



OBSTETRIC ANAESTHESIA

Coagulopathy in obstetric bleeding: a narrative review and comparison with trauma-induced coagulopathy

Nathan S. Riddell^{1,2,*}, Liam Barrett^{3,4}, Nicola Curry^{3,4}, Nicola J. Mutch⁵, Rachel Collis^{1,2}, Peter W. Collins⁶, Sarah F. Bell^{1,2} and Lucy de Lloyd^{1,2}

¹Department of Perioperative Care, Cardiff and Vale University Health Board, Cardiff, UK, ²School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK, ³Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK, ⁴Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre, Department of Haematology, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK, ⁵Aberdeen Cardiovascular & Diabetes Centre, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, UK and ⁶Institute of Infection and Immunity, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK

*Corresponding author. E-mail: riddelln1@cardiff.ac.uk

АКУШЕРСКАЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

Коагулопатия при акушерских кровотечениях: нарративный обзор и сравнение с травматической коагулопатией

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2026 год*



Резюме

Послеродовое кровотечение остается ведущей причиной материнской смертности и заболеваемости во всем мире. Коагулопатия при послеродовом кровотечении может развиваться вследствие истощения и разведения факторов свертывания на фоне массивной кровопотери. Кроме того, коагулопатия может быть следствием патологического разрушения фибриногена — процесса, недавно описанного как «*острая акушерская коагулопатия*». Современные рекомендации по инфузионной реанимации при послеродовом кровотечении во многом основаны на данных исследований, проведенных в популяции небеременных с травмой, несмотря на существенные различия в исходной физиологии, причине кровотечения и характере коагулопатии. В данном обзоре рассматриваются новые данные о коагулопатии, ассоциированной с акушерскими кровотечениями, и проводится сравнение ее патофизиологии и подходов к лечению с травматической коагулопатией.

Ключевые положения

- Коагулопатия при травматических и акушерских кровотечениях увеличивает смертность. Последние данные показывают, что акушерская коагулопатия является самостоятельным состоянием, отражающим уникальный гемостатический профиль беременности. Оптимальные стратегии лечения остаются неизвестными.
 - Авторы анализируют и подчёркивают различия между коагулопатией при травматических и акушерских кровотечениях и утверждают, что акушерская коагулопатия требует специального изучения как самостоятельный синдром.
 - Будущие исследования должны учитывать особенности акушерских популяций для определения оптимальной тактики ведения коагулопатии при акушерских кровотечениях.
-

Послеродовое кровотечение является ведущей причиной материнской смертности в странах с низким и средним уровнем дохода, ежегодно унося около 70 000 жизней во всём мире [1]. Существуют значительные региональные различия: наибольшая доля смертей приходится на Западную Азию и Африку (примерно 29%) по сравнению с регионами с высоким уровнем дохода, включая Европу, Северную Америку и Океанию (примерно 15%) [2]. В Великобритании за последние 20 лет не наблюдалось значительного снижения смертности от послеродового кровотечения, несмотря на прогресс в клинической практике [3]. Послеродовое кровотечение также является основной причиной материнской заболеваемости, включая необходимость гемотрансфузии, госпитализацию в отделения интенсивной терапии, гистерэктомию и долгосрочные неблагоприятные психологические последствия для матери и её семьи [4].



Для успешного проведения акушерских вмешательств при послеродовом кровотечении необходима полноценная система гемостаза. Наличие коагулопатии значительно увеличивает риск прогрессирования до тяжёлых осложнений, включая смерть [5]. Поэтому реанимационные мероприятия должны быть направлены на предотвращение или быстрое лечение коагулопатии. Исторически беременные женщины исключались из исследований [6–8], включая изучение стратегий волемической реанимации при тяжёлых кровотечениях [9]. Из-за отсутствия акушерских исследований данные, полученные при травматических кровотечениях у небеременных, экстраполируются для разработки акушерских рекомендаций и клинической помощи. Однако существуют важные различия между травматическим кровотечением у небеременных, и послеродовыми кровотечениями, что ограничивает возможность обобщения результатов исследований (**Таблица 1**). Фактически, последние данные показывают, что коагулопатия при послеродовых кровотечениях является уникальной и отличается от коагулопатии при травме у небеременных [11,21,22]. В данном обзоре мы рассмотрим последние достижения в понимании коагулопатии, связанной с послеродовыми кровотечениями, и сравним коагулопатию при послеродовом кровотечении и травматическом кровотечении у небеременных.

Таблица 1. Сравнение пациентов с акушерским и травматическим кровотечением

Параметр	Акушерское кровотечение	Травматическое кровотечение у небеременных
Характеристики пациентов	• Женщины детородного возраста (преимущественно 18–45 лет) • Обычно здоровы до беременности • Включает двух пациентов: мать и ребёнка	• Широкий возрастной диапазон, часто крайние возраста • Высокая доля мужчин • Часты сопутствующие заболевания
Этиология	• Причины, связанные с беременностью, включая: ○ Кровотечение из плаценты ○ Кровотечение из половых путей ○ Акушерские хирургические причины	• Обширное повреждение тканей • Размозжение, переломы костей, ЧМТ • Часто вовлечены многие системы (политравма)
Особенности при поступлении	• Обычно в стационаре на момент начала кровотечения • Нормотермия • Тяжёлый гемодинамический шок встречается редко	• Значительный промежуток времени от травмы до получения медицинской помощи [10] • Часта гипотермия • Тяжёлый гемодинамический шок встречается часто



Параметр	Акушерское кровотечение	Травматическое кровотечение у небеременных
Физиология на момент начала кровотечения	• Объём крови увеличен до 50% (100 мл/кг) • Повышение концентрации факторов свёртывания и снижение антикоагулянтов • Фибриноген 4–6 г/л • Повышенная частота тромбоцитопении	• Объём крови взрослого человека (70 мл/кг) • Нормальные концентрации факторов свёртывания • Фибриноген 2–4 г/л
Определение коагулопатии	• Фибриноген <2 г/л • АЧТВ/ПВ >1,5 × норма для небеременных • Тромбоциты <75 × 10⁹/л	• Фибриноген <1,5–2 г/л • МНО >1,2 (коагулопатия), МНО >1,5 (тяжёлая коагулопатия) • Тромбоциты 100–149 × 10⁹/л (лёгкая), 50–99 × 10⁹/л (умеренная), <50 × 10⁹/л (тяжёлая)
Частота коагулопатии	• Фибриноген <2 г/л: ○ 2,4% при кровопотере >1 л [11] ○ 17,1% при кровопотере >2,5 л [12] • АЧТВ/ПВ: ○ >97% при кровопотере >1 л имеют нормальные ПВ и АЧТВ [13] ○ 3,4% при кровопотере >2,5 л имеют АЧТВ/ПВ >1,5 × норма для небеременных [12] • Тромбоциты (ограниченные данные при 75 × 10⁹/л): ○ 1,2% <100 × 10⁹/л в целом [14] ○ 5,1% тромбоцитов <75 × 10⁹/л при кровопотере >2,5 л [12]	• Фибриноген: ○ 19–21% фибриноген <2 г/л [15,16] ○ 8% фибриноген ≤ 1,5 г/л [15,16] • МНО: ○ 30–50% МНО >1,2 при поступлении [17,18] ○ 21–23% МНО >1,5 у пациентов с тупой травмой и геморрагическим шоком [18,19] • Тромбоциты: ○ У 12% пациентов, нуждающихся в массивной трансфузии, уровень тромбоцитов <100 × 10⁹/л при поступлении [20]

ПВ – протромбиновое время

Этиология послеродового кровотечения

Акушерское кровотечение напрямую связано с кровотечением из плаценты, матки, половых путей или ассоциированных кровеносных сосудов. В плаценте материнская кровь поступает из спиральных артерий в систему низкого давления, где оксигенированная материнская кровь окружает ворсины хориона плода, обеспечивая метаболический обмен. Кровоток в матке увеличивается примерно с 50 мл/мин до более чем 700 мл/мин к доношенному сроку. После родов плацента отделяется от стенки



матки. Для предотвращения кровотечения из плацентарного ложа необходима контракция миометрия матки, которая сжимает спиральные артерии (не обладающие собственной сократительной способностью).

Причины послеродового кровотечения традиционно рассматриваются с использованием мнемонического правила «четырёх Т»:

- ***Tone (Тонус)*** — адекватность сокращения матки или тонуса;
- ***Tissue (Ткань)*** — наличие тканей (плаценты, сгустков или оболочек), оставшихся в полости матки;
- ***Trauma (Травма)*** — повреждение или разрыв тканей, или сосудов, вызывающий кровотечение;
- ***Thrombin (Тромбин)*** — адекватность системы свёртывания для достижения гемостаза.

Аntenатальные причины кровотечения включают отслойку плаценты, когда плацента отделяется от матки до родов, и аномальную имплантацию плаценты (например, предлежание плаценты), когда плацента имплантирована над внутренним зевом шейки матки, препятствуя родовым путям. Аномальная и инвазивная плацентация (например, приращение плаценты) ассоциируется с очень высоким риском послеродового кровотечения. Самые низкие риски послеродового кровотечения - при спонтанных вагинальных родах, тогда как оперативные вагинальные роды и экстренное кесарево сечение, особенно при полном раскрытии шейки матки, ассоциируются с повышенным риском [23–25]. Атония матки является наиболее частой причиной послеродового кровотечения (55–80%), за которой следуют травма и наличие тканей, оставшихся в полости матки [26,27]. Коагулопатия при послеродовом кровотечении встречается редко, но важна из-за её сильной связи с прогрессированием до наиболее тяжёлых неблагоприятных исходов [28]. Коагулопатия усугубляет кровотечение и снижает эффективность акушерских вмешательств по остановке кровотечения. На практике этиологии часто сосуществуют; поэтому лечение должно проводиться одновременно.

Определение и частота послеродового кровотечения

Отсутствует консенсус в определении послеродового кровотечения, что затрудняет сравнение международных показателей частоты этого состояния. В Великобритании послеродовое кровотечение определяется как незначительное (500–1000 мл) или значительное (>1000 мл), при этом значительное кровотечение дополнительно подразделяется на умеренное (1000–2000 мл) и тяжёлое (>2000 мл) [29]. В сводных рекомендациях ВОЗ 2025 года определение включает объективно измеренную кровопотерю >300 мл при наличии любых аномальных гемодинамических признаков [30]. Понимание частоты послеродового кровотечения осложняется отсутствием единых образных методов оценки кровопотери. Количественное измерение (в отличие от



оценки) кровопотери увеличивает сообщаемую частоту послеродового кровотечения [31]. Мета-анализ 2012 года показал, что частота послеродового кровотечения >500 мл составляла 8,5% в Азии, 12,7% в Европе и 25,7% в Африке, но в исследованиях с использованием количественного измерения кровопотери эти показатели увеличились до 10,0%, 22,9% и 28,0% соответственно [32]. Данные из Уэльса (где количественное измерение кровопотери является стандартной практикой) показали частоту послеродового кровотечения ≥ 500 мл на уровне 33% [24]. Частота послеродового кровотечения, по-видимому, также растёт в мировом масштабе [33,34]. Это может отражать улучшение выявления [24] в сочетании с увеличением возраста матери [35], индекса массы тела [36], материнских сопутствующих заболеваний [37] и повышенной частотой кесаревых сечений [38].

Распознавание послеродового кровотечения

Кровопотеря может быть невидимой (например, при отслойке плаценты или скрытом внутрибрюшном кровотечении); следовательно, стратегии выявления послеродового кровотечения должны включать клинические признаки скрытого кровотечения. Влияние кровопотери варьирует, и женщины с низкой массой тела, анемией и другими сопутствующими заболеваниями значительно более уязвимы к неблагоприятным исходам [39,40]. Обсервационные данные из стран с высоким уровнем доходов показывают, что внедрение комплекса мероприятий по ведению послеродового кровотечения, включающих оценку риска, количественное измерение кровопотери, оценку признаков кровотечения, протоколы по эскалации лечения и основанные на доказательствах вмешательства, такие как введение транексамовой кислоты и утеротоников, позволяет проводить более раннее выявление и лечение послеродового кровотечения [41]. Кластерное рандомизированное исследование E-MOTIVE изучало внедрение комплекса мероприятий по ведению послеродового кровотечения в странах с низким и средним уровнем дохода и показало снижение частоты тяжёлых кровотечений, хирургических вмешательств и материнской смертности [42]. Комплекс E-MOTIVE включал раннее выявление (с использованием калиброванной пелёнки для сбора крови) и ведение, включая массаж матки, утеротоники, транексамовую кислоту, инфузионную терапию и эскалацию помощи.

Физиология свёртывания крови

Для образования стабильного сгустка, ограниченного областью повреждения или кровотечения, необходима полноценная система гемостаза. Тромбоциты играют центральную роль в формировании первичной тромбоцитарной пробки и образовании стабильного фибринового сгустка. Свёртывание зависит от адекватных концентраций функционально активных тромбоцитов и факторов свёртывания в условиях, способствующих ферментативной активности (соответствующие pH, температура и достаточное количество кальция). Каскад свёртывания завершается образованием



конечного фермента — тромбина. Тромбин расщепляет циркулирующий растворимый фибриноген до мономеров фибрина, которые быстро полимеризуются с образованием нерастворимого фибринового сгустка. Образование тромбина регулируется про- и антикоагулянтными факторами свёртывания и их ко-факторами. Полимеризованный фибрин сшивается ферментом трансклутаминазой, активированным фактором XIII (FXIIIa), что увеличивает стабильность сгустка и его устойчивость к разрушению (фибринолизу). Фибринолиз регулируется многоэтапным процессом, приводящим к образованию плазмина, который расщепляет фибрин до продуктов деградации фибрина (**Рисунок 1**).

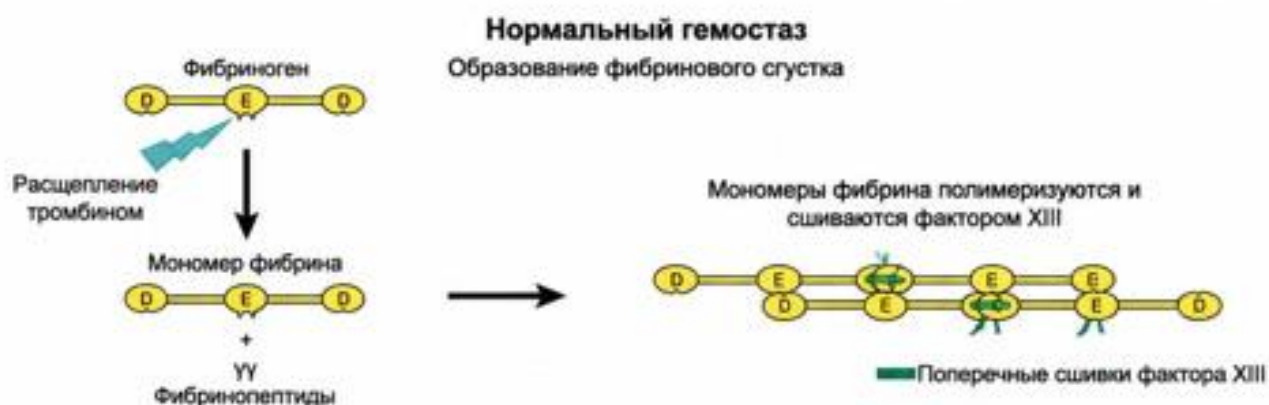


Рисунок 1. Структура фибриногена, образование фибринового сгустка и фибринолиз.

Нормальная функция фибрина и плазмينا — Фибриноген представляет собой растворимый белок, состоящий из центрального домена «Е» и двух дистальных доменов «D». Тромбин активирует фибриноген, превращая его в фибрин путем расщепления фибринопептидов на домене «Е» фибриногена, обнажая «выступы» связывающего участка. Фибрин полимеризуется за счет комплементарного взаимодействия между выступами домена «Е» и «отверстиями» на доменах «D» соседних мономеров. Фактор XIII образует поперечные связи между соседними доменами «D» внутри фибринового полимера, улучшая прочность сгустка и его устойчивость к фибринолизу. При фибринолизе плазмин расщепляет фибриновый полимер на D-димеры и другие продукты распада фибрина.

Нормальные физиологические изменения во время беременности сдвигают гемостаз в сторону прокоагулянтного состояния. Изменения начинаются на ранних сроках гестации, усиливаются на протяжении беременности и достигают пика в непосредственном послеродовом периоде [43]. Концентрации факторов свёртывания увеличиваются, что приводит к укорочению протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и повышению потенциала образования тромбина [11]. Концентрация фибриногена увеличивается с 2–4 г/л до 4–6 г/л. На уровне маточно-плацентарного интерфейса картина гемостаза



более сложная, с пространственно-разделёнными участками усиленного и подавленного фибринолиза [43–45]. Лёгкая тромбоцитопения может возникать из-за увеличения объёма плазмы, а также усиленной активации и клиренса тромбоцитов [46].

Методы оценки свёртывания

Протромбиновое время (ПВ) и АЧТВ являются скрининговыми тестами для оценки свёртывания. Эти тесты чаще всего демонстрируют удлинение, когда концентрации факторов свёртывания, необходимых для образования тромбина, падают до критически низких уровней (ниже 30%). В контексте оценки свёртывания при послеродовом кровотечении, если ПВ и АЧТВ находятся в пределах референсных значений для небеременных, можно предположить, что образование тромбина адекватно, и инфузия СЗП вряд ли улучшит гемостаз. Однако, поскольку ПВ и АЧТВ не оценивают напрямую количество или функцию фибриногена, они не чувствительны к коагулопатии при послеродовом кровотечении и не должны использоваться без сопутствующей оценки функционального фибриногена [47].

Доступны два метода количественной оценки функции фибриногена — метод Клаусса, являющийся прямым измерением функции фибриногена, и «расчётный» фибриноген, представляющий собой оценку функции фибриногена, полученную на основе ПВ. Расчётные значения фибриногена не должны использоваться для выбора тактики лечения, поскольку результаты могут вводить в заблуждение [48]. Общая концентрация фибриногена (антигенный фибриноген) может быть измерена с помощью ИФА-анализа, который используется только в исследовательских целях. Продукты распада фибрина измеряются с помощью D-димерного теста (D-димеры представляют собой сшитые остатки разрушенных фибриновых сгустков) (**Рисунок 1**).

Использование лабораторных коагуляционных тестов для выбора тактики ведения острого кровотечения ограничено временем, необходимым для получения результатов (60–90 минут). Вязкоэластические гемостатические тесты, проводимые либо у постели больного, либо в лаборатории, дают первые результаты менее чем за 10 минут и используются в рамках специализированных алгоритмов для выбора тактики управления коагуляцией [49–51]. Исследования, изучающие их клиническую и экономическую эффективность в акушерской практике, продолжаются [52].

Влияние коагулопатии при кровотечении

Приобретённая коагулопатия во время кровотечения может быть результатом истощения факторов свёртывания и тромбоцитов, непосредственно связанного с объёмом кровопотери, и разведения инфузионными растворами (дильуционная коагулопатия) или потребления/деструкции факторов свёртывания. Коагулопатия может усугубляться нарушенной физиологической средой (гипотермия, ацидоз, гипокальциемия).



Как при травме у небеременных, так и при послеродовом кровотечении наличие коагулопатии сильно ассоциируется с тяжёлыми неблагоприятными исходами [5,53]. При травматическом кровотечении у небеременных наличие коагулопатии ассоциируется с тяжестью повреждения и является независимым неблагоприятным прогностическим признаком. При травме пациенты с коагулопатией умирают в 4,6 раза чаще, чем пациенты без коагулопатии [54].

При послеродовом кровотечении женщины с коагулопатией на ранней стадии кровотечения (фибриноген по Клауссу <2 г/л) имеют значительно повышенный риск прогрессирования до массивного кровотечения, необходимости в гемотрансфузии, инвазивных вмешательств и смерти [55,56]. Важно отметить, что некоторые критерии оценки акушерского ДВС-синдрома включают фибриноген по Клауссу ≤ 3 г/л [57,58]. Хотя это значение остаётся выше порога нарушения гемостаза, раннее снижение фибриногена остаётся предупреждающим признаком прогрессирования до тяжёлого кровотечения.

Проведено множество исследований по травматическому кровотечению у небеременных, изучающих оптимальный подход к лечению коагулопатии и улучшению исходов пациентов, в то время как аналогичные исследования при послеродовом кровотечении ограничены [59]. Поэтому данные по травматическому кровотечению используются для разработки рекомендаций по инфузионно-трансфузионной терапии при послеродовом кровотечении [60], несмотря на существенные различия в когортах пациентов, включая частоту коагулопатии и клиническую картину (**Таблица 1**).

Коагулопатия, индуцированная послеродовым кровотечением

Коагулопатия при послеродовом кровотечении, в основном, делится на две категории:

- 1) дилуционная коагулопатия, возникающая в результате массивного кровотечения и инфузионной терапии, и
- 2) консумптивная или деструктивная коагулопатия, которая всё чаще признаётся как «*острая акушерская коагулопатия*» (**Рисунок 2**).

Эта терминология, первоначально предложенная de Lloyd et al. [11], получает всё более широкое признание, поскольку она отличает уникальный профиль коагулопатии, характеризующийся ранней гипофибриногенемией и гиперфибринолизом, от классического ДВС-синдрома, например, связанного с сепсисом [11,22]. Данные наблюдений показывают, что пациенты с коагулопатией, индуцированной послеродовым кровотечением, примерно поровну распределяются между дилуционной коагулопатией и острой акушерской коагулопатией [11].

Как при дилуционной, так и при острой акушерской коагулопатии основным нарушением гемостаза является недостаточность функционального фибриногена. При дилуционной коагулопатии кровотечение и инфузионная терапия вызывают



нарушение гемостаза. Напротив, при острой акушерской коагулопатии последняя не вызвана кровотечением, а является первичным патологическим механизмом, который превращает физиологически нормальную кровопотерю в послеродовое кровотечение или обычно управляемый источник кровотечения в кровотечение, угрожающее жизни.

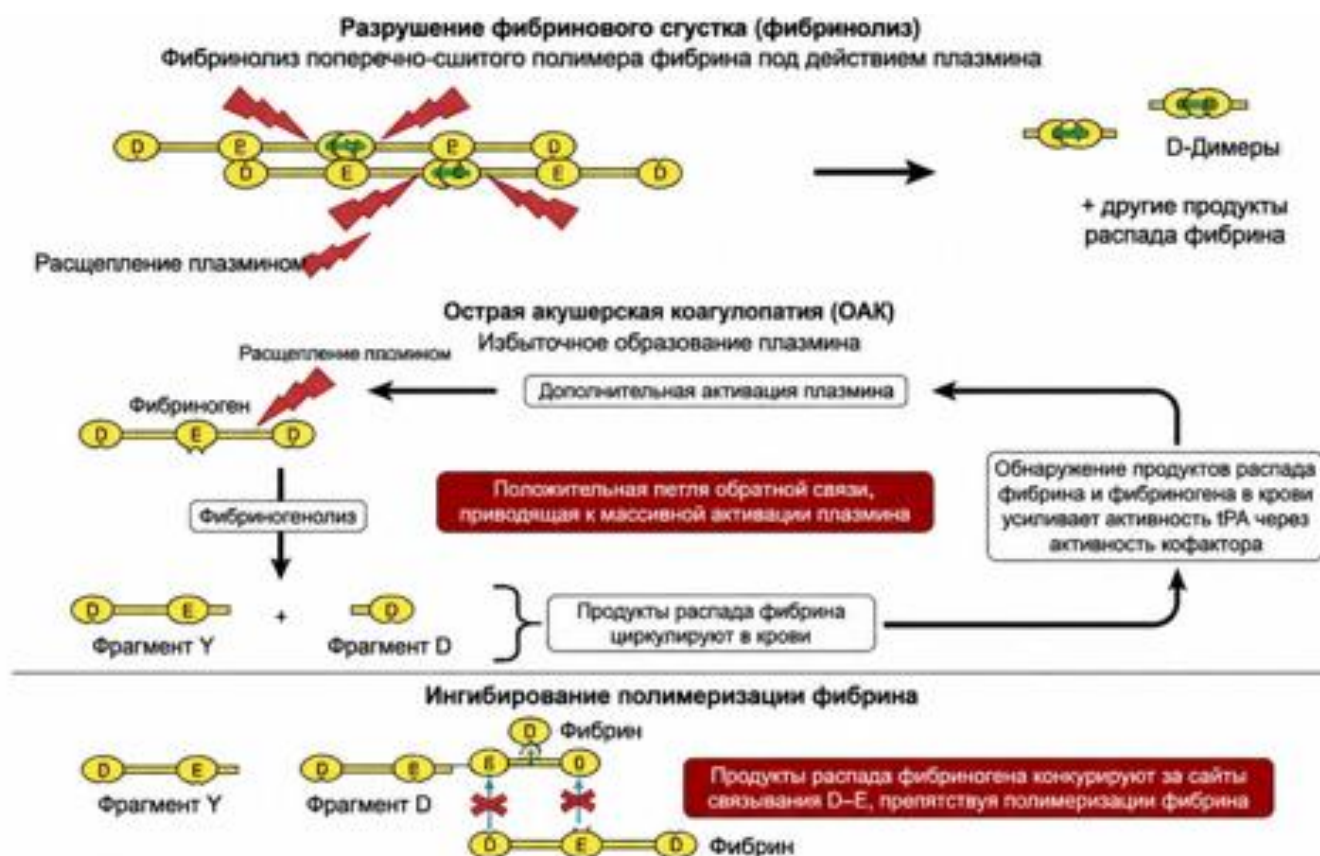


Рисунок 2. Фибриноген и плазмин играют важную роль в острой акушерской коагулопатии.

Мы предполагаем, что при острой акушерской коагулопатии плазмин вызывает фибринолиз, а также непосредственно расщепляет фибриноген (фибриногенолиз). Продукты распада фибринолиза и фибриногенолиза, включая фрагмент D и фрагмент Y, усиливают действие тканевого активатора плазминогена (tPA), что приводит к увеличению превращения плазминогена в плазмин. Это создает положительную обратную связь, приводящую к чрезмерному образованию плазмينا. Фрагменты D и Y способны связываться с мономерами фибрина, ингибируя полимеризацию фибрина.

Дилуционная коагулопатия

На протяжении беременности у женщин развивается протромботическое состояние с физиологически повышенными исходными уровнями прокоагулянтных факторов. Это обеспечивает устойчивость к потере и разведению этих факторов во время по-



слеродового кровотечения. Однако если кровопотеря тяжёлая и объём плазмы восполняется только прозрачными жидкостями и эритроцитами, уровни факторов свёртывания и тромбоциты неизбежно будут снижаться.

Исследование, изучавшее свёртывание при послеродовом кровотечении, показало, что большинство факторов свёртывания демонстрируют линейное снижение концентрации с увеличением кровопотери, за исключением фактора VIII (FVIII), белка острой фазы, который изначально увеличивается. Повышенный FVIII поддерживает адекватное образование тромбина [11], что подтверждается тем, что ПВ и АЧТВ остаются нормальными при послеродовом кровотечении до кровопотери >3–4 л [47]. Следовательно, в алгоритме переливания компонентов крови OBS UK [61] инфузия СЗП рекомендуется, если кровотечение прогрессирует более 4 л или после ≥ 4 доз эритроцитов, или если ПВ/АЧТВ выше нормальных значений. Этот подход также рекомендуется в последних рекомендациях ВОЗ/FIGO по послеродовому кровотечению [30]. При дилуционной коагулопатии первым нарушением коагуляции при массивном кровотечении обычно является гипофибриногемия (<2 г/л). Уровень фибриногена падает линейно с увеличением объёма кровопотери [47], при этом одно многоцентровое исследование показало, что у 17,1% женщин фибриноген <2 г/л при кровопотере 2,5 л [12], хотя это исследование не различало случаи дилуционной и острой акушерской коагулопатии [11]. Клинически значимая тромбоцитопения ($<75 \times 10^9/\text{л}$) встречается только примерно в 5% случаев массивного послеродового кровотечения ($>2,5$ л) [62].

Острая акушерская коагулопатия

Тяжёлая коагулопатия может возникнуть рано во время послеродового кровотечения или до того, как кровотечение началось или было распознано, и поэтому не может быть объяснена массивной кровопотерей и разведением факторов свёртывания. Эта ранняя коагулопатия была охарактеризована двумя независимыми исследовательскими группами [11,22] и названа «*острой акушерской коагулопатией*» [11]. Объединённые данные этих двух групп показывают, что коагулопатия запускается избыточными уровнями плазмينا в материнском кровотоке (**Рисунок 2**). Острая акушерская коагулопатия ассоциируется с отслойкой плаценты и эмболией околоплодными водами, но может возникать при других акушерских причинах кровотечения и на любой стадии послеродового кровотечения [21].

В плазме пациентов с острой акушерской коагулопатией были обнаружены очень высокие уровни комплексов плазмин/антиплазмин, указывающие на массивную, нерегулируемую генерацию плазмينا, с чрезвычайно высокими уровнями D-димера (продуктов деградации сшитого фибрина) и фрагмента D (протеолитических остатков фибриногена) (**Таблица 2** и **Рисунок 2**).



Таблица 2. Сравнение острой акушерской коагулопатии и ранней травматической коагулопатии.

Параметр	Острая акушерская коагулопатия	Ранняя травматическая коагулопатия
Нарушенная регуляция активации плазмينا	Высокая	Умеренная
Критически низкий функциональный фибриноген	Ранний	Ранний
Разрушение фибриногена в циркуляции	Да	Не сообщается
Ингибирование функции фибриногена	Да	Не сообщается
Факторы свёртывания, необходимые для образования тромбина	Критически низкие на поздних стадиях; сниженный V фактор свертывания, исходно достаточный	Критически низкие на ранних стадиях; сниженный V фактор свертывания, критически низкий на ранних стадиях
Эндотелиопатия	Нет	Да
Дисфункция тромбоцитов	Неизвестно	Да
Поздний гиперкоагуляционный ДВС-синдром с микросудистым тромбозом и полиорганной дисфункцией	Не характерно	Да

Наблюдалось снижение уровней фактора V (FV) и FVIII (**Рисунок 3**), что также может быть связано с плазмин-опосредованным протеолизом [21].

У пациентов с острой акушерской коагулопатией наблюдался плазмин-опосредованный нерегулируемый распад сгустка (гиперфибринолиз), протеолиз фибриногена (фибриногенолиз) и, по-видимому, ингибирование функции фибриногена [21]. Первоначальные данные показывают, что ингибирование функции фибриногена может быть связано с механическим нарушением полимеризации фибрина циркулирующими продуктами распада фибриногена и фибрина (**Рисунок 2**) — феномен, показанный *in vitro* [63,64]. Это может иметь серьезные клинические последствия при острой акушерской коагулопатии, поскольку если вводимый фибриноген ингибируется, результирующее увеличение концентрации функционального фибриногена может быть меньше ожидаемого. Эффективность заместительной терапии



фибриногеном при послеродовом кровотечении в настоящее время изучается в рамках дополнительного исследования OBS UK — OBS E-Fib [52]. После заместительной терапии фибриногеном необходимо повторно измерить плазменные уровни функционального фибриногена или суррогатных прикроватных тестов, чтобы оценить ответ на лечение, так как восстановление фибриногена может быть меньше ожидаемого [21,65].

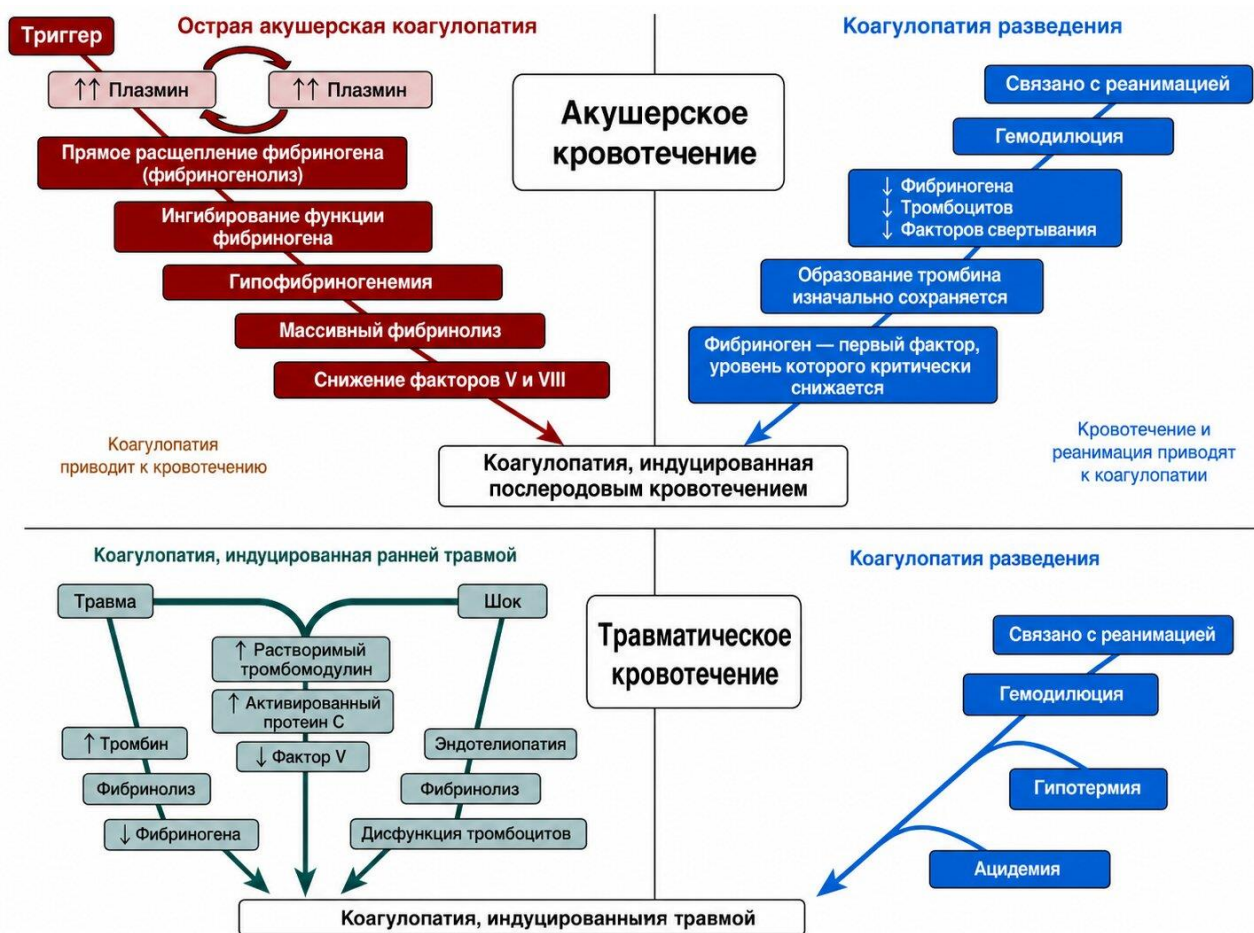


Рисунок 3. Механизмы коагулопатии, вызванной послеродовым кровотечением, и коагулопатии, вызванной травмой

Из-за непредсказуемого и крайне вариабельного проявления коагулопатии при послеродовом кровотечении раннее и повторное тестирование коагуляции необходимо для выявления и выбора эффективного лечения острой акушерской коагулопатии.

Плазма женщин с острой акушерской коагулопатией также демонстрирует повышенную способность генерировать плазмин при воздействии тканевого активатора плазминогена (tPA) по сравнению с контрольной плазмой беременных (без послеродового кровотечения) и послеродового кровотечения без острой акушерской



коагулопатии [21,22]. Это наблюдение удивительно, поскольку массивная генерация плазмينا уже произошла в этих случаях, о чём свидетельствуют исключительно высокие уровни плазмин- α_2 -антиплазмينا [21]. Возможным объяснением этой усиленной генерации плазмينا могут быть высокие уровни циркулирующих продуктов распада фибриногена или фибрина, которые действуют как поверхность и ко-фактор, способствуя дальнейшей tPA-опосредованной генерации плазмينا. Это потенциально запускает петлю положительной обратной связи генерации плазмينا (**Рисунок 2**) и может объяснять, почему генерация плазмينا становится грубо нерегулируемой при острой акушерской коагулопатии и почему образуется такой большой избыток этого фермента. Роль ингибиторов фибринолиза, таких как ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), PAI-2 и α_2 -антиплазмин, в этом процессе требует дальнейшего изучения.

Триггер патологической, чрезмерной генерации плазмينا при острой акушерской коагулопатии неизвестен и является предметом текущих исследований в рамках дополнительного исследования M-Fib (механизмы гипофибриногенемии) OBS UK [52]. Помимо взаимосвязи с тяжёлой отслойкой плаценты и эмболией околоплодными водами, острая акушерская коагулопатия ассоциируется с очень высокой смертностью плода и новорождённых [11]. Механизм, связывающий острую акушерскую коагулопатию и смертность плода и новорождённых, неизвестен, но может быть связан с нарушением фетоматеринского кровообращения или интерфейса плацента-миометрий, и изучение этой связи является приоритетом для будущих исследований.

Острую акушерскую коагулопатию можно рассматривать как тип гиперфибринолитического ДВС-синдрома, хотя, по определению, ДВС-синдром должен ассоциироваться с микроваскулярным тромбозом [66], который, по-видимому, редко встречается при острой акушерской коагулопатии. В одноцентровом британском исследовании 10 из 12 женщин с острой акушерской коагулопатией получали концентрированный фибриноген, и одна нуждалась в заместительной почечной терапии [11]. Другой терминальной органной недостаточности не наблюдалось. Это позволяет предположить, что клинически значимый микроваскулярный тромбоз не был частым в этой когорте. В японском исследовании женщин, умерших от эмболии околоплодными водами, были обнаружены тромбы, богатые тромбоцитами, в микрососудах лёгких и маточных венах, но не в микрососудах других органов [67]. Связь между микроваскулярным тромбозом и последующей терминальной органной недостаточностью требует дальнейшего изучения. Однако все беременные женщины подвержены повышенному риску венозного тромбоза в послеродовом периоде, особенно после тяжёлого послеродового кровотечения, и женщины с леченой острой акушерской и дилуционной коагулопатией нуждаются в профилактической антикоагуляции после того, как риск кровотечения миновал [29].



Коагулопатия при тяжёлой травме

Значительная травма может сопровождаться сложным комплексом гемостатических нарушений, известных как травматическая коагулопатия. Ранняя травматическая коагулопатия характеризуется изменениями, которые в первую очередь приводят к гипокоагуляционному состоянию, усугубляющему кровотечение (**Рисунок 3**) [68].

Ранняя травматическая коагулопатия ранее также была известна как «*острая травматическая коагулопатия*». Наличие ранней травматической коагулопатии увеличивает риск тяжёлого кровотечения и массивной трансфузии и повышает риск смерти в три–четыре раза [69]. Ранняя травматическая коагулопатия наиболее вероятна у пациентов с более тяжелой травмой (более высокий балл по шкале ISS) и шоком или тканевой гипоперфузией и обычно возникает в течение 6 часов после первоначальной травмы. Изменения свёртывания, наблюдаемые у пациентов с травмой и тяжёлой ранней травматической коагулопатией, включают гиперфибринолиз, быструю потерю циркулирующего фибриногена, снижение уровней факторов свёртывания и дисфункцию тромбоцитов.

Низкие уровни фибриногена являются одним из основных нарушений свёртывания, наблюдаемых при ранней травматической коагулопатии. Механизмы, способствующие этому состоянию, включают потребление фибриногена для образования тромбов в местах повреждения и прямую потерю вследствие продолжающегося кровотечения. Острое высвобождение tPA из эндотелиальных клеток вызывает ранний и часто драматический гиперфибринолиз, быстро разрушая любые формирующиеся сгустки [70]. Однако в исследованиях протеолиз фибриногена не был показан или изучен, в то время как мы недавно показали прямые доказательства этого механизма у женщин с острой акушерской коагулопатией.

При тяжёлой травме наблюдается повышение уровня растворимого тромбомодулина (sTM) - маркера эндотелиопатии. Предполагается, что sTM является причиной повышения уровня активированного протеина С (aPC), наблюдаемого при ранней травматической коагулопатии [10,71]. aPC оказывает важное антикоагулянтное действие, напрямую ингибируя прокоагулянтные активированные факторы V и VIII. Травма ассоциируется со снижением уровня фактора V, что может быть вызвано aPC или плазмином (**Рисунок 3**). По мере продолжения кровотечения происходит дальнейшая потеря и потребление прокоагулянтных факторов, что способствует нарушению гемостаза. При острой акушерской коагулопатии уровень aPC повышен [11] и может способствовать истощению факторов V и VIII, аналогично травматической коагулопатии [21]. Однако повышения уровня sTM при острой акушерской коагулопатии не наблюдалось, возможно, потому что пациентки реже страдали от тяжёлого шока, что позволяет предположить, что эндотелиопатия не является характерной чертой острой акушерской коагулопатии.



Значительно меньше внимания уделяется гемостатическим осложнениям, которые могут возникать на поздних этапах оказания помощи при травме, когда пациент обычно уже находится в отделении интенсивной терапии. «Поздняя» травматическая коагулопатия часто определяется как возникающая через более чем 24 часа после травмы, хотя фенотипы могут существенно различаться. В целом, если пациент с травмой и ранней травматической коагулопатией выживает, поздняя травматическая коагулопатия отражает прокоагулянтное и гипофибринолитическое состояние [72].

Реанимационные мероприятия при акушерских и травматических кровотечениях

Принципы волемической реанимации при тяжёлых травматических кровотечениях хорошо разработаны. Существуют значительные различия в рекомендациях по инфузионной терапии при массивных акушерских кровотечениях (**Таблица 3**).

Прозрачные жидкости (кристаллоиды и коллоиды)

Прозрачные жидкости обычно используются для ранней гемодинамической стабилизации до начала переливания компонентов крови при кровотечении. Рандомизированные исследования у небеременных пациентов с травмой показали, что инфузионная терапия большими объёмами прозрачных жидкостей (по сравнению с ранним переливанием компонентов крови) ассоциируется с худшими исходами, включая ОРДС [81], абдоминальный компартмент-синдром [82] и разведение факторов свёртывания, приводящее к ухудшению коагулопатии [83]. РКИ при сепсисе [84] и в хирургии [85] показывают улучшение краткосрочной гемодинамической стабильности при использовании коллоидов по сравнению с кристаллоидами. Однако многочисленные исследования *in vitro* и *ex vivo* показали, что коллоиды, особенно ГЭК, ассоциируются с усугублением дилуционной коагулопатии из-за нарушения полимеризации фибрина [86–88]. Следовательно, при тяжёлых травматических кровотечениях руководства по инфузионной терапии рекомендуют «рестриктивную инфузионную стратегию с использованием кристаллоидных растворов» и что «применение коллоидов должно быть ограничено из-за неблагоприятных эффектов на гемостаз» [89]. Доказательства при послеродовом кровотечении ограничены. Ретроспективные анализы показывают, что инфузионная терапия большим объёмом (>4 л) прозрачных жидкостей до введения компонентов крови ассоциируется с худшими исходами [90, 91]. Одно РКИ, изучавшее инфузионную терапию при лёгком послеродовом кровотечении, не показало различий в исходах между низким (0,75–1 мл на мл кровопотери) и высоким (1,5–2 мл на мл кровопотери) объёмом инфузии кристаллоидов [92].



Таблица 3. Сводка международных руководств по определению послеродового кровотечения и реанимации при акушерских кровотечениях

Руководство	RCOG 2016 (UK) [73]	NGOF 2016 (France) [74]	ISTH 2016 (Int.) [13]
Определение послеродового кровотечения	Незначительное кровотечение 0,5–1 л, Значительное кровотечение >1 л Значительное кровотечение подразделяется на: Умеренное кровотечение 1–2 л Тяжелое кровотечение >2 л	≥0,5 л, тяжелое ≥1 л	Не обсуждается
Лабораторное исследование коагуляции	Повторять через регулярные интервалы при кровопотере >0,5 л. Измерение уровня фибриногена по Клауссу всегда должно проводиться в рамках рутинного коагуляционного обследования	Рекомендуется лабораторный мониторинг коагулограммы при персистирующем или тяжёлом послеродовом кровотечении. Целевой уровень фибриногена по Клауссу не указан	Мониторинг рекомендуется проводить с использованием либо лабораторных тестов, либо тромбозластометрии, включая серийные измерения при продолжающемся кровотечении. Расчётный (производный) фибриноген не должен использоваться
Вязкоэластические тесты	В рамках локально утвержденного алгоритма	Не обсуждается	
Кристаллоиды	Начальная реанимация: до 2 л подогретого изотонического кристаллоида. Дополнительно: до 1,5 л подогретого изотонического кристаллоида (или коллоида), если кровь по-прежнему недоступна	Рекомендуются при нарастающем (ухудшающемся) послеродовом кровотечении для поддержания гемодинамики	Не обсуждается
Эритроциты	Раннее рассмотрение На основании гематологического и клинического обследования	Клинические признаки тяжести послеродового кровотечения. Целевой уровень гемоглобина >80 г/л	Не обсуждается специально в качестве изолированного (самостоятельного) метода
СЗП	Руководствуясь результатами гемостатических тестов. Использовать СЗП, если ПВ или АЧТВ удлинены. Если результаты коагулологических тестов недоступны, вводить 12–15 мл/кг после 4 доз эритроцитов, поддерживая соотношение эритроциты/СЗП 6:4 до получения результатов; раньше, если подозревается коагулопатия или если выявлена задержка в ее обнаружении	Может быть использована без ожидания лабораторных результатов	Коррекция проводится по данным прикроватных тестов, где это доступно, либо по показателям ПВ/АЧТВ при их увеличении более чем в 1,5 раза от верхней границы нормы, если кровотечение продолжается. Если после переливания 4 доз эритроцитарной массы результаты коагулограммы отсутствуют, рекомендуется введение 4 доз СЗП и поддержание соотношения трансфузии 1:1 до получения результатов
Тромбоциты	Целевой уровень тромбоцитов — более 75×10 ⁹ /л. Коррекция проводится по данным общего анализа крови В случае если результаты коагулограммы недоступны после переливания 8 доз эритроцитарной массы, рекомендуется эмпирическое введение 2 доз криопреципитата и 1 дозы тромбоцитарного концентрата	Целевой уровень тромбоцитов — более 50×10 ⁹ /л.	Переливать тромбоцитарный концентрат при уровне 75×10 ⁹ /л с целью поддержания уровня >50×10 ⁹ /л. Если после переливания 8 доз эритроцитарной массы данные о тромбоцитах отсутствуют, рассмотреть эмпирическое введение тромбоцитов
Концентрат фибриногена	Целевой уровень фибриногена по Клауссу — более 2 г/л. Рекомендуется введение концентрата фибриногена или криопреципитата под контролем коагулограммы	Поддерживать фибриноген на уровне ≥ 2 г/л. Фибриноген может быть введён без ожидания лабораторных результатов. Различий между концентратом фибриногена и криопреципитатом нет	Целевой уровень фибриногена должен быть выше 2 г/л
Транексам	Рассматривается доза 0,5–1 г	Транексамовая кислота: 1 г по клиническим показаниям, с возможностью повторного введения. Не рекомендуется для рутинной профилактики кровотечения	1 г при продолжающемся послеродовом кровотечении
КПК	Не обсуждается, но рекомендуется дальнейшее исследование	Не обсуждается	Не рекомендуется применение концентрата протромбинового комплекса вне рамок клинических исследований
гVIIa	Не рекомендуется, за исключением случаев проведения клинических исследований	Только при неконтролируемом кровотечении после неэффективности стандартной терапии	Доза 60 мкг/кг может рассматриваться при продолжающемся послеродовом кровотечении, резистентном к стандартной терапии, или для предотвращения гистерэктомии
FXIII	Не обсуждается	Не обсуждается	Не обсуждается



Руководство	ACOG 2017 (USA) [75]	IMG 2017 (Italy) [76]	NATA 2019 (Int.) [60]	RANZCOG 2021 (Australia & New Zealand) [77]
Определение послеродового кровотечения	≥1 л с признаками гиповолемии	Вагинальные роды ≥0,5 л, тяжёлое >1 л; кесарево сечение ≥1 л	>0,5 л, тяжёлое ≥1 л, массивное ≥2,5 л или гиповолемический шок	>0,5 л, тяжёлое ≥1 л
Лабораторное исследование коагуляции	В рамках дифференциальной диагностики этиологии послеродового кровотечения; определение фибриногена методом Клаусса не оговаривается	При выявлении (распознавании)	Использование лабораторных методов или вязкоэластических гемостатических тестов для управления терапией при тяжёлом продолжающемся послеродовом кровотечении	При установлении диагноза; определение фибриногена по Клауссу не оговаривается
Вязкоэластические тесты	Не обсуждается	При кровопотере >1 л с гемодинамической нестабильностью, при наличии (доступности)		Роль прикроватных методов диагностики возрастает
Кристаллоиды	В зависимости от тяжести кровопотери и состояния гемодинамики	Для коррекции нарушений перфузии (минимальный требуемый объём)	Инфузия кристаллоидов в объёме 1–2 мл на 1 мл кровопотери	Сразу после обеспечения венозного доступа — инфузия подогретых жидкостей в быстром темпе (объём не указан)
Эритроциты	В рамках многокомпонентной терапии, приближенной к цельной крови (соотношение 1:1:1), с учётом криопреципитата	При кровопотере >1 л с гемодинамической нестабильностью	Целевой уровень гемоглобина >70 г/л у пациентов без массивного кровотечения	Раннее начало мероприятий по восстановлению кислородной ёмкости
СЗП		1 доза плазмы и 1 доза тромбоцитов на каждую единицу перелитых эритроцитов до получения лабораторных результатов; в остальных случаях — по данным лабораторного и/или прикроватного мониторинга	Выбор тактики по данным лабораторного/прикроватного мониторинга. При трансфузии 4 и более единиц эритроцитов — вводить СЗП в соотношении не менее 1:2 к эритроцитам до получения лабораторных данных	Не обсуждается
Тромбоциты			Поддерживать уровень тромбоцитов >75×10 ⁹ /л, ориентируясь на общий анализ крови или результаты вязкоэластических гемостатических тестов	Ранняя заместительная терапия имеет решающее значение
Концентрат фибриногена	Применение криопреципитата в рамках протокола с фиксированным соотношением (1:1:1) либо при подозрении на коагулопатию, отслойку плаценты или эмболию околоплодными водами	При уровне фибриногена (метод Клаусса или ROTEM/TEG) ≤2 г/л: ввести концентрат фибриногена в дозе 30–50 мг/кг или криопреципитат в дозе 1 единица на 10 кг массы тела	Заместительная терапия фибриногеном по данным лабораторного определения фибриногена методом Клаусса или прикроватного тестирования. Избегать превентивного (упреждающего) восполнения	При уровне фибриногена 1,5–2,0 г/л рекомендуется заместительная терапия концентратом фибриногена или криопреципитатом
Транексам	Решение о применении принимается в соответствии с локальными протоколами	30 мг/кг фактической массы тела в течение 3 часов после травмы	1 г внутривенно при выявлении послеродового кровотечения, повторно через 30 минут при продолжающемся кровотечении	При установлении диагноза
КПК	Применяется для реверсии антагонистов витамина К; при других показаниях — только после многократного применения компонентов крови по протоколу массивной трансфузии и консультации со специалистом	Не обсуждается	Не рекомендуется к использованию	Не обсуждается
гVHa	Только после того, как другие методы оказались неэффективными	Рассматривается как off-label терапия при отсутствии эффекта от хирургического/интервенционного лечения, при условии коррекции гомеостаза и проведения трансфузий (эмпирических или целенаправленных)	Применяется в последнюю очередь, параллельно с устранением ацидоза	Не обсуждается
FXIII	Не обсуждается	Не обсуждается	Не обсуждается	Не обсуждается



Руководство	ASCS 2022 [78]	FIGO 2022 [79]	SOGC 2022 (Canada) [80]	WHO 2025 (Int.) [30]
Определение послеродового кровотечения	Кровопотеря $\geq 0,5$ л при вагинальных родах; ≥ 1 л при кесаревом сечении; или клинические признаки геморрагического шока	Без указания точного объема; рекомендуется индивидуализированный подход с учётом клинического состояния	Лёгкая степень: вагинальные роды — 0,5–1 л; кесарево сечение — ≥ 1 л. Умеренная степень: 1–1,5 л с клиническими признаками гиповолемического шока. Тяжёлая степень: $>1,5$ л или выраженный гиповолемический шок	Объективно измеренная кровопотеря ≥ 300 мл при наличии любого аномального гемодинамического признака или объективно измеренная кровопотеря ≥ 500 мл в течение 24 часов после родов
Лабораторное исследование коагуляции	При выявлении послеродового кровотечения, включая (при наличии возможности) определение фибриногена и фактора XIII	Рекомендуется в рамках мониторинга проводимой реанимации (определение сыровоточного фибриногена)	Лабораторное или прикроватное определение фибриногена при умеренном и тяжёлом кровотечении; целенаправленная заместительная терапия факторами свёртывания при тяжёлом акушерском кровотечении. Метод Клаусса не указан	Лабораторный мониторинг для принятия решений о введении СЗП и поддержания концентрации фибриногена ≥ 2 г/л. Методика измерения фибриногена не указана
Вязкоэластические тесты	При выявлении послеродового кровотечения, если доступно	Рекомендуется в рамках мониторинга проводимой реанимации		Не обсуждается
Кристаллоиды	Ограниченное применение жидкости с целью поддержания пальпируемого пульса на лучевой артерии	Инфузия сбалансированных кристаллоидных растворов болюсами по 500 мл	Инфузия подогретого раствора Рингера-лактата в соотношении 1–2 мл на каждый миллилитр кровопотери	Допустимое введение: до 2 л кристаллоидов и до 1,5 л коллоидов
Эритроциты	Гемоглобин более 70 г/л	Протокол гемостатической реанимации 1:1:1 + 10 доз криопреципитата	Кровопотеря >150 мл/мин, отсутствие ответа на утеротоники, приближение к предельно допустимой кровопотере или симптомы недостаточной перфузии	Клиническая оценка состояния; серийный мониторинг гемоглобина помогает в принятии решений по лечению
СЗП	При продолжающемся тяжёлом кровотечении — инфузия в объёме ≥ 20 мл/кг; соотношение СЗП:эритроциты — $\geq 1:2$, возможно дополнение концентратами факторов свёртывания		Целевой уровень МНО $<1,8$. При отсутствии лабораторных данных — соотношение СЗП/эритроциты 1:2 или 1:1	Выбор тактики на основе коагуляционных тестов (ПВ/АЧТВ $<1,5$; МНО $\leq 1,5$). Не используется для лечения острого кровотечения до получения результатов анализов и переливания 4 доз эритроцитов. При недоступности лабораторных данных в условиях массивной кровопотери — соотношение СЗП/эритроциты 1:2
Тромбоциты	Поддерживать уровень $>100 \times 10^9$ /л		Трансфузия тромбоцитов показана при снижении их уровня до 75×10^9 /л с целью поддержания $>50 \times 10^9$ /л. Если после переливания 8–10 доз эритроцитов уровень тромбоцитов неизвестен, рекомендуется их эмпирическое введение (в том числе по схеме 1:1:1). При отсутствии лабораторных данных — соотношение эритроциты/СЗП/тромбоциты 2:1:1	Трансфузия тромбоцитов должна рассматриваться при уровне $<50 \times 10^9$ /л. Стандартная доза — 5–10 мл/кг массы тела
Концентрат фибриногена	Поддерживать уровень фибриногена ≥ 2 г/л (метод Клаусса не уточняется). Применять концентрат фибриногена в дозе 2–4–8 г (30–60 мг/кг массы тела)	Целевой уровень фибриногена сыворотки: 1,5–2,0 г/л. Препарат первой линии — криопреципитат (стартовая доза 10 единиц, далее — по уровню фибриногена)	Целевой уровень >2 г/л (фибриноген). Препараты выбора — криопреципитат или концентрат фибриногена	Целевой уровень ≥ 2 г/л. Заместительная терапия фибриногеном должна иметь приоритет перед переливанием СЗП при выявлении или сильном подозрении на коагулопатию. Используется концентрат фибриногена или криопреципитат
Транексам	1 г в/венно при выявлении послеродового кровотечения, при необходимости повторить	Начальная доза 1 г в/в сразу после диагностики; при продолжающемся кровотечении — повторно через 30 минут	Профилактическая терапия у пациентов группы очень высокого риска. При развитии активного послеродового кровотечения — в/в 1 г (универсальная доза)	При выявлении — 1 г внутривенно. Вторая доза через 30 минут при продолжающемся кровотечении
КПК	«При необходимости» — 4-факторный концентрат протромбинового комплекса в дозе 1000–2500 МЕ (25 МЕ/кг массы тела)	Не обсуждается	Реверсия антагонистов витамина К; в остальных случаях — не рекомендуется, за исключением известного дефицита факторов II/X	Данных об эффективности недостаточно для окончательных выводов
rVIIa	В исключительных случаях, при отсутствии ответа на другие методы лечения — 90 мг/кг массы тела	Единого мнения о его использовании нет	Только в крайнем случае, после консультации со специалистом-гематологом	Данных об эффективности недостаточно для окончательных выводов
FXIII	«При необходимости» — фактор XIII (FXIII) 1250 МЕ	Не обсуждается	Не обсуждается	Не обсуждается



В консенсусном заявлении NATA (Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis) 2019 года в сотрудничестве с FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) рекомендуется инфузионная терапия кристаллоидами в объеме 1–2 мл на мл кровопотери при послеродовом кровотечении, и не рекомендуется использование коллоидов на начальном этапе ведения послеродового кровотечения [60].

Транексамовая кислота

Транексамовая кислота является антифибринолитическим средством, обычно используемым для лечения кровотечений. При тяжелой травме у небеременных исследование CRASH-2 показало, что транексамовая кислота, введенная в течение 3 часов после травмы, ассоциировалась со снижением смертности у всех участников и с большим снижением смертности у пациентов с кровотечением [93]. Результаты исследования CRASH-3 показали, что транексамовая кислота снижает смертность, связанную с легкой и среднетяжелой ЧМТ [94].

При послеродовом кровотечении исследование WOMAN показало снижение смертности от кровотечения при введении 1 г транексамовой кислоты в течение 4 часов от начала кровотечения и повторном введении, если кровотечение продолжалось через 30 минут. Однако комбинированная первичная конечная точка исследования — смертность от всех причин или гистерэктомия — не была снижена [95]. Профилактическое применение транексамовой кислоты у акушерских пациентов было широко изучено без убедительных доказательств пользы [96–99]. Как при травматических, так и при послеродовых кровотечениях, транексамовая кислота должна вводиться сразу после выявления аномального кровотечения, так как позднее введение (>3 часов от травмы) может быть вредным и увеличивать смертность [100].

Заместительная терапия фибриногеном при проведении инфузионной терапии

Европейские и британские рекомендации по травме рекомендуют поддерживать уровень фибриногена >1,5 г/л, используя вязкоэластические коагуляционные тесты или стандартные лабораторные тесты для выбора времени и дозы [89,101]. Трансфузия СЗП рекомендуется только как лечение гипофибриногемии, если концентрированные продукты фибриногена недоступны [89,102]. Международные и британские рекомендации рекомендуют поддерживать уровень фибриногена >2 г/л во время послеродового кровотечения (**Таблица 3**).

Заместительная терапия фибриногеном может быть достигнута с использованием нескольких различных источников фибриногена. Концентрат фибриногена представляет собой лиофилизированную и очищенную форму человеческого фибриногена с концентрацией фибриногена примерно 15–20 г/л. Доступно несколько



препаратов с различными концентрациями других факторов, таких как FXIII. Криопреципитат представляет собой продукт крови, полученный из размороженной СЗП, который содержит концентрированные факторы свёртывания, такие как FVIII, фактор фон Виллебранда и FXIII, с концентрацией фибриногена около 12 г/л. Для сравнения, СЗП имеет значительно более низкую концентрацию фибриногена — 2–2,5 г/л. Заместительная терапия фибриногеном как при травматических, так и при акушерских кровотечениях была предметом нескольких РКИ (**Таблица 4**) [89,90].

Исследования по травме, изучающие оптимальный метод введения фибриногена, в целом показали, что криопреципитат и концентрат фибриногена могут быть перелиты быстро после поступления в стационар [104,105,107,113,114]. Крупное прагматическое исследование эффективности CRYOSTAT-2 рандомизировало пациентов с травмой либо в группу эмпирической терапии с ранним использованием высоких доз криопреципитата (3 дозы) в дополнение к стандартной помощи по протоколу массивного кровотечения (СЗП/Эритроциты в соотношении 1:1), либо в группу стандартной помощи по протоколу массивного кровотечения [103]. При стандартной помощи по протоколу массивного кровотечения криопреципитат обычно добавлялся ко второму и последующим наборам для переливания. Исследование не показало значительного улучшения 8-дневной смертности от всех причин, с сигналом о вреде у пациентов с проникающими ранениями. Уровни фибриногена до инфузии криопреципитата не были известны [49,97]. В исследованиях FIB-PPH и FIDEL изучалась эмпирическая инфузия концентрата фибриногена при проведении инфузионной терапии при послеродовом кровотечении и не показано улучшения исходов [111,112]. Важно отметить, что очень немногие женщины в этих двух исследованиях имели низкие уровни фибриногена на момент включения (5/244 [2%] и 5/437 [1%] соответственно); следовательно, подавляющему большинству не требовалась заместительная терапия фибриногеном. При послеродовом кровотечении эмпирическое переливание концентрата фибриногена подвергает многих женщин ненужному переливанию компонентов крови без доказательств пользы.

Пилотное исследование, изучавшее возможность быстрой инфузии криопреципитата при послеродовом кровотечении, показало, что криопреципитат был перелит в течение 90 минут после первого запроса препаратов крови (эритроцитов) только в 32% случаев [109]. Это исследование подчёркивает проблемы, связанные с быстрым предоставлением криопреципитата клиническим бригадам.



Таблица 4. Рандомизированные контролируемые исследования по заместительной терапии фибриногеном при акушерских и травматических кровотечениях

Исследова-ние, страна	Дизайн, n	Продукт	Момент вмешательства	Первичный показатель	Исход
Травматические кровотечения					
CRYOSTAT-2 [103], Велико-британия	Многоцентровое, 1604	Стандартная помощь против стан-дартной помощи + ранний криопреци-питат	Активация прото-кола массивного кровотечения, АД сист <90 мм рт. ст. и ≥1 дозы эритроцитов	Смертность от всех причин на 28-й день	Снижения смертности при раннем использовании высоких доз криопреципитата не выявлено. Медиана балла по шкале ISS 29.
E-FIT 1 [104], Великобрита-ния	Многоцентровое, 39	Стандартная помощь + 6 г концентрата фибриногена против стандартной помощи	Как можно скорее после активации протокола массив-ного кровотечения или трансфузии эритроцитов	Время до введения концентрата фиб-риногена и поддер-жание фибрино-гена >2 г/л	Введение концентрата фибриногена в течение 45 минут после поступления не было выполнимым. 0,9 г/л против – 0,2 г/л; без преимущества в выживаемости. Медиана балла по шкале ISS 34 (КФ) и 29 (плацебо).
FiiRST [105], Канада	Одноцентровое, 45	6 г концентрата фиб-риногена против плацебо	Гипотензия при тя-жёлой травме	Устойчивость фиб-риногена	Устойчивое повышение до 12 ч; РКИ выполнимо, без из-менений смертности. Медиана балла по шкале ISS 25 (в группе концентрата фибриногена) и 23 (в группе плацебо).
FiiRST-2 [106], Канада	Одноцентровое, 137	4 г концентрата фиб-риногена и 2000 МЕ концентрата про-тромбинового ком-плекса против СЗП	Активация прото-кола массивного кровотечения при поступлении	Объём перелитых эритроцитов, СЗП и тромбоцитов	Различий в количестве полученных аллогенных компонен-тов крови в течение 24 ч не выявлено. Избытка тромбоци-ческих событий в интервенционной группе не было.
FEISTY [107], Австралия	Многоцентровое, 62	3 г концентрата фиб-риногена против 8 доз криопреципитата	Кровотечение и FIBTEM A5 ≤10 мм	Время до введения	Введение концентрата фибриногена примерно на 30 мин быстрее; аналогичный биохимический ответ. Медиана балла по шкале ISS 26 (концентрат фибриногена) и 26 (криопреципитат).

Исследование, страна	Дизайн, n	Продукт	Момент вмешательства	Первичный показатель	Исход
RETIC [108], Австрия	Одноцентровое, 94	50 мг/кг концентрата фибриногена против 15 мл/кг СЗП	Коагулопатия, выявленная вязкоэластическими коагуляционными тестами	Полиорганная недостаточность	Снижение потребности в массивной трансфузии и тенденция к снижению полиорганной недостаточности в группе концентрата фибриногена.
Акушерские кровотечения					
ACROBAT [109], Великобритания	Пилотное исследование для оценки выполнимости ранней инфузии криопреципитата, кластерное, 180	Ранний криопреципитат против стандартной помощи	Активное кровотечение и ≥ 1 дозы эритроцитов	Доля пациентов, получивших крио в течение 90 мин после первого запроса эритроцитов	32% получили криопреципитат в течение 90 минут после введения первой дозы эритроцитов в группе лечения. Общая (средняя) кровопотеря 2467 (1135) мл.
OBS2 [110], Великобритания	Многоцентровое, 55	Концентрат фибриногена под контролем вязкоэластических коагуляционных тестов против плацебо	FIBTEM A5 ≤ 15 мм (эквивалент фибриногена по Клауссу 3 г/л)	Количество перелитых доз эритроцитов, СЗП, криопреципитата и тромбоцитов	Инфузия концентрата фибриногена при FIBTEM ≤ 15 мм (~3 г/л фибриногена по Клауссу) не улучшила исходы при послеродовом кровотечении. Медианная (25–75-й перцентили) кровопотеря составила 1450 (1200–1800) мл на момент включения. Анализ подгрупп показал, что уровень >2 г/л был достаточным для гемостаза.
FIB-PPH [111], Дания	Многоцентровое, 249	2 г концентрата фибриногена против плацебо	Оценочная кровопотеря $>0,5$ л (вагинальные роды) или >1 л (кесарево сечение)	Трансфузия эритроцитов до 6 недель после родов	Различий между группами не выявлено. У 5 из 244 фибриноген был <2 г/л на момент включения. Средняя (отклонение) кровопотеря на момент включения 1459 (476) мл.
FIDEL [112], Франция	Многоцентровое, 437	3 г концентрата фибриногена против плацебо	В течение 30 минут после введения протагландин	Снижение Hb на 40 г/л и/или трансфузия 2 доз эритроцитов в течение 48 ч	Различий между группами не выявлено. У 5 из 437 фибриноген был <2 г/л на момент включения. Средняя (отклонение) кровопотеря на момент включения 877 (346) мл.



Доказательства пользы заместительной терапии фибриногеном под контролем вязкоэластических коагуляционных тестов при послеродовом кровотечении в настоящее время ограничены наблюдательными данными и сериями случаев [115,116]. Инициатива по улучшению качества внедрила быстрые вязкоэластические коагуляционные тесты для выбора целенаправленной заместительной терапии фибриногеном в нескольких центрах Уэльса (30 000 родов в год) [117]. Наблюдательные данные показали, что вмешательство ассоциировалось с 23% снижением послеродовых кровотечений $>2,5$ л и 26% снижением переливания эритроцитов [117]. В настоящее время проводится ступенчатое кластерное РКИ (OBS UK), изучающее заместительную терапию фибриногеном под контролем вязкоэластических коагуляционных тестов как часть комплекса мероприятий по ведению послеродовых кровотечений у более чем 200 000 женщин по всей Великобритании, результаты ожидаются в начале 2027 года [52]. Протокол исследования OBS UK рекомендует тестирование коагуляции при количественно измеренной кровопотере 1 л и/или раньше при подозрении на скрытое кровотечение или коагулопатию (например, в случаях отслойки плаценты, материнского коллапса или внутриутробной гибели плода), что соответствует рекомендациям Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) [29]. В рамках протокола рекомендуется повторять тестирование коагуляции при изменении клинического контекста (например, при каждой последующей кровопотере 500 мл или после введения коагуляционных компонентов крови) [52], что улучшает клиническое применение рекомендаций RCOG, рекомендующих «повторное тестирование (например, каждые 30 минут) при продолжающемся кровотечении» [29]. Ожидается, что исследование OBS UK предоставит высокий уровень доказательств влияния этой модели помощи на клинические исходы. В настоящее время нет данных для оценки экономической эффективности этой стратегии, но ожидается, что результаты этого исследования ответят на этот вопрос [52].

СЗП и фиксированная соотношением инфузионная терапия

При травматическом кровотечении у небеременных крупное проспективное наблюдательное исследование PROMMTT подтвердило использование ранних высоких соотношений СЗП и тромбоцитов к эритроцитам (приближающихся к ресуспензированной цельной крови) для улучшения исходов [118]. Исследование PROPPR было первым РКИ, изучавшим соотношения трансфузий и исходы пациентов, включив 690 тяжёлых травмированных пациентов с кровотечением (примерно 80% мужчин) [119]. Оно показало, что пациенты, получавшие инфузии СЗП/тромбоциты/эритроциты в соотношении 1:1:1, имели меньше смертей от обескровливания и чаще достигали гемостаза через 24 часа, чем пациенты с соотношением 1:1:2. Наблюдалось раннее и устойчивое разделение кривых выживаемости в пользу группы с более высокими дозами СЗП и тромбоцитов. Не было различий в смертности от всех причин через 24 часа и 30 дней, при этом большинство смертей в этот



период были от не геморрагических причин; однако байесовский повторный анализ показал, что соотношение 1:1:1 имеет 93% и 87% вероятность превосходства над соотношением 1:1:2 в отношении 24-часовой и 30-дневной смертности соответственно [120]. Эти исследования внедрились эмпирические трансфузионные стратегии с фиксированным соотношением с использованием высоких соотношений СЗП/эритроциты при массивных травматических кровотечениях.

Возможно, что СЗП также может играть важную роль при травматических кровотечениях из-за стабилизирующего эффекта на эндотелиальный гликокаликс, который повреждается после значительной травмы, обнажая лежащие эндотелиальные клетки. На животных моделях было показано, что трансфузия СЗП снижает эндотелиальную проницаемость и улучшает целостность эндотелия за счёт противовоспалительных и цитопротективных эффектов [121,122]. Однако многочисленные исследования показали, что трансфузия СЗП независимо ассоциируется с повышенной частотой полиорганной недостаточности, ОРДС и смертности даже после поправки на возраст, тяжесть травмы и трансфузию эритроцитов [123–125]. Современные европейские рекомендации по инфузионной терапии при травме рекомендуют, чтобы начальное ведение пациентов с ожидаемым массивным кровотечением включало либо раннее введение СЗП/эритроциты в соотношении не менее 1:2, либо концентрат фибриногена/криопреципитат и эритроциты, с последующим переходом на целенаправленное управление коагуляцией при первой возможности [89]. В настоящее время нет доказательств превосходства лабораторных тестов коагуляции или вязкоэластических коагуляционных тестов для выбора тактики инфузионной терапии при травматическом кровотечении [126].

Многие протоколы акушерских кровотечений приняли модели инфузионной терапии, основанные на соотношении, на основе данных исследований по травматическим кровотечениям [127], несмотря на редкость истощения факторов свёртывания до критически низких уровней. Ранняя инфузионная терапия с высоким соотношением СЗП/эритроциты привела бы к ненужному переливанию СЗП многим женщинам, поскольку даже при тяжёлом послеродовом кровотечении (до 3–4 л) большинство женщин сохраняют достаточное количество факторов свёртывания для адекватного образования тромбина [11]. СЗП может способствовать заболеваемости, включая трансфузионную перегрузку и трансфузионные реакции. В одном центре при тяжёлом послеродовом кровотечении, когда наборы для переливания с высоким эмпирическим соотношением СЗП были заменены целенаправленной заместительной терапией фибриногеном под контролем вязкоэластических коагуляционных тестов, сообщалось о значительном снижении трансфузий СЗП и госпитализаций в ОИТ [116]. В случаях массивного послеродового кровотечения инфузионная терапия на основе соотношения СЗП может предотвратить падение фибриногена ниже 2 г/л. Однако в исследовании более 600 женщин с тяжёлым послеродовым кровоте-



нием, СЗП не переливалась, когда вязкоэластические коагуляционные тесты показывали, что уровень фибриногена >3 г/л, без каких-либо признаков гемостатических нарушений [110]. Использование СЗП вряд ли скорректирует уже развившуюся коагулопатию из-за относительно низкого содержания фибриногена.

При послеродовом кровотечении эндотелиопатия маловероятна, поскольку тяжесть и степень повреждения значительно ниже и локализованы в матке и половых путях. Тяжёлый шок редко встречается при послеродовом кровотечении, поскольку кровотечение обычно начинается в стационаре, где доступна немедленная медицинская помощь и инфузионная терапия. В отсутствие результатов коагуляции для выбора лечения международные рекомендации по инфузии СЗП во время послеродового кровотечения сильно различаются (**Таблица 3**).

Трансфузия тромбоцитов

Нарушение функции тромбоцитов при массивных травматических кровотечениях является хорошо известным феноменом [128,129]. Результаты обсервационных исследований подтверждают ранние, эмпирические инфузии тромбоцитов, при этом тенденции показывают, что более высокие соотношения ассоциируются с улучшением исходов [130,131]. При повторном анализе пациентов в исследовании PROPPR, получавших только первую дозу, те, кто получал тромбоциты, имели сниженную 24-часовую и 30-дневную смертность и с большей вероятностью достигали гемостаза [130]. Протоколы массивных кровотечений рекомендуют эмпирическую инфузию тромбоцитов [89].

При послеродовом кровотечении, если количество тромбоцитов находится в пределах нормы на момент начала кровотечения, тромбоциты обычно остаются адекватными для поддержания гемостаза до кровопотери 4–5 л [62]. Большинство случаев низкого количества тромбоцитов связано с такими состояниями, как преэклампсия или иммунная тромбоцитопения. Нет доказательств, подтверждающих раннюю фиксированную соотношением трансфузию тромбоцитов при послеродовом кровотечении [62], и порог трансфузии при уровне тромбоцитов $<75 \times 10^9$ /л был принят в руководствах (**Таблица 3**). На сегодняшний день не было крупных исследований, изучающих функцию тромбоцитов во время послеродового кровотечения.

Концентрат протромбинового комплекса

Концентрат протромбинового комплекса содержит концентрированные витамин К-зависимые факторы свёртывания. Данные по травме не подтверждают использование концентрата протромбинового комплекса у пациентов с риском массивной трансфузии [132], за исключением экстренной реверсии пероральных антикоагулянтов, зависящих от витамина К [89].



Использование концентрата протромбинового комплекса не рекомендуется при послеродовом кровотечении вне клинических исследований (**Таблица 3**) [13,60].

Фактор XIII

При тяжёлой травме низкий уровень FXIII ассоциируется с коагулопатией, но влияние концентрированного FXIII для восстановления уровня FXIII неопределённо [133]. Использование FXIII может увеличиваться [134], и европейские руководства по травме рекомендуют добавление FXIII при продолжающемся кровотечении и уровне FXIII <30–60% [89].

При беременности FXIII является единственным фактором свёртывания, который не увеличивается. FXIII представляет интерес в лечении коагулопатии при послеродовом кровотечении, но в настоящее время не рекомендуется в большинстве международных руководств (**Таблица 3**). В частности, концентрация FXIII, необходимая для клинического гемостаза в условиях фибриногена по Клауссу <2 г/л, неизвестна. Концентраты фибриногена и криопреципитат содержат переменное количество FXIII, и хотя было показано, что это влияет на структуру сгустка *in vitro* [135], клиническое значение этого неясно. Проводится рандомизированное исследование, изучающее влияние эмпирической инфузии FXIII у женщин с послеродовым кровотечением после вагинальных родов [136].

Перспективные направления исследований коагулопатии, ассоциированной с акушерскими кровотечениями

Оптимальные методы выявления и лечения акушерской коагулопатии требуют дальнейшего изучения. При острой акушерской коагулопатии исследования причин первичной массивной, нерегулируемой генерации плазмينا и связи между острой акушерской коагулопатией, отслойкой плаценты и гибелью плода должны быть приоритетными. Также необходимы исследования по установлению клинически полезных диагностических критериев острой акушерской коагулопатии.

Снижение материнской смертности от послеродового кровотечения является глобальным приоритетом здравоохранения [137–140]. Исследования коагулопатии при акушерских кровотечениях в основном проводятся в странах с высоким уровнем ресурсов. Описание распространённости и типа коагулопатии в странах с низким и средним уровнем дохода, на которые приходится основное бремя смертности, связанной с послеродовым кровотечением, является приоритетной задачей. Необходимо изучить, как результаты исследований могут быть применены в этих условиях, учитывая ограниченную доступность концентрированных препаратов фибриногена и тестов коагуляции.



При ранней травматической коагулопатии новой областью исследовательского интереса является оценка травматических эндотипов с использованием маркеров коагуляции, повреждения эндотелиальных клеток и воспаления. Различные эндотипы, по-видимому, имеют разные ответы на реанимационные мероприятия [141]. Сложные методы оценки биомаркеров со временем могут помочь в выборе оптимальной трансфузионной и фармакологической терапии при реанимации травматических кровотечений, а также могут представлять будущую область исследований для акушерских кровотечений.

Выводы

Коагулопатия как при травматических кровотечениях у небеременных, так и при послеродовых кровотечениях ассоциируется со значительно повышенным риском прогрессирования до крайне тяжёлой заболеваемости и смерти, и стратегии выявления и коррекции коагулопатии являются приоритетом реанимационных мероприятий. Новые данные, описывающие уникальную коагулопатию при послеродовом кровотечении, поднимают важные вопросы, которые требуют срочного решения в будущих исследованиях в акушерских популяциях.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

British Journal of Anaesthesia, 137 (2): 545—562 (2026)

doi: 10.1016/j.bja.2026.05.006