинекологии. Больной после введения в анестезию производят эксфузию крови в количестве 500-800 мл с одновременной инфузией плазмозамещающих растворов в равном объеме. Заготовленная таким образом кровь реинфузируется после достижения хирургического гемостаза. В качестве гемодилютантов целесообразно использовать растворы естественных и синтетических коллоидов.

Противопоказания для гемодилюции: Исходная анемия, выраженная коронарная патология, обструктивные заболевания легких, тяжелая почечная патология, выраженная гипертензия, цирроз печени, дефекты в системе гемостаза, эндогенные интоксикации.

В акушерстве нормоволемическая гемодилюция не может быть использована. Поэтому многие авторы рекомендуют при проведении операции кесарева сечения методику гипероволемической гемодилюции, сущность которой состоит в предварительном переливании растворов с высоким коллоидно-осмотическим давлением или осмолярностью. Преимущества метода заключаются в улучшении микроциркуляции, в частности в маточно-плацентарной зоне, и реологических свойств крови, в профилактике тромбозов и гнойно-септических осложнений, усилении лактации. Для гипероволемической гемодилюции необходимо использовать растворы альбумина, реополиглобулина, крахмала, которые хорошо переносятся, улучшают тканевую перфузию, длительно циркулируют в сосудистом русле, не представляют риска для беременной и плода.

Противопоказаниями к методу являются выраженная анемия, митральные пороки сердца, почечная недостаточность, гипокоагуляция, внутриутробное страдание плода.

Интраоперационная реинфузия крови

Наиболее перспективным представляется метод интраоперационной реинфузии, известный с 1914 года. С появлением в 60-х годах сепараторов крови появилась возможность отмывания собранных эритроцитов аппаратным способом. Кровь из операционной раны аспирируется с помощью стерильного насоса в специальную емкость, где смешивается с антикоагулянтом, затем поступает в сепаратор, где во время вращения промывается физиологическим раствором, происходит гемоконцентрация, и конечным продуктом является эритроцитарная масса с гематокритом порядка 60%.

Реинфузия крови показана при гинекологических операциях с предполагаемой кровопотерей более 500 мл и является методом выбора у пациенток с редкой группой крови, отягощенным аллергологическим и гемотрансфузионным анамнезом. Перспективно применение данного метода при консервативной миомэктомии, при гистерэктомии, распространенном эндометриозе органов малого таза.

Наличие в брюшной полости жидкостей типа раствора фурацилина, небольших количеств спирта, йода, содержимого кист не является противопоказанием к реинфузии, ибо эти вещества будут вымыты во время промывания при высокой скорости вращения.

Абсолютным противопоказанием к реинфузии является наличие в брюшной полости кишечного содержимого, гноя. Относительным противопоказанием является наличие у больной злокачественного новообразования.

Применение реинфузии при операции кесарева сечения возможно, однако необходимо помнить о наличии тромбопластических субстанций в околоплодных водах и возможности их переноса в сосудистое русло пациентки. Поэтому перед операцией у беременной целесообразно произвести амниотомию, использовать второй насос непосредственно после извлечения плода для аспирации околоплодных вод, сыровидной смазки, мекония. После этого можно пользоваться насосом для сбора и реинфузии. Кроме того, в конструкции аппарата предусмотрен особый режим высококачественной отмывки большим количеством раствора, делающий процедуру безопасной в акушерстве.

Показания в акушерстве:

1. Повторное кесарево сечение
2. Кесарево сечение и консервативная миомэктомия
3. Кесарево сечение с последующей ампутацией (экстирпацией) матки
4. Варикозные расширения вен матки, гемангиомы органов малого таза

Противопоказания - те же

Высокая эффективность, простота выполнения, отсутствие осложнений открывают методу интраоперационной реинфузии крови широкие перспективы в акушерстве и гинекологии.

Необходимо отметить, что перечисленные методы аутодонорства не следует противопоставлять друг другу. К каждому из них есть свои показания и противопоказания, однако их рациональное использование позволяет в значительном большинстве случаев существенно уменьшить применение донорской крови и ее компонентов, избежать опасности заражения ВИЧ-инфекцией и гепатитом, значительно снизить материнскую заболеваемость и летальность.

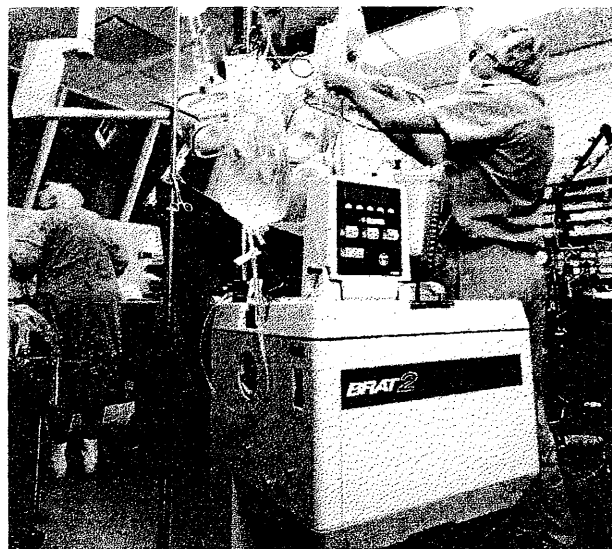
Список использованной литературы

1. Irwin R.S., Cerra FB, Rippe J.m. Intensive Care Medicine. - 4th edition, vol. 1,2, Lippincott-Raven Publ., 1999, - 2520 p.
2. Pearl R.G. Treatment of shock - 1998// Anesth and Analg - 1998. - suppl. Rev.Course Lect. - p. 75-84
3. Михась Биз. Гидроксизтилкрахмал: Новый плазмозамениватель в терапии гиповолемии и шока// Вестник интенсивной терапии. - 1996ю- №4ю- с.19-23
4. Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баронов И.И. Современные подходы и новые технологии при профилактике и лечении кровопотери в акушерстве// Акушерство и гинекология. - 1998. - №4. - с. 44-47
5. Кулаков В.И. и соавт. Профилактика и лечение кровотечений в акушерстве и гинекологии: Методические рекомендации №96/120 МЗ Российской Федерации. - М., 1997. - 24 с.
6. Марютин П.В. и соавт. Кровопотеря-гиповолемия, подходы к инфузионно-трансфузионной коррекции// Анестезиология и реаниматология. - 1998. - №3. - с. 35-41
7. Баркаган З.С. Узловые вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС-синдрома// Вестник интенсивной терапии. - 1992. - №1. - с. 11-16
8. Оборин А.Н., Шичкин В.П. Роль фактора некроза опухолей - α при травматическом шоке и острой кровопотере// Журнал АМН України. - 1998. - т.4. - №2. - с. 253-267

Выполнение оперативных вмешательств, сопряженных с высоким риском значительной интраоперационной кровопотери, обуславливает необходимость разработки оптимальных трансфузионных программ. Восполнение кровопотери переливанием больших объемов донорской крови таит в себе реальную угрозу развития ряда опасных осложнений, связанных с изосерологической несовместимостью и передачей инфекционных заболеваний реципиенту: вирусных (СПИД, гепатит В, цитомегаловирусная инфекция), паразитарных (малярия, филяриоз, трипаносомоз, токсоплазмоз), бактериальных (в том числе бруцеллез, риккетсиоз, сифилиз, лепра), грибковых (аспергиллез). Кроме того, переливание гомологичной крови по своей сути является наиболее частой формой трансплантации чужеродной ткани. Этим обуславливается широкий спектр иммунных посттрансфузионных реакций. При массивной трансфузии донорской крови иногда не только не удается получить ожидаемого эффекта, но напротив, развиваются тяжелые осложнения, совокупность которых получила название «синдром гомологичной крови». В механизме его развития принимает участие иммунобиологические факторы плазмы: белки (иммуноглобулины), лейкоциты, тромбоциты, обуславливающие тканевую несовместимость. При массивной гемотрансфузии в организм реципиента вводится большое количество иммунокомпетентных, иммунопродуктивных и иммуноагрессивных факторов, от которых зависит несовместимость донорской крови как ткани. Гемолитические трансфузионные реакции, хотя на первый взгляд и кажутся не столь устрашающими, как СПИД, но все же являются основной причиной фатальных исходов трансфузий. Дополнительную проблему при гомологичной трансфузии могут представить реакции иммунизации против антигенов клеток крови, которые снижают эффективность и безопасность последующих трансфузий. Гомологичная трансфузия может сопровождаться также неблагоприятными иммуномодулирующими реакциями - такими как рецидивирование опухолевых заболеваний, угнетение сопротивляемости в отношении бактериальных инфекций.

Разумной альтернативой возмещению операционной кровопотери гомологичной кровью является переливание собственной крови больного, путем реинфузии в процессе и по окончании операции. Реинфузия аутологичной крови впервые была произведена в 1818 году. Чаще всего этот метод используется в торакальной, сосудистой хирургии и кардиохирургии, при нарушенной трубной беременности, разрывах селезенки, ранениях груди и органов брюшной полости. При использовании автоматических сепараторов, непрерывное центрифугирование крови с добавлением стерильных солевых растворов обеспечивает достаточное освобождение эритроцитов от плазмы и содержащихся в ней фрагментов клеток крови, раневого детрита, свободного гемоглобина, иммунных комплексов, биологически активных веществ. Интраоперационная аутоотрансфузия с отмыванием эритроцитов и сепарацией клеток крови по эффекту превосходит трансфузии гомологичной крови. Особое значение этот метод имеет в кардиохирургии, где широко применяется в раннем постперфузионном периоде «аппаратная кровь». В некоторых случаях аутокровь является единственно приемлемой. Например, для больных с редким фенотипом крови в критический момент может не оказаться совместимой гомологичной крови. Иногда кровопотеря происходит настолько быстро, что единственным пригодным методом ее возмещения может оказаться реинфузия аутокрови, собранной из раны. Наконец, аутоотрансфузия может оказаться единственным пригодным методом у больных, отвергающих трансфузии донорской крови по религиозным соображениям (свидетели Иеговы) или из страха инфицирования.

Бэйлоровская система для быстрой реинфузии аутологичной крови «BRAT 2» позволяет безопасно сочетать ускоренную обработку крови и быструю реинфузию.



Система разработана практикующими клиницистами и исследователями Бейлоровского медицинского колледжа и Методистского госпиталя в Хьюстоне и опробована при тысячах процедур, проведенных в крупных медицинских центрах по всему миру

- Обработка и возвращение крови со скоростью кровопотери
- Встроенный детектор воздушных пузырьков и пены
- Полностью автоматизированный рабочий цикл для обеспечения оптимального качества отмываемых и реинфузируемых эритроцитов
- Возможность программирования как полного объема обычных операций, так и специальных процедур
- Встроенный источник вакуума мощностью 50-300 мм рт.ст.
- Возможность получения плазмы с высоким содержанием тромбоцитов (до 60-80 % от всего объема обработанной крови)
- Детектор уровня свободного гемоглобина в плазме
- Режим автоматического повторного заполнения при выявлении высокого уровня свободного гемоглобина в плазме
- Подсчет объемов, облегчающий регистрацию количества обработанных жидкостей

Новая геометрия ротора центрифуги, впервые разработанного специально для интраоперационной реинфузии и эритроцитов, обеспечивает следующие преимущества:

- Постоянно высокий гематокрит
- Практически полное удаление гепарина
- Меньшая скорость вращения ротора, благодаря чему уменьшается механическое повреждение эритроцитов
- Низкий уровень шума при работе аппарата

Представительство в Украине: Гамбро АБ Украина

Украина, г. Киев, ул. Дегтяревская, 23,
Городская детская клиническая
инфекционная больница
gambro_ua@mail.kar.net

(044) 213 74 79
(044) 274 95 47
(044) 274 95 57
(044) 274 95 67

ТРОМБОЗ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: АСПЕКТЫ, ИМЕЮЩИЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues

Ian A Greer

The Lancet, 1999, v. 353, pp. 1258-1265

Тромбоз легочной артерии - основная причина материнской смертности в Объединенном Королевстве, и в настоящее время отмечается тенденция к росту ее частоты. Ее источником является тромбоз глубоких вен. К важным аспектам относятся патофизиология, диагностика и лечение тромбоза у беременных, особенно применение антикоагулянтов. Врожденная и приобретенная тромбофилия вносят вклад в патофизиологические процессы, лежащие в основе невынашивания беременности, замедления внутриутробного развития, преэклампсии, и открывают новые возможности для лечебных вмешательств. Высокая распространенность тромбофилических дефектов среди населения, связь дефектов с возникновением нарушений у матери и плода, особые аспекты лечения обуславливают необходимость понимания акушерами этой проблемы.

В Объединенном Королевстве тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) является основной причиной материнской смертности [1]. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) является источником этого нарушения и часто протекает нераспознанным [2]. ТГВ при беременности сопровождается повышенным риском развития в дальнейшем тромбоза и недостаточности глубоких вен. К факторам риска ТГВ относятся врожденная и приобретенная тромбофилия, которые, возможно, играют роль в патогенезе невынашивания беременности, нарушений внутриутробного развития, преэклампсии. Возможно, наиболее убедительным свидетельством является связь между тромбофилией вследствие наличия антифосфолипидных антител и активацией системы свертывания [3] и инфарктом плаценты. Рандомизированное управляемое исследование [4] показало, что аспирин и гепарин, назначенные для снижения активности свертывания, улучшают исход беременности. Роль синдрома антикардиолипидных антител в развитии таких осложнений будет в этом журнале объяснена позже в статье M. Greaves [5]. Эта статья сфокусирована на вопросах венозного тромбоза и врожденной тромбофилии, имеющих значение для матери и плода.

Эпидемиология тромбоэмболической болезни в связи с беременностью

Суммарная частота фатальной ТЭЛА в связи с беременностью снижалась с начала 1950-х годов, особенно среди женщин после влагалищных родов (рис. 1). Однако, с 1980-х годов появилась тенденция к росту [1], что освещает необходимость в тромбопрофилактике после влагалищных родов у женщин, подверженных риску тромбоэмболических осложнений. Частоту нефатальных явлений труднее установить, чем частоту фатальных. Частота антенатального ТГВ составляет 0,615 на 1000 беременностей у женщин в возрасте моложе 35 лет, и 1,216 на 1000 беременностей у женщин в возрасте старше 35 лет [6]. Частота послеродового ТГВ составляет около 0,615 на 1000 беременностей у женщин моложе 35 лет, и 0,72 на 1000 беременностей у женщин старше 35 лет. Антенатальный ТГВ встречается чаще, чем послеродовой [6,7], в отношении которого данные могут быть недостаточно точными и полными, поскольку женщина может находиться под наблюдением интерниста, а не акушерской службы. Почти 40% послеродового ТГВ проявляются после выписки из лечебного учреждения. Возраст и оперативное родоразрешение являются основными факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений (рис. 2).

Другими факторами, способствующими венозным тромбоэмболическим осложнениям при беременности, являются масса более 80 кг, семейный или личный анамнез тромбоза, и тромбофилия [8]. Венозные тромбоэмболические осложнения при беременности сопровождаются повышенным риском венозных тромбоэмболических осложнений в будущем. Почти у 2/3 женщин с венозными тромбоэмболическими осложнениями при беременности развивается недостаточность глубоких вен в пораженной конечности [9], и эта частота значительно выше, чем при ТГВ вне беременности. Это повышение частоты может отражать более частое развитие илюфеморального тромбоза при беременности.

Патогенез венозных тромбоэмболических осложнений

Описанная Вирховым триада факторов, лежащих в основе развития венозного тромбоза - чрезмерная свертываемость, венозный стаз, повреждение сосуда - имеют место при беременности. При беременности отмечается повышение содержания прокоагулянтных факторов, таких как фактор фон Виллебранда, фактор VIII, фактор V, фибриноген, наряду с приобретенной резистентностью к эндогенному антикоагулянту - активированному протеину С, и снижением концентрации протеина S - кофактора протеина С [10]. Эти изменения сопровождаются нарушением фибринолиза вследствие повышения содержания ингибиторов 1 и 2 активатора плазминогена, последний из которых производится плацентой [11]. Эти изменения отражают физиологическую подготовку к необходимости обеспечения гемостаза в родах. Венозный стаз отмечается при беременности к концу первого триместра и достигает максимума к 36 неделям [12]. Повреждение эндотелия тазовых сосудов может иметь место при влагалищном или абдоминальном родоразрешении. Таким образом, налицо «полный комплекс» факторов, способствующих развитию тромбоза при беременности.

У беременных женщин ТГВ почти в 90% случаев поражает левую сторону, по сравнению с 55% вне беременности [8,9]. Это различие может отражать сдавление левой подвздошной вены правой подвздошной и яичниковыми артериями, которые пересекают вену только слева. Более того, при беременности илюфеморальный ТГВ встречается чаще, чем ТГВ голени (соответственно 72% и 9%), а илюфеморальный ТГВ чаще, чем ТГВ голени, приводит к ТЭЛА. ТГВ при беременности может проявляться или сопровождаться болью внизу живота вследствие перивариального коллатерального кровообращения или тромбоза. Если ТГВ сочетается с

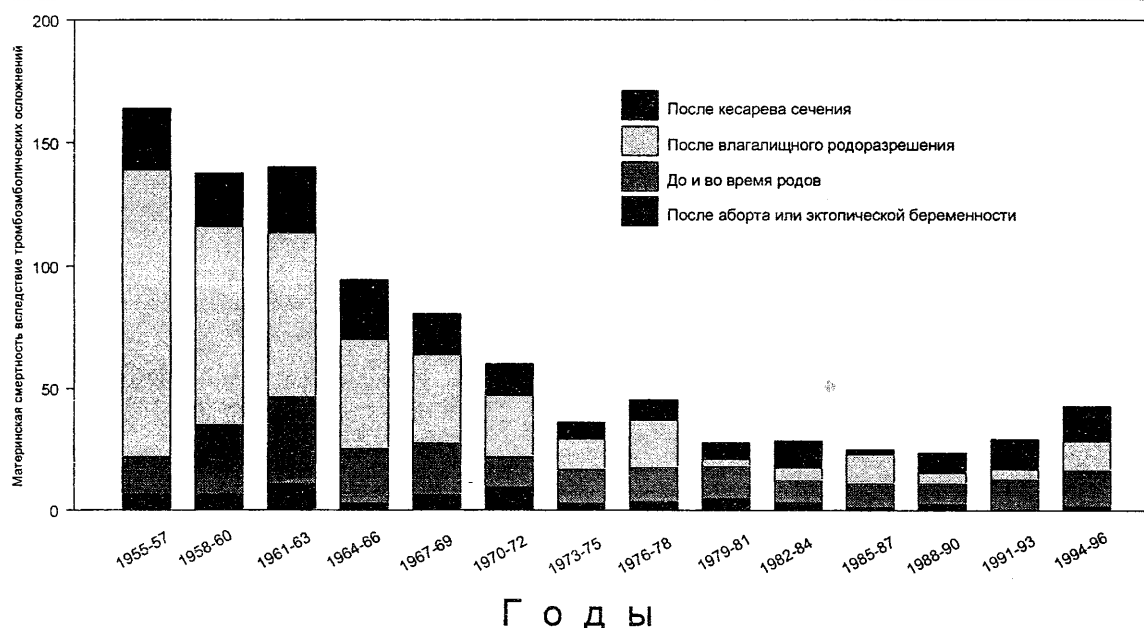


Рисунок 1: Число случаев фатальной тромбозии легочной артерии при беременности и в послеродовом периоде в Англии в 1955-84 гг. и в Объединенном Королевстве в 1985-1996 гг. Данные конфиденциального анализа материнской смертности

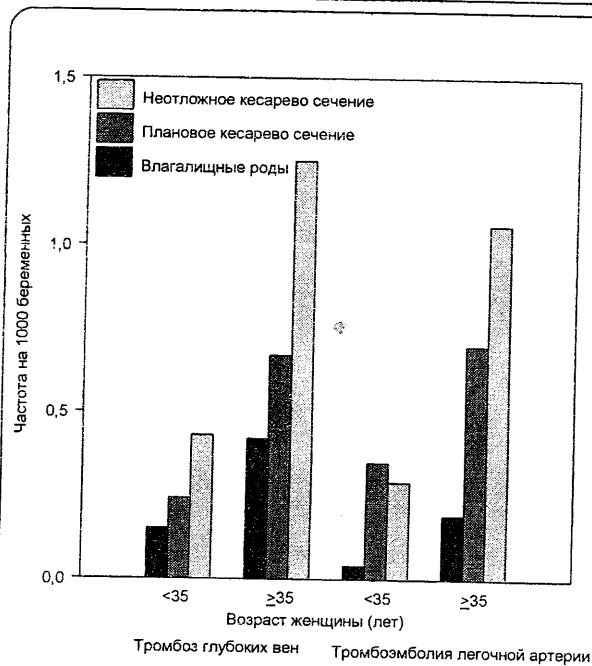


Рисунок 2: Частота послеродового тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии в зависимости от возраста женщин и способа родоразрешения

умеренной лихорадкой и лейкоцитозом, эта боль может быть ошибочно принята за проявление внутрибрюшных заболеваний, таких как инфекции мочевыводящих путей или аппендицит.

Врожденная тромбофилия и венозные тромбозы в связи с беременностью

Тромбофилические состояния, описанные ранее в этом журнале F. Rozendaal [13], лежат в основе многих тромбофилических нарушений при беременности [14]. Основными врожденными тромбофилиями являются недостаточность антитромбина, протейна С и протейна S, и присутствие фактора V Leiden, варианта гена протромбина, и гомозиготности в отношении термолабильного варианта метилентетрагидрофлат редуктазы. Фактор V Leiden проявляется резистентностью к активированному протенну С и является наиболее частым дефектом, лежащим в основе венозной тромбозной болезни [16], но такая резистентность может быть обусловлена нарушениями, отличными от фактора V Leiden, в частности синдромом антифосфолипидных антител и другими генетическими дефектами молекулы V фактора. Резистентность может быть также приобретенной при беременности как результат повышения содержания факторов V и VIII [10,16].

Показана связь генетической вариативности гена протромбина [17] с венозной тромбозной болезнью при беременности [18]. Однако, необходимо больше информации об этом дефекте при беременности, в частности поскольку он может обнаруживаться при других наследственных тромбофилиях, таких как фактор V Leiden. Гипергомоцистемия - установленный фактор риска венозного и артериального тромбоза, и наиболее часто обусловлен гомозиготностью к термолабильному варианту метилентетрагидрофлат редуктазы [19]. Беременность сопровождается снижением концентраций гомоцистеина, а дополнительный прием фолиевой кислоты также снижает концентрацию гомоцистеина. Однако, роль гомоцистеина в развитии венозных тромбозных осложнений при беременности неясна.

Риск материнской венозной тромбозной болезни при тромбофилии зависит от исходного тромбофилического дефекта, анамнеза тромбофилических осложнений, наличия дополнительных факторов риска. Как указывал Rosendaal [13], клинический тромбоз теперь рассматривается заболеванием с многочисленными причинами, развивающимся вследствие взаимодействия между врожденными и приобретенными факторами риска. Ранее считалось, что риск тромбозных осложнений при беременности среди женщин с тромбофилией в отсутствие антикоагулянтной терапии составлял около 60% у беременных женщин с недостаточностью антитромбина [14,20]. Однако, ретроспективные исследования [20,23] симптоматической родословной показали, что частота венозных тромбозных осложнений среди этих женщин составляет 32-44%. У беременных с аномалиями в системе протейна С и протейна S риск существенно ниже, чем среди женщин с недостаточностью антитромбина, а в послеродовом периоде тромбоз встречается чаще, чем в дородовом периоде. Риск тромбоза при беременности составляет 3-10% при недостаточности протейна С и 0-6% при недостаточности протейна S. После родов риск составляет 7-19% при недостаточности протейна С и 7-22% при недостаточности протейна S [20-23]. Резистентность к активированному протенну С обнаружена у 78% женщин, обследованных на предмет венозного тромбоза при беременности [24], тогда как генотип фактора V Leiden

обнаружен у 46% [25]. Однако, эти исследования включали женщин с венозным тромбозом, и мало информативны в отношении риска тромбоза у женщин с данными мутациями, но без клинических проявлений. В исследовании, включавшем 43 женщины с мутацией фактора V Leiden, из семей с клиническими проявлениями, общая частота тромбоза в связи с беременностью составляла 14% [22]. Этот риск может быть выше в послеродовом периоде [26]. Таким образом, беременность представляется важным фактором, который может способствовать развитию венозных тромбозных осложнений у женщин с этой мутацией. Однако, эти исследования включали только тех представительниц родословной, у которых имелись клинические проявления, поэтому они могут переоценивать риск.

В ретроспективном исследовании McColl et al. [8], включавшем около 72'000 беременностей, беременных женщин с венозными тромбозными осложнениями обследовали на наличие тромбофилии. Распространенность врожденной тромбофилии в этой популяции уже была установлена, и по оценке исследователей риск венозных тромбозных осложнений при беременности составляет 1:437 при факторе V Leiden; 1:113 при недостаточности протейна С; 1:2,8 при недостаточности антитромбина I типа (количественной); 1:42 при недостаточности антитромбина II типа (качественной). Все более жгучей становится потребность в дополнительной информации о природе этих нарушений при беременности, чтобы акушеры могли оценить риск и обеспечить соответствующую тромбопрофилактику. Поскольку риск бессимптомного течения при семейных тромбофилических нарушениях, за исключением недостаточности антитромбина, остается не установленным при беременности, необходимо проведение рандомизированных плацебо-контролируемых исследований тромбопрофилактики для обоснования современных подходов.

Врожденная тромбофилия и утрата плода

Наличие связи между приобретенной резистентностью у активированному протенну С и такими нарушениями как синдром антикардиолипидных антител (причина рецидивирующего невынашивания беременности), побудившее к исследованию влияния врожденной резистентности к активированному протенну С на невынашивание беременности Rai et al. [27] обнаружили значительно большую распространенность такой резистентности среди женщин с рецидивирующим невынашиванием (включая по крайней мере один выкидыш во втором триместре), чем среди женщин с рецидивирующей утратой плода в первом триместре или в контрольной группе рожающих женщин (табл. 1). Эта связь с утратой плода во втором триместре была поддержана исследованием регистрации случаев Grandone et al. [28], показавшим значительно более широкую распространенность фактора V Leiden при рецидивирующем невынашивании, в частности во втором триместре. Когортное исследование Brenner et al. [28] женщин с рецидивирующей утратой плода показало, что распространенность мутации фактора V Leiden составляла 48%; у женщин с фактором V Leiden лишь 19% из 128 беременностей закончились рождением живого ребенка. Другие исследования [30-32] показали отсутствие связи между рецидивирующим невынашиванием беременности и фактором V Leiden (табл. 2). Эти данные, полученные при исследованиях по регистрации случаев и когортных исследованиях свидетельствуют, что рецидивирующее невынашивание в первом триместре не связано с фактором V Leiden, хотя невынашивание во втором триместре может быть связано. Возможным объяснением этому несоответствию является то, что невынашивания в первом триместре отражают несостоятельность имплантации, а невынашивания во втором триместре - тромбофилические явления в плаценте. Когортное исследование Dizon-Towson et al. [30] показали связь с генотипом плода: 8,6% abortных плодов имели генотип фактора V. Эта находка согласуется с более высокой частотой инфаркта плаценты при беременности, сопровождающихся наличием у матери или плода фактора V Leiden [30,33].

Эти исследования регистрации случаев и когортные исследования были сфокусированы на женщин с анамнезом невынашивания. Используя другой подход, Preston et al. [34] изучили исходы беременностей в когорте женщин с тромбофилией. По сравнению с данными, полученными в здоровой контрольной популяции, имеет место повышенный риск утраты плода (отношение кратности 1,35; 95%-ный доверительный интервал 1,01-1,82) и мертворождений (3,6; 1,4-9,4), однако, риск невынашивания не был существенно повышен (1,27; 0,94-1,71) (табл. 2). Исследователи не обнаружили также различий в числе беременностей или случаев утраты плода между женщинами, партнеры которых имели или не имели тромбофилию [34]. Sanson et al. [35] обнаружили повышенную частоту срыва беременности у женщин с недостаточностью антитромбина, протейна С и протейна S, с объединенным отношением кратности для всех трех дефектов 2,0 (1,2-3,3) [35]. Другие тромбофилические дефекты, такие как дисфибриногенемия, также имели связь с утратой плода [36].

Эти данные получены в результате исследований регистрации случаев или ретроспективных когортных исследований. Проспективные продолжительные исследования необходимы для определения риска связанных с беременностью осложнений у женщин с тромбофилическими аномалиями. Тем не менее, доступные данные согласуются с концепцией, что тромбофилия матери несет повышенный риск утраты плода вследствие сосудистых нарушений в плаценте.

Тромбофилия, внутриутробная задержка развития, преэклампсия
Поскольку преэклампсия связана с сосудистым повреждением, которое, в свою очередь, связано с нарушениями свертывания, врожденные тромбофилии могут играть роль в развитии этого нарушения. Когортное исследование Dekker et al. [37], включавшее 101 пациентку с анамнезом преэклампсии,

Таблица 1
Невынашивание беременности, резистентность к активированному протеину С, и фактор V Leiden

Исследование и его структура	Популяция исследования резистентность к протеину С, или фактор V Leiden, или их сочетание	Фактор V Leiden, резистентность к активированному протеину С, или их сочетание	
		Исследуемая группа	Контрольная группа
Rai et al. [276]: Описание случаев резистентности к активированному протеину С	Исследуемая группа: женщины, перенесшие более 3 невынашиваний беременности а) в первом триместре беременности б) включая не менее одного невынашивания во втором триместре Контрольная группа: рожавшие женщины без анамнеза невынашивания беременности	а) 4/70 (5,7%) б) 10/50 (20%)*	3/70 (4,3%)
Grandone et al. [28]: Описание случаев фактора V Leiden	Исследуемая группа: женщины, перенесшие более 2 невынашиваний беременности Контрольная группа: рожавшие женщины без анамнеза невынашивания беременности	7/42 (16,3%) **	5/118 (4,2%)
Dizon-Townson et al. [30]: Описание случаев фактора V Leiden	Исследуемая группа: женщины, перенесшие спонтанные прерывания беременности Контрольная группа: неотобранные беременные	12/176 (6,8%)	17/403 (4,2%)
Dizon-Townson et al. [32]: Описание случаев фактора V Leiden	Исследуемая группа: женщины, перенесшие более чем 3 невынашиваний беременности Контрольная группа: рожавшие женщины	0/40	0/25
Belasch et al. [31]: Описание случаев фактора V Leiden	Исследуемая группа: женщины, перенесшие более 2 последовательных невынашиваний беременности в первом триместре Контрольная группа: рожавшие женщины без анамнеза невынашивания беременности	1/50 (2%)	1/50 (2%)
Brenner et al. [29]: Когортное исследование резистентности к активированному протеину С и фактора V Leiden	Исследуемая группа: женщины, перенесшие более 3 невынашиваний беременности в первом или втором триместрах	19/39 (48%) ***	-

* $p < 0,02$ по сравнению с контрольной группой и группой невынашивания в первом триместре

** $p < 0,02$ по сравнению с контрольной группой; более высокой была также вероятность невынашивания во втором триместре ($p < 0,05$)

*** еще у 5/39 имелась резистентность к активированному протеину С без фактора V Leiden

Таблица 2
Отношения кратности для утраты плода у женщин с тромбофилией (в зависимости от вида тромбофилии) по сравнению с контрольной группой

Тип тромбофилии	Число женщин (беременностей)	Отношение кратности (95%-ный доверительный интервал) *		
		утраты плода	Невынашивания беременности	Мертворождения
Недостаточность антитромбина	108 (250)	2,1 (1,2-3,6)	1,7 (1,0-2,8)	5,2 (1,5-18,1)
Недостаточность протеина С	162 (430)	1,4 (0,9-2,2)	1,4 (0,9-2,2)	2,3 (0,6-8,3)
Недостаточность протеина S	145 (378)	1,3 (0,8-2,1)	1,2 (0,7-1,9)	3,3 (1,0-11,3)
Фактор V Leiden	141 (410)	1,0 (0,6-1,7)	0,9 (0,5-1,5)	2,0 (0,5-7,7)
Сочетанные дефекты	15 (46)	2,0 (0,5-8,1)	0,8 (0,2-3,6)	14,3 (2,4-86,0)

Представлены данные из исследований [30-34]

Контрольную группу составили 395 женщин (1019 беременностей)

* В пересчете на число беременностей и центр (данные Preston et al. [34])

обнаружило, что у 15% женщин имела место резистентность к активированному протеину С, хотя генотипирование фактора V Leiden не выполнялось. Эти исследователи обнаружили также, что у 25% женщин имела место недостаточность протеина S, и у 18% женщин были положительные результаты теста с нагрузкой метионином, который оценивает возможность гипергомоцистемии. Более того, у 30% пациенток обнаружены антикардиолипидные антитела [37]. У нескольких женщин были комбинированные нарушения, но единственной рецидивирующей комбинацией было сочетание недостаточности протеина S и умеренного повышения антикардиолипидных антител. De Vries et al. [38] обследовали 62 женщин с отслойкой плаценты, внутриутробной гибелью плода, или рождением «маленького для гестационного возраста» ребенка при отсутствии антигипертензивных нарушений, и обнаружили, что соответственно у 65%, 56%, 85% имели место тромбофилические нарушения. В целом, у 26% отмечена недостаточность протеина S, у 24% - гипергомоцистемия, у 6% - недостаточность протеина С; недостаточности антитромбина не было выявлено ни у кого [38]. Несколько описаний случаев сообщали также о

резистентности к активированному протеину С при беременностях, осложненных синдромом HELLP (вызванное гемолизом повышение активности ферментов печени и снижение числа тромбоцитов), вариантом преэклампсии, тяжелой преэклампсией, замедлением внутриутробного развития, утратой плода [29,39]. Хотя эти исследования указали на возможную связь между тромбофилией, преэклампсией, отслойкой плаценты, замедлением внутриутробного роста, возможность их интерпретации ограничена «наблюдательным» дизайном. Однако, некоторые исследования описания случаев исследовали резистентность к активированному протеину С и фактор V Leiden.

Проведенное Dizon-Townson et al. [40] исследование случаев показало, что 8,9% женщин с тяжелой преэклампсией были гетерозиготны к мутации фактора V Leiden, по сравнению с 4,2% в контрольной группе. В другом исследовании случаев Grandone et al. [41] сообщили, что среди женщин с преэклампсией частота обнаружения фактора V Leiden составила 10,5%, по сравнению с 2,3% в контрольной группе, т.е. отношение кратности составило 4,9 (1,3-18,3). Эти исследователи оценили также распространенность

гомозиготности к термолabileному варианту метилентетрагидрофлат редуказы: у 29,8% больных с преэклампсией был этот вариант, по сравнению с 18,6% в контрольной группе, и отношение кратности составило 1,8 (1,0-3,5). Эта находка свидетельствует, что гипергомоцистемия может быть фактором риска преэклампсии, предположительно вследствие токсического действия гомоцистеина на эндотелий. Если это действительно так, то может оказаться полезным измерение фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ у женщин с неблагоприятным исходом беременности, поскольку недостаточность этих витаминов может привести к приобретенной гипергомоцистемии, которая излечима приемом фолиевой кислоты и витаминов В₆ [42].

В исследовании случаев, проведенной Lindhoff et al. [43], у 22% из 50 женщин с ранее перенесенной преэклампсией отмечена резистентность к активированному протеину С, по сравнению с 10% среди 50 женщин контрольной группы. Между группами не было отмечено различий в концентрации протеина С или антитромбина, а также не было обнаружено связи между замедлением внутриутробного роста и резистентностью к активированному протеину С. Однако, Lindqvist et al. [44] обнаружили, что у 18% из 122 женщин с преэклампсией, замедлением внутриутробного роста, или их сочетанием, имел место фактор V Leiden, по сравнению с 10% среди 465 здоровых беременных женщин контрольной группы. В их исследовании случаев у женщин с осложнениями беременности (преэклампсия, отслойка плаценты, замедление внутриутробного роста, мертворождение) Kurfelmpinc et al. [45] сообщили об отношении кратности 3,7 (1,5-9,0), 3,1 (1,4-7,1), 3,9 (1,1-14,6) у женщин с фактором V Leiden, гомозиготностью к термолabileному варианту метилентетрагидрофлат редуказы, и вариантом гена протромбина, соответственно. Эти данные свидетельствуют, что фактор V Leiden и гомозиготность к термолabileному варианту метилентетрагидрофлат редуказы predisполагают женщин к преэклампсии. Заслуживает внимания довольно высокая частота (2-10%) гена фактора V Leiden в обследованной популяции. Требуется дальнейшего исследования, почему такой генотип отмечается в популяции. Проводились аналогии с серповидно-клеточной болезнью, при которой наличие серповидно-клеточной аномалии обеспечивает защиту в отношении малярии. Lindqvist et al. [44] сообщили, что среди женщин с фактором V Leiden кровопотеря в родах реже превышает 600 мл и реже развивается послеродовая анемия.

Резистентность к активированному протеину С может быть развиваться в ходе беременности, возможно - вследствие высоких концентраций фактора VIII и фактора V [10]. Однако, приобретенная резистентность не является «ответственной» за все случаи связи резистентности к активированному протеину С с преэклампсией. Нарушение свертывающей системы при преэклампсии означает, что сосудистое повреждение может быть результатом сочетания исходного тромбофилического нарушения, физиологических изменений резистентности к активированному протеину С при беременности, и патологических изменений при преэклампсии.

Скрининг преэклампсии

Нет свидетельств в поддержку рутинного скрининга всех беременных женщин для выявления врожденной тромбофилии. Природа многих врожденных тромбофилий у конкретных лиц неизвестна, как неизвестны и подходы к их лечению. К тому же, вероятно, что стоимость скрининга может быть высокой. Нет сомнения, что скрининг показан у женщин с венозными тромбоэмболическими осложнениями при беременности, или при упоминании этих нарушений в личном или семейном анамнезе. Приблизительно у 50% таких женщин обнаруживаются тромбофилические нарушения. Хотя необходимость в антенатальной тромбопрофилактике может быть неустановленной при некоторых расстройствах, например при бессимптомном факторе V Leiden, существует согласованное мнение, что женщинам с личным анамнезом венозных тромбоэмболических осложнений и с исходной тромбофилической аномалией необходимо назначение во время беременности тромбопрофилактики (см. ниже).

Нет данных, которые свидетельствовали бы о том, что скрининг врожденной тромбофилии у женщин с рецидивирующей утратой плода в первом триместре беременности обоснован, но у больных с рецидивирующей утратой беременности, в том числе с невынашиванием во втором триместре или анамнезом внутриутробной гибели, необходимо проведение скрининга. Скрининг обоснован также у женщин с тяжелым или рецидивирующим нарушением внутриутробного роста или преэклампсией. Однако, у больных с рецидивирующей утратой беременности и исходной тромбофилической аномалией лечебный подход не установлен. Некоторое экстраполирование может быть сделано на основании благоприятных эффектов аспирина и гепарина у женщин с синдромом антифосфолипидных антител, но для оценки эффективности такого вмешательства у женщин с положительными результатами скринингового исследования необходимо проведение контролируемых исследований.

Антикоагулянты и антитромботические методы

Нефракционированный гепарин и гепарины низкой молекулярной массы не проникают через плаценту, а поэтому при их применении нет риска тератогенного действия или кровотечений у плода. Эти препараты не секретируются с грудным молоком и могут применяться при лактации. Их недостатками являются риск развития остеопороза, вызванной гепарином тромбоцитопении, аллергии [46,47].

Варфарин не проникает в грудное молоко в клинически существенных количествах и может быть безопасно применен во время лактации. Однако, этот препарат проникает через плаценту, и варфариновая эмбриопатия может развиваться у 4-5% плодов, подвергшихся воздействию препарата в период с 6 по 9 недели гестации [48]. Варфариновая эмбриопатия может быть

предотвращена заменой варфарина гепарином на протяжении первого триместра беременности. Аномалии центральной нервной системы, отмеченные при воздействии варфарина на плод, могут быть обусловлены спонтанными внутримозговыми кровоизлияниями. Поскольку у плода функция печени незрелая, и концентрации витамин-К-зависимых факторов низкие, лечение матери варфарином сопровождается чрезмерным антикоагулянтным эффектом и опасностью кровотечений у плода. Применения варфарина следует особенно избегать после 36 недель [48,50] из-за риска кровотечений в родах как у матери, так и у плода.

Декстран использовался для тромбопрофилактики при родах и «околородовом» периоде, в частности при кесаревом сечении, но его применение сопровождается существенным риском анафилактических и анафилактоидных реакций. При беременности значительную опасность представляет развитие у матери анафилактоидных реакций, сопровождающихся гипертонусом матки, выраженным дистрессом плода, высокой опасностью гибели плода или глубоких неврологических повреждений [51]. Таким образом, применения декстрана у беременных следует избегать.

Поскольку противотромботические чулки эффективны у небеременных женщин, они могут оказаться полезными и при беременности. Эти чулки препятствуют чрезмерному растяжению вен, и таким образом предотвращают повреждение эндотелия и оголение субэндотелиального коллагена [52]. Другие механические методы профилактики, такие как перемежающаяся пневматическая компрессия, представляют значительную ценность при кесаревом сечении и в ближайшем послеродовом периоде.

Аспирин может предотвратить ТГВ [53], но его эффективность в сравнении с гепарином при беременности не установлена. Аспирин, видимо, менее эффективен, чем гепарин и гепарины низкой молекулярной массы. В случаях, когда введение гепарина противопоказано, или если риск тромбоэмболических осложнений не настолько значителен, чтобы обосновать введение гепарина, может быть показано использование аспирина. Низкие дозы аспирина (60-75 мг/сутки) не повышают риск неблагоприятных исходов беременности. Гирудин применяется у небеременных женщин при вызванной гепарином тромбоцитопении, но используется также и для послеоперационной профилактики. Поскольку гирудин проникает через плаценту, его не следует использовать при беременности; его использование после родов не было исследовано. Наилучшим подходом представляется применение для тромбопрофилактики препаратов с установленной эффективностью.

Ведение больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями

Объективный диагноз венозной тромбоэмболической болезни при беременности имеет критически важное значение. Диагноз важен не только для ведения беременности, но и для других аспектов жизни женщины - таких как контрацепция и ведение последующих беременностей. Всем женщинам с симптомами и признаками, указывающими на возможность венозной тромбоэмболической болезни, необходимо проведение соответствующего обследования.

В большинстве случаев тромбоэмболические осложнения возникают вне лечебного учреждения, поэтому лица, обеспечивающие оказание медицинской помощи беременным, и члены их окружения должны быть насторожены в отношении опасности их развития и predisполагающих к ним факторов риска. Ультрасонография в реальном времени или дуплексная ультрасонография являются диагностическим инструментом первого выбора [54], в частности поскольку большинство случаев ТГВ имеет идиоформальную локализацию. Если результаты первоначального обследования отрицательны, но сохраняется настороженность в отношении возможности ТГВ, - необходимо проведение повторной ультрасонографии. При подозрении на ТЭЛА необходимо проведение вентилационно-перфузионного сканирования легких; в качестве первой меры может быть проведено перфузионное сканирование. Сканирование легких необходимо сочетать с ультразвуковой венографией. Доза облучения плода при ограниченной венографии с сканированием живота, вентилационно-перфузионном сканировании легких и рентгенографии грудной клетки, даже при их сочетанном выполнении, невысока, и риск от их проведения пренебрежимо мал. Если после сканирования легких диагноз ТЭЛА остался спорным, могут быть полезными результаты ультрасонографии: если они положительны, необходимо начать антикоагулянтную терапию. Ангиография легких является «золотым стандартом» диагностики ТЭЛА, но ее проведение редко оказывается необходимым, хотя ею не следует пренебрегать в случаях, когда при высокой клинической вероятности ТЭЛА результаты инструментальных исследований оказались неопределенными. Если клиническое подозрение на венозные тромбоэмболические осложнения сохраняется, но результаты объективных исследований оказались отрицательными или сомнительными, - необходимо начать лечение и повторить обследование в течение 7 дней, и если его результаты окажутся отрицательными, - прекратить лечение.

Применяются лечебные дозы нефракционированного гепарина или гепаринов низкой молекулярной массы [55] в сочетании с антитромботическими чулками, и это лечение следует продолжать на протяжении всей беременности. Уместным является выполнение подкожных инъекций дважды в сутки, и женщину необходимо научить выполнять инъекции самостоятельно. Активированное частичное тромбопластиновое время - ненадежный тест для мониторинга эффективности нефракционированного гепарина во время беременности, поскольку при беременности повышается активность фактора VIII [51,55], поэтому определение активности против фактора Ха представляется лучшей

альтернативой для измерения концентрации гепарина при беременности. Дозировка гепаринов низкой молекулярной массы зависит от массы тела женщины, и хотя у небеременных женщин мониторинг обычно не требуется, у беременных измерение пиковых концентраций активности против фактора Ха (желаемые пределы 0,4-1,0 м/мл) может оказаться полезным до приобретения соответствующего опыта применения гепаринов низкой молекулярной массы у беременных [56]. Доза нефракционированного гепарина или гепарина низкой молекулярной массы должна быть снижена при родах до профилактической дозы, а время введения должно быть изменено таким образом, чтобы дать возможность выполнения эпидуральной или спинальной анестезии. Варфарин может быть назначен после родов, в частности чтобы избежать присущего гепарину риска остеопороза, хотя многие женщины предпочитают получать гепарин низкой молекулярной массы. Лечение необходимо продолжать не менее 6 недель, хотя часто оказывается предпочтительным продолжать его введение в течение 3 месяцев и даже дольше.

Тромбопрофилактика во время беременности и в послеродовом периоде

Все больные с личным или семейным анамнезом венозных тромбоэмболических осложнений должны быть оценены на предмет целесообразности антенатальной профилактики и обследованы для выявления возможной тромбофилии. Тромбопрофилактика показана также, если имеются дополнительные факторы риска, такие как неукротимая рвота или оперативное вмешательство, или у пациенток с избыточной массой, либо имobilизированных, в частности - при наличии преэклампсии или сопутствующих состояний, сопровождающихся тромбозом, таких как нефротический синдром, воспалительные заболевания кишечника или инфекционные процессы. Если единственным фактором риска является ранее перенесенный ТГВ, необходимостью антенатальной антикоагулянтной терапии спорна из-за возможных опасностей применения гепарина, хотя при применении гепаринов низкой молекулярной массы риск осложнений ниже. Однако, для установления оптимальной стратегии лечения необходимо проведение управляемых исследований.

Антикоагулянтная терапия с целью тромбопрофилактики при беременности обычно заключается во введении нефракционированного гепарина в дозе 10 000 МЕ дважды в сутки на протяжении второй половины беременности, или гепарина низкой молекулярной массы - эноксапарина в дозе 40 мг в сутки или дальтепарина в дозе 5000 МЕ в сутки. Нет необходимости в подборе дозы гепаринов низкой молекулярной массы во время беременности [45,57]. У женщин с массой тела менее 50 кг удовлетворительный эффект может быть достигнут при введении более низких доз (20 мг эноксапарина или 2500 МЕ дальтепарина) [58], тогда как тучным женщинам (с массой тела более 80 кг) может потребоваться введение более высоких доз.

У женщин, перенесших многократные тромботические осложнения при предшествующих беременностях, антенатальную профилактику необходимо начинать, по крайней мере, за 4-6 недель до того срока гестации, в котором развились осложнения предшествующих беременностей, - профилактику следует начинать приблизительно в середине беременности (20 недель) или раньше, в частности при наличии дополнительных факторов риска.

Действительно, принимая во внимание низкую частоту побочных эффектов при применении гепаринов низкой молекулярной массы, есть основания начинать профилактику как можно в более ранние сроки беременности. Поскольку у пациенток, ранее перенесших тромбоз, риск венозных тромбоэмболических осложнений высок, применение гепаринов низкой молекулярной массы или нефракционированного гепарина следует сочетать с градуированными эластическими компрессионными чулками. При наличии противопоказаний к применению гепарина, могут быть использованы градуированные эластические компрессионные чулки в сочетании с низкими дозами аспирина.

После родов тромбопрофилактику следует продолжать, по крайней мере, в течение 6 недель, но у больных с тяжелыми тромбоэмболическими осложнениями продолжительность профилактики должна составлять 3 месяца. Больных, получающих гепарин, необходимо информировать о риске остеопороза. Если больная выражает желание перейти на прием непрямого антикоагулянта, их следует начать принимать через 48 часов после родов, и сочетать их прием с продолжением применения гепарина до тех пор, пока будет достигнуто международное нормированное отношение 2-2,5 (что соответствует протромбиновому индексу %). Нефракционированный гепарин вводят в дозе 7 500-10 000 МЕ дважды в сутки, а гепарин низкой молекулярной массы - эноксапарин или дальтепарин - в дозах соответственно 40 мг или 5 000 МЕ один раз в сутки. Gibson et al. [59] сообщили, что после кесарева сечения гепарины низкой молекулярной массы обеспечивают лучшие концентрации активности против фактора Ха, чем нефракционированный гепарин в общепринятых дозах [59].

Многие больные с исходной врожденной или приобретенной тромбофилией нуждаются в антенатальной профилактике, сроки назначения которой зависят от анамнеза и характера тромбофилической аномалии [14]. У больных с клинически проявляющейся недостаточностью протеина С, протеина S, фактора V Leiden, стандартным лечением является антенатальное применение нефракционированного гепарина или гепарина низкой молекулярной массы в обсужденных выше дозировках. У женщин с недостаточностью антитромбина риск может быть существенно выше, и дозу гепарина необходимо соответствующим образом подбирать на протяжении беременности. В моменты особого риска, например во время родов, могут

быть добавлены препараты антитромбина. Особого внимания требуют бессимптомные «носители» тромбофилии. Поскольку риск зависит от типа тромбофилии, всех больных с тромбофилией необходимо направлять в учреждение, специализирующееся на ведении тромбофилии при беременности.

На протяжении родов тромбопрофилактику следует продолжать, но поскольку применение гепарина сопровождается риском эпидуральной гематомы, - может потребоваться подбор момента постановки и извлечения катетера и выполнения кесарева сечения, или изменение дозы гепарина, чтобы избежать пиковой концентрации гепарина в момент постановки эпидурального катетера [50]. Администрация по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA) США сообщила о связи эпидуральных гематом с применением гепаринов низкой молекулярной массы. Большинство этих случаев было отмечено у пожилых женщин (средний возраст 75 лет), подвергавшихся ортопедическим операциям. Дополнительными факторами риска было применение нестероидных противовоспалительных препаратов или многократные попытки эпидуральных или спинальных пункций. Действительную частоту эпидуральных гематом невозможно установить из-за отсутствия определяющих данных. В дополнение к этому, в Европе применяется доза эноксапарина 40 мг один раз в сутки, а в Северной Америке - 30 мг дважды в сутки. Однако, у больных, получающих гепарины низкой молекулярной массы, необходима осторожность при проведении эпидуральной анестезии. Необходима осторожность в отношении проявлений сдавления спинного мозга. Следует избегать проведения эпидуральной анестезии у больных, которым проводится лечебная антикоагуляция. У женщин, получающих профилактические дозы нефракционированного гепарина или гепарина низкой молекулярной массы, следует избегать выполнения эпидуральной анестезии при пиковых концентрациях гепарина. Таким образом, постановку эпидурального катетера следует отложить на 4 часа после введения нефракционированного гепарина или на более продолжительное время после введения гепарина низкой молекулярной массы, но эти промежуточные отсрочки произвольны, поскольку экстраполированы исходя из времени достижения пиковой концентрации и фармакокинетики препарата. В моем отделении отсрочка составляет по крайней мере 6 часов, но другие авторы предлагают, чтобы это время составляло не менее 12 часов [60]. Введение нефракционированного гепарина или гепарина низкой молекулярной массы может быть возобновлено через 2 часа после извлечения катетера.

Представления о тромбопрофилактике для женщин, у которых нет личного или семейного анамнеза венозной тромбоэмболической болезни, но имеется врожденная тромбофилия или анамнез утраты плода или преэклампсии, ограничены. Аспирин не оказывает благоприятного действия в предотвращении преэклампсии. Сочетание низких доз аспирина и гепарина эффективно в предотвращении рецидивирующей утраты плода у женщин с антикардиолипиновыми антителами [4], и может быть применено у женщин с врожденной тромбофилией и утратой плода, преэклампсией, или их сочетанием.

Кесарево сечение, особенно по экстренным показаниям, сопровождается существенным риском тромбоэмболической болезни, и были выработаны рекомендации к лечению в зависимости от риска [61]. Больные с низким риском - те, кто подвергаются плановому кесареву сечению при неосложненной беременности и отсутствии дополнительных факторов риска. К группе умеренного риска относятся женщины, подвергающиеся кесареву сечению и имеющие дополнительные факторы риска, такие как возраст старше 35 лет, избыточная масса тела, или экстренное выполнение кесарева сечения. К группе высокого риска относят женщин с сочетанием нескольких факторов риска или выраженными нарушениями, такими как тромбофилия или паралич нижних конечностей. Эти женщины должны получать нефракционированный гепарин или гепарин низкой молекулярной массы с целью тромбопрофилактики; продолжительность лечения зависит от выраженности риска. Принимая во внимание рост риска после влагалищных родов, необходимо также выработать руководство к антитромботическому ведению женщин с факторами риска после влагалищных родов.

Заключение

Тромбоз при беременности и исходная тромбофилия имеют важные последствия для матери и плода. Растет количество доказательств связи между врожденной тромбофилией и утратой плода, замедлением внутриутробного роста, преэклампсией, тромбоэмболическими осложнениями у матери. Однако, эти знания основаны главным образом на исследованиях описания случаев и когортных исследованиях, поэтому природа этих состояний у лиц без клинических проявлений неопределенна, и необходимы крупномасштабные проспективные продолжительные исследования. Лишь после установления роли тромбофилических дефектов можно оценить соответствующие вмешательства, в идеальном случае - в крупных рандомизированных исследованиях. До тех пор у женщин с личным или семейным анамнезом венозных тромбоэмболических осложнений, срывом беременности во втором триместре, внутриутробной гибелью плода, или тяжелым либо рецидивирующим замедлением внутриутробного роста или преэклампсией, необходимо проведение скрининга для выявления тромбофилии и оценки целесообразности тромбопрофилактики.

Список литературы

- Department of Health, Welsh Office, Scottish Home and Health Department and Department of Health and Social Services Northern Ireland. Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1994-97. London: TSO, 1998.
- Greer IA, de Swiet M. Thrombosis prophylaxis in obstetrics and gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 37-40.
- Vincent T, Rai R, Regan L, Cohen H. Increased thrombin generation in women with recurrent miscarriage. *Lancet* 1998; 353: 116.
- Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253-57.
- Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* (in press).
- Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scot Med J* 1996; 41: 83-86.
- Rutherford S, Montoro M, McGhee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11 year review. *Am Obstet Gynecol* 1991; 164 (suppl): 286.
- McColl M, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183-88.
- Lindhagen A, Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Late venous function in the leg after deep venous thrombosis occurring in relation to pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 348-52.
- Clark P, Brennan J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1166-70.
- Greer IA. Haemostasis and thrombosis in pregnancy. In: Bloom AI, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. *Haemostasis and thrombosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994: 987-1015.
- Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postnatal changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 191-97.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-73.
- Walker ID. Congenital thrombophilia. In: Greer IA, ed. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology - thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology*. London: Bailliere Tindall, 1997: 431-45.
- Zoller B, Holm J, Dahlback B. Resistance to activated protein C due to factor V gene mutation: the most common inherited risk factor of thrombosis. *Trends Cardiovasc Med* 1996; 6: 45.
- Bokarewa MI, Wramby N, Bremme K, Blomback M. Variability of the response to activated protein C during normal pregnancy. *Blood Coag Fibrinol* 1997; 8: 239.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the three untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 36-38.
- McColl MD, Walker ID, Greer IA. A mutation in the prothrombin gene contributing to venous thrombosis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 923-25.
- Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 334: 759-62.
- Conard J, Horellou MH, van Dreden P, Le Comte T, Samama M. Thrombosis in pregnancy and congenital deficiencies of anti-thrombin III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990; 63: 319-20.
- de Stefano V, Leone G, Masterangela S, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of anti-thrombin III, protein C-protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71: 799-800.
- Hough RE, Makris N, Preston FR. Pregnancy in women with thrombophilia: incidence of thrombosis and pregnancy outcome. *Br J Haematol* 1996; 93 (suppl 2): 136 (abstr).
- Pabinger I and the Study Group on Natural Inhibitors. Thrombotic risk in hereditary anti-thrombin III, protein C or protein S deficiency. *Arter Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 742-48.
- Hallak M, Senderowicz J, Cassel A, et al. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 889-93.
- Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M. Arg 506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996; 92: 473-78.
- de Stefano V, Leone G, Masterangelo S, et al. Thrombotic risk during pregnancy and puerperium in women with APC resistance: effective subcutaneous heparin prophylaxis in a pregnant patient. *Thromb Haemost* 1995; 74: 793-94.
- Rai RS, Regan L, Hadley E, Dave M, Cohen H. Second trimester pregnancy loss is associated with activated Protein C resistance. *Br J Haematol* 1996; 92: 489-90.
- Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent explained fetal losses. *Thromb Haemostas* 1997; 77: 822-24.
- Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1997; 97: 551-54.
- Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Barner M, Ward K. Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 402-05.
- Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, Ward K. The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 1997; 34: 217-23.
- Belasch J, Riverter JC, Fabregues E, et al. First trimester repeated abortion is not associated with activated protein C resistance. *Hum Reprod* 1997; 12: 1094-97.
- Rai RS, Regan L, Chitotie A, Donald JG, Cohen H. Placental thrombosis in second trimester miscarriage in association with activated Protein C resistance. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 842-44.
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348 913-16.
- Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin, Protein S and Protein C deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387-88.
- Haverate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia - report on a study of the SSC sub-committee on fibrinogen. *Thromb Haemostas* 1995; 73: 151-61.
- Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early onset of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 173: 104-45.
- De Vries JIP, Dekker J, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BME, van Geon HP. Hyperhomocysteinemia and Protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1248-54.
- Rotmensch S, Liberati M, Mittlemann M, Ben-Rafael Z. Activated protein C resistance and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 170-73.
- Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynaecol* 1996; 175: 902-05.
- Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden. C>T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to pre-eclampsia. *Thromb Haemostas* 1997; 77: 1052-54.
- Leeda M, Riyazi N, de Vries JIP, Jakobs C, van Geijn HP, Dekker GA. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of pre-eclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 136-39.
- Lindow C, Ingemarsson I, Martinsson G, Segelmark M, Thysell H, Astech B. Pre-eclampsia is associated with a reduced response to activated protein C. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 457-60.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, Masal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss - a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 69-73.
- Kupferminc MJ, Amiram E, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 1: 9-13.
- Macklon NS, Greer IA, Reid AW, Walker ID. Thrombocytopenia antithrombin deficiency and extensive thromboembolism in pregnancy - treatment with low molecular weight heparin. *Blood Coag Fibrinol* 1995; 6: 672-75.
- Nelson-Piercy C. Hazards of heparin: allergy, heparin-induced thrombocytopenia and osteoporosis. In: Greer IA, ed. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology - thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology*. London: Bailliere Tindall, 1997: 489-509.
- Bates SM, Ginsberg JS. Anticoagulants in pregnancy: fetal defects. In: Greer IA, ed. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology - thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology*. London: Bailliere Tindall, 1997: 479-88.
- Warkentin TE, Levine MN, Hirsch J, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-35.
- Letsky E. Peripartum prophylaxis of thromboembolism. In: Greer IA, ed. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology - thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology*. London: Bailliere Tindall, 1997: 23-43.
- Greer IA. Epidemiology, risk factors, and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynaecology. In: Greer IA, ed. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology - thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology*. London: Bailliere Tindall, 1997: 403-30.
- Macklon NS, Greer IA. Technical note: compression stockings and posture - a comparative study of their effects on the proximal deep veins in the leg at rest. *Br J Radiol* 1995; 68: 515-18.
- Thrombotic risk factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305: 567-74.
- Macklon NS. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. In: Greer IA, ed. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology - thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology*. London: Bailliere Tindall, 1997: 463-77.
- Lowe GDO. Treatment of venous thromboembolism. In: Greer IA, ed. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology - thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology*. London: Bailliere Tindall, 1997: 511-21.
- Thomson AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for immediate management of thromboembolic disease in pregnancy. *Lancet* 1998; 352: 1904.
- Brennan JE, Walker ID, Greer IA. Anti-activated factor X profiles in pregnant women receiving antenatal thromboprophylaxis with Enoxaparin. *Acta Haematol* 1999; 101: 53-55.
- Blomback M, Bremme K, Hellgren M, Lindberg H. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. *Blood Coag Fibrinol* 1998; 9: 343-50.
- Gibson JI, Ekevall K, Walker ID, Greer IA. Puerperal thromboprophylaxis: comparison of the anti-Xa activity of enoxaparin and unfractionated heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 795-97.
- Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997; 85: 874-85.
- Report of the RCOG Working Party on Prophylaxis Against Thromboembolism in Gynaecology and Obstetrics. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1995.

Фрагмин

Далтепарин натрий

ФРАГМИН® (FRAGMINUM®)

• Dalteparinum natrium

Состав и форма выпуска:

раствор для подкожных инъекций 2500 МЕ/0,2 мл

шприц одноразовый 0,2 мл № 10

Действующее вещество

Далтепарин натрий 2500 МЕ/0,2 мл

раствор для подкожных инъекций 5000 МЕ/0,2 мл

шприц одноразовый 0,2 мл № 10

Действующее вещество

Далтепарин натрий 5000 МЕ/0,2 мл

раствор для подкожных и внутривенных инъекций 10 000 МЕ/мл

амп. 1 мл № 10

Действующее вещество

Далтепарин натрий 10 000 МЕ/мл

Фармакологические свойства: антикоагулянт прямого действия.

Представляет собой НМГ (средняя молекулярная масса 4000-6000 дальтон), выделенный из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Связывает антитромбин плазмы, вследствие чего подавляет некоторые факторы свертывания, в первую очередь, фактор Ха; незначительно ингибирует образование тромбина. Практически не влияет на время свертывания крови. Оказывает слабо выраженное влияние на адгезию тромбоцитов. Возможно, действует также на сосудистую стенку и систему фибринолиза.

Биодоступность препарата после подкожного введения составляет около 90%. Фармакокинетические параметры не меняются в зависимости от введенной дозы. Период полувыведения после внутривенной инъекции составляет 2 ч.

Показания: профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при длительном проведении гемодиализа или гемофильтрации у больных с острой или хронической почечной недостаточностью; острые тромбозы глубоких вен; ТЭЛА; профилактика тромбозомболических осложнений в пред- и послеоперационном периоде (для применения шприц-тюбика).

Применение: для профилактики свертывания крови при длительном (более 4 ч) проведении гемодиализа или гемофильтрации препарат вводят внутривенно струйно в дозе 30-40 МЕ/кг, затем капельно со скоростью 10 - 15 МЕ/кг в 1 ч. При длительности гемодиализа менее 4 ч можно вводить препарат однократно внутривенно струйно в дозе 5000 ЕД или применять вышеуказанную схему. Уровень активности подавления фактора Ха в плазме крови должен находиться в пределах 0,5 - 1 МЕ/мл.

При острой почечной недостаточности у больных с высоким риском возникновения кровотечения препарат вводят внутривенно струйно в дозе 5 - 10 МЕ/кг, затем капельно со скоростью 4-5 МЕ/кг в 1 ч; уровень активности подавления фактора Ха в плазме крови при этом должен находиться в пределах 0,2 - 0,4 МЕ/мл.

При остром ТГВ и/или ТЭЛА вводят внутривенно капельно или подкожно. Рекомендуемая доза составляет 100 МЕ/кг каждые 12 ч. При необходимости дозу повышают до 120 МЕ/кг каждые 12 ч. Активность подавления фактора Ха в плазме крови при подкожном введении должна быть выше 0,3 МЕ/мл до инъекции и менее 1,5 МЕ/мл через 3-4 ч после инъекции. При внутривенной инфузии значение этого показателя должно быть в пределах 0,5 - 1 МЕ/мл. Продолжительность лечения составляет в среднем 5 дней.

Для профилактики тромбозомболических осложнений при хирургических вмешательствах препарат вводят подкожно в дозе 2500 МЕ (шприц-тюбик) за 1 - 2 ч до операции; затем ежедневно утром в той же дозе в течение 5-7 дней. При наличии других факторов риска развития тромбозомболии и при операциях на бедре вводят подкожно за 1 - 2 ч до операции 2500 МЕ; через 12 ч после операции в той же дозе; затем ежедневно утром в дозе 5000 МЕ в течение 5-7 дней. Активность подавления фактора Ха должна быть в пределах 0,2 - 0,4 МЕ/мл.

Противопоказания: замедленная свертываемость крови различного генеза; эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта в фазе обострения, особенно с тенденцией к кровотечениям; септический эндокардит; спинальная и эпидуральная пункции; травмы ЦНС, органов зрения, слуха, а также хирургические вмешательства на этих органах; симпатическая блокада; повышенная чувствительность к гепарину. Побочные эффекты: со стороны кроветворной и свертывающей систем возможны тромбоцитопения, кровотечение (при применении высоких доз); со стороны печени - повышение активности печеночных трансаминаз; аллергические реакции - крапивница, зуд, редко - анафилактический шок; прочие - алопеция, некроз кожи.

Особые указания: с осторожностью применяют при тромбоцитопении и функциональных дефектах тромбоцитов. Применение препарата возможно только при условии мониторинга активности подавления фактора Ха с помощью анти-Ха-анализа с использованием хромогенного белкового субстрата. Следует учитывать, что время свертывания крови препарат изменяет незначительно. При уровне активности подавления фактора Ха более 1,5 МЕ/мл резко повышается риск возникновения кровотечения. Больным пожилого возраста препарат назначают в более низких дозах.

Безопасность применения ФРАГМИНА в период беременности и кормления грудью не установлена. Не установлено, выделяется ли ФРАГМИН с грудным молоком и проникает ли он через плацентарный барьер.

Взаимодействия: при одновременном применении ФРАГМИНА с ацетилсалициловой кислотой, антагонистами витамина К, дилепридамолом, декстраном, фенилбутазоном, индометацином, сульфаниламидом, пробенецидом, этикриновой кислотой и цитостатиками (при внутривенном введении) усиливается противосвертывающий эффект ФРАГМИНА. При одновременном применении ФРАГМИНА с антигистаминными препаратами, сердечными гликозидами, тетрациклином и аскорбиновой кислотой противосвертывающий эффект ФРАГМИНА уменьшается.

Передозировка: при передозировке ФРАГМИНА следует применять протамин (1 мг протамин ингибирует 100 МЕ ФРАГМИНА).

Производитель - "Фармация и Апджон АБ" (Швеция)

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Kher A., Ohlen A., Wahlberg T.

Thrombosis and Haemostasis, 1993; 69 (6): 712

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения ФРАГМИНА, используемого в качестве средства профилактики тромбообразования в период беременности, и его способность проникать через плацентарный барьер.

Исследуемая группа: 201 беременная с тромбозомболией в анамнезе или с предрасположенностью к тромбообразованию.

Дозирование: ФРАГМИН в дозе 2500 МЕ 1 раз в сутки ежедневно.

Длительность лечения: средняя продолжительность курса лечения - 55 дней, однако длительность терапии может составлять от 1 до 532 дней.

Оцениваемые параметры: тромбозомболические осложнения, ТГВ и ТЭЛА; способность ФРАГМИНА проникать через плацентарный барьер; влияние на плод; кровотечения; другие побочные эффекты.

Результаты исследования

201 пациентка. Продолжительность лечения - до 532 дней.

- Тромбозомболия не развивалась в период беременности
- Подтвержденный ТГВ возник только у 3 пациенток
- ФРАГМИН не проникает через плацентарный барьер
- Частота случаев преждевременных родов, выкидышей, кровотечений, пери- и неонатальной смертности при применении ФРАГМИНА не превышает эти показатели у беременных, не получающих препараты для профилактики тромбообразования

ЛЕЧЕНИЕ ТГВ У БЕРЕМЕННЫХ С ТРОМБОФИЛИЕЙ

Achkar A., Conrad J., Elalamy I., Hadjez J., Horellou M., Samama M.

Haemostasis, 1996; 26 (suppl 3): Abstract 419

Исследуемая группа: 14 беременных с тромбозомболией (недостаточность антитромбина III, протеина С, протеина S, или резистентность к активированному протеину С), у которых были диагностированы ТЭЛА, тромбоз подвздошно-бедренного сегмента или глубоких вен голени.

Результаты исследования

ФРАГМИН 100 МЕ/кг Гепарин 250 МЕ/кг

- Ни у матери, ни у плода побочные эффекты не возникали
- При лечении НФГ антитромбиновая активность снижалась, в то время как при применении ФРАГМИНА антитромбиновая активность не изменялась
- Снижение антитромбиновой активности, наблюдавшееся при лечении гепарином, можно было корректировать последующим назначением ФРАГМИНА у 5 из 6 пациенток

Клиническое значение

Результаты многочисленных исследований применения ФРАГМИНА в акушерско-гинекологической практике для профилактики тромбозов, невынашивания беременности, фетоплацентарной недостаточности и ДВС-синдрома подтвердили, что:

- ФРАГМИН является высокоэффективным препаратом, который можно использовать для профилактики и лечения указанных патологических состояний;
- ФРАГМИН не проникает через плацентарный барьер; ФРАГМИН не вызывает развития остеопороза и тромбоцитопении;
- ФРАГМИН не вызывает значительного увеличения объема кровопотери в родах;
- ФРАГМИН не вызывает развития побочных эффектов;
- ФРАГМИН эффективен и безопасен при длительной профилактике или лечении в амбулаторных условиях.

Представительство в Украине:
01011, Киев, ул. Лескова, 9, 9-й этаж
тел. (044) 294 84 20, факс 295 07 16



Pharmacia
& Upjohn