

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский  
университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

РОСТОВЦЕВ АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ  
ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
заслуженный деятель науки РФ  
д.м.н., профессор,  
Александрович Ю.С.

Санкт-Петербург

2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ПОСЛЕРОДОВЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Послеродовые кровотечения .....	13
1.2. Фармакологическая коррекция послеродового кровотечения .....	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.1. Характеристика исследуемых пациентов .....	39
2.2. Методы исследования .....	45
2.3. Принципы составления формализованной карты .....	46
2.4. Статистические методы исследования .....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	50
3.1. Влияние агонистов V1-вазопрессиновых рецепторов (терлипрессин) на клинико-лабораторные и инструментальные показатели при кесаревом сечении у пациенток с высоким риском кровотечения .....	51
3.2. Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве .....	55
3.3. Факторы риска, предикторы послеродовых кровотечений и возможности применения терлипрессина с целью коррекции нарушений гемостаза .....	65
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	90
ВЫВОДЫ .....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	96
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	99

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре материнской смертности акушерские кровотечения занимают первое место, составляя 15,8–23,1% от всех ее причин [9, 27, 49]. Аналогичные результаты получены в недавних исследованиях зарубежных авторов, что указывает на сохраняющуюся значимость и актуальность этой проблемы [69, 91, 162]. В настоящее время в Российской Федерации наблюдается уменьшение числа летальных исходов вследствие акушерских кровотечений, тем не менее, они являются причиной смерти в 25% случаев [2, 12].

Массивные кровотечения могут возникать до и во время родов, а также в послеродовом периоде. К факторам высокого риска акушерского кровотечения относят предлежание плаценты, многоплодную беременность, полигидрамнион, наличие крупного плода, оперативное родоразрешение и т.д. [3, 91].

Однако акушерские кровотечения часто встречаются у женщин, не имеющих вышеперечисленных факторов риска [11, 25, 153]. В последние годы в связи с ростом частоты кесарева сечения (КС) неуклонно возрастает количество женщин с патологией плацентации, которая может осложняться вращением плаценты [130].

Несмотря на разработанную маршрутизацию беременных с наличием факторов риска, совершенствование хирургической техники и кровесберегающих технологий, наличие протоколов интенсивной терапии кровопотери в акушерстве, мультидисциплинарного подхода лечения кровотечений, использование современных антифибринолитиков, факторов свертывания крови, развитие массивного акушерского кровотечения часто является драматичной ситуацией.

Одним из факторов риска кровотечения является увеличение частоты родоразрешения путём КС, особенно, проводимого по экстренным показаниям. Объем кровопотери при абдоминальном родоразрешении может быть

значительным [35]. Уменьшение кровопотери позволяет не только стабилизировать состояние пациенток во время операции, оптимизировать условия, в которых выполняется хирургический гемостаз, снизить расход препаратов крови, но и улучшить послеоперационное состояние женщин, уменьшить сроки лечения в стационаре [67].

Атония матки остаётся одной из основных причин послеродового кровотечения (ПРК) и, несмотря на оптимизацию применения утеротоников, а также новаторские хирургические и медикаментозные методы профилактики, не прослеживается значимой тенденции к снижению числа её тяжёлых последствий [30-32, 60].

Терапия акушерских кровотечений является комплексной задачей. Первоначальными мероприятиями интенсивной терапии являются инфузия растворов кристаллоидов, дотация кислорода, мониторинг витальных функций, а также комплекс мер, направленных на предотвращение гипотермии и оценке причины возникновения кровотечения [62, 161].

Введение утеротоников снижает риск ПРК после вагинальных родов на 60%. С профилактической целью рекомендуется их рутинное применение в третьем периоде родов всем пациенткам [62, 125, 157, 161].

Помимо этого рекомендуется использование менее инвазивных манипуляций, направленных на коррекцию нарушений гемостаза, которые могли бы помочь снизить частоту тяжёлых послеродовых кровотечений и связанную с ними заболеваемость [164]. Одним из способов фармакологического уменьшения объёма кровопотери является использование терлипрессина – синтетического полипептида, аналога гормона задней доли гипофиза вазопрессина, агониста V1-вазопрессиновых рецепторов. Вазопрессин – это гормон, структурно сходный с окситоцином. Фармакологическое действие терлипрессина реализуется как сумма фармакологических эффектов его активных метаболитов. Терлипрессин обладает выраженными сосудосуживающим и кровоостанавливающим действиями. Основным действием терлипрессина является сокращение артериол, вен, венул.

Терлипрессин повышает тонус гладкой мускулатуры сосудов, а также воздействует на гладкую мускулатуру матки, усиливая сократительную активность миометрия. При этом отсутствует влияние селективных вазопрессоров на показатели свёртываемости крови. Кроме этого, повышение общего периферического сопротивления и выброс эндогенных вазоконстрикторов вызывают улучшение перфузии почек. При местном применении терлипрессин обеспечивает быстрый вазоконстрикторный эффект [5, 55, 117, 133]. Вместе с тем, изучение влияния терлипрессина как компонента консервативного, фармакологического воздействия, способного профилактировать кровопотерю в оперативном акушерстве, представлено единичными исследованиями, что требует дальнейшего изучения.

#### СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Местное введение терлипрессина (N-триглицил-В-лизин-вазопрессин) – синтетического аналога гормона задней доли гипофиза вазопрессина широко используется в абдоминальной хирургии и урологии. В то же время, в акушерской практике его применение с целью уменьшения кровопотери при операциях кесарева сечения недостаточно изучено [77, 86]. Эффекты препарата реализуется за счёт эффектов его активных метаболитов (лизин-вазопрессин) преимущественно на V1A-вазопрессиновые рецепторы, вызывая сужение артериол, вен, венул и стимуляцию сокращения миометрия, независимо от наличия беременности. Однако, известно, что при внутривенном введении возможны побочные проявления препарата: головная боль, боли в животе, повышение артериального давления (АД), брадикардия (особенно в сочетании с приёмом  $\beta$ -блокаторов), сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, тахикардия, стенокардия, инфаркт миокарда. Принимая во внимание описанные неблагоприятные события и возможные осложнения после внутривенного введения препарата, была предпринята успешная попытка местного использования терлипрессина, описанная ранее

рядом авторов, с целью снижения риска возможного отрицательного системного влияния препарата [33, 34].

Таким образом, высокая частота акушерских кровотечений, сохраняющаяся значительная доля летальных исходов, обусловленных кровопотерей, увеличение длительности лечения в стационаре реабилитации женщин после массивной кровопотери, а также существенные затраты здравоохранения диктуют необходимость проведения исследований с целью решения вышеизложенных проблем.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты интенсивной терапии кровопотери у пациенток группы высокого риска при кесаревом сечении на основе оценки эффективности агонистов V1-вазопрессиновых рецепторов (терлипрессина) и разработки протокола профилактики нарушений гемостаза.

### ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить влияние терлипрессина при кесаревом сечении у пациенток с высоким риском развития кровотечения на объем кровопотери и потребность в трансфузии компонентов донорской крови.
2. Оценить эффективность применения терлипрессина для профилактики и уменьшения объема кровотечения при кесаревом сечении в зависимости от акушерской патологии.
3. Выявить предикторы послеродовых кровотечений в предоперационном периоде.
4. Разработать и апробировать прогностическую формулу для оценки риска развития послеродового кровотечения объемом более 1000 мл при оперативном родоразрешении.
5. Разработать и апробировать протокол профилактики и уменьшения объема кровопотери с применением терлипрессина при выполнении операции

кесарева сечения у пациенток групп высокого риска.

### НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые научно обоснована эффективность применения терлипрессина с целью профилактики и уменьшения объёма послеродового кровотечения после оперативного родоразрешения путём кесарева сечения. Доказано отсутствие негативного влияния терлипрессина на показатели гемодинамики, кислородного статуса и гемостаза, что подтверждает безопасность его применения в клинической практике.

Впервые проведён сравнительный детальный анализ эффективности различных доз терлипрессина при внутриматочном введении, доказано, что эффекты телипрессина при местном применении с профилактической целью являются дозозависимыми.

Выявлены факторы риска послеродовых кровотечений при оперативном родоразрешении у пациенток группы высокого риска.

### ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Впервые теоретически обоснованы эффективность и безопасность применения терлипрессина для профилактики и уменьшения объёма кровопотери в акушерской анестезиологии.

Впервые доказана эффективность местного введения терлипрессина с целью уменьшения интраоперационной кровопотери при операциях кесарева сечения у пациенток групп высокого риска. Продемонстрировано, что внутриматочное введение терлипрессина сопровождается снижением потребности в трансфузии компонентов донорской крови при операции кесарева сечения.

Доказано, что низкая доза терлипрессина 0,2 мг может быть успешно использована для профилактического применения при операциях кесарева сечения у пациенток с высоким риском кровопотери. Выявлено, что увеличение

ЧСС и снижение УИ сопряжено с увеличением вероятности послеродового кровотечения, а такие факторы риска послеродовых кровотечений (осложненная и многоплодная беременность, экстракорпоральное оплодотворение, тазовое предлежание), негативные эффекты которых можно нивелировать путем введения терлипессина.

Предложена прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения более 1000 мл у пациенток, интраоперационно не получающих терлипессин, основанная на значениях ЧСС, УИ и билирубина, измеренных до операции. Доказано, что увеличение ЧСС более 86 ударов/минуту у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом, не получавших терлипессин, является фактором риска развития послеродового кровотечения.

Впервые предложен и апробирован протокол профилактики и уменьшения объема кровопотери при выполнении операции кесарева сечения у пациенток групп высокого риска с применением терлипессина.

## МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы общие и частные принципы научного познания: теоретические (абстрагирование, формализация, синтез, индукция, дедукция, аксиоматика, обобщение) и эмпирические (наблюдение, сравнение, счёт, измерение). Выполнен системный анализ исследуемой проблемы – разработан и апробирован протокол с применением терлипессина для профилактики и уменьшения объёма кровопотери при кесаревом сечении. Предмет изучения – динамика клинических, лабораторных и инструментальных показателей, характеризующих состояние пациенток в периоперационном периоде.

Объект исследования – пациентки в возрасте 18 – 41 года, нуждающиеся в оперативном родоразрешении путём кесарева сечения.

Исследование проводилось в соответствии с принципами добросовестной клинической практики, одобрено этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 04/10 от 11.11.2021 г.).

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Применение агонистов V1 – вазопрессиновых рецепторов в профилактике и комплексной интенсивной терапии кровотечений при кесаревом сечении является безопасным и эффективным методом профилактики и уменьшения объема кровопотери.

2. Низкая доза терлипессина 0,2 мг может быть использована для профилактики и уменьшения объема кровопотери при выполнении операции кесарева у пациенток групп высокого риска.

3. Значения показателей ЧСС, УИ и билирубина, измеренные до операции, являются объективными параметрами, позволяющими прогнозировать риск развития послеродового кровотечения.

4. Использование разработанного и апробированного протокола с применением терлипессина для профилактики и уменьшения объема кровопотери при выполнении операции кесарева сечения повысило эффективность анестезиолого-реанимационной помощи пациенткам групп высокого риска развития кровотечения.

## СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверность результатов диссертационного исследования обоснована применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточным объемом и репрезентативностью изученной выборки пациентов, использованием регламентированных клинических и лабораторных методов, а также адекватных методов статистической обработки полученных данных.

## АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Материалы исследования доложены и обсуждены на научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2019), областной научно-практической конференции в рамках 51-го межрегионального специализированного форума «Здравоохранение Черноземья» - «Клиническая трансфузиология: методы экстракорпорального воздействия на кровь и аутогемотрансфузии» (Воронеж, 2019), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе» посвящённой 100-летию организации скорой медицинской помощи на территории Воронежской области (Воронеж, 2020), 140 образовательном форуме «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии: мультидисциплинарный подход» (Москва, 2020), VI конгрессе ОО «Казахское общество анестезиологов и реаниматологов» с международным участием (Алматы, Казахстан, 2023), VII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой памяти Михаила Александровича Чередниченко «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии» (Хабаровск, 2023), XX Всероссийской научно-образовательной конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2023), Всероссийском медицинском форуме «Жигулевская долина – 2023», научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии-реаниматологии, экстренной медицины и скорой медицинской помощи» (Самара, 2023), Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети будущее страны» (Санкт-Петербург, 2023), 641 заседании научно-практического общества анестезиологов-реаниматологов Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, 2023), на XXI Съезде Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (Санкт-Петербург, 2023).

## ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автор принимал непосредственно участие в разработке дизайна исследования, наборе данных, осуществлял анестезиологическое обеспечение и интенсивную терапию у всех исследованных пациенток, проводил формирование базы данных, выполнял статистический анализ и интерпретировал результаты исследования, оформлял рукопись диссертации.

## ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии №5 перинатального центра БУЗ ВО ВОКБ №1 и акушерского дистанционного консультативного центра Воронежской области.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева и кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликованы 6 печатных работ, все 6 из которых в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 4 публикации в журналах, входящих в международную базу данных Scopus, получен патент на технологию «Способ уменьшения кровопотери при оперативном родоразрешении у рожениц высоких групп риска» № 2709819 (дата регистрации: 23.12.2019 г.).

## ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Работа изложена на 116 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения,

выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 165 источников, в том числе 133 – иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 20 рисунками.

## ГЛАВА 1

ПОСЛЕРОДОВЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ  
КОРРЕКЦИЯ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 ПОСЛЕРОДОВЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Ежегодно в мире умирает более 300 000 женщин от причин, связанных с беременностью и родами, что составляет 830 смертей ежедневно [91, 164].

Согласно отчёту Национального центра статистики здравоохранения, в 2021 году уровень материнской смертности в США продолжал расти. Эта тенденция предшествовала пандемии COVID-19: в период с 2018 по 2019 год данный показатель увеличился с 17,4 случаев материнской смертности на 100 000 живорождений до 20,1, затем он продолжал расти до 23,8 в 2020 году и до 32,9 в 2021 году. В 2021 году было зарегистрировано 1205 материнских смертей по сравнению с 658 в 2018 году [68].

Основными причинами материнской смертности в мире в порядке убывания частоты являются массивное акушерское кровотечение, внутричерепное кровоизлияние, эмболия околоплодными водами, поражение аорты, респираторные и инфекционные заболевания [110, 132].

Послеродовое кровотечение возникает примерно в 1 – 6% всех родов, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), считается основной причиной заболеваемости матери и плода, является ведущим фактором госпитализации в ОРИТ, а в 25% родов сопровождающихся кровотечением приводит к материнской смертности [35, 67].

В России, наравне с экстрагенитальной патологией и гипертензивными расстройствами во время беременности, послеродовые кровотечения остаются самой значимой причиной материнской летальности и заболеваемости [7, 15, 28].

Несмотря на совершенствование технологий медицинской помощи,

массивные послеродовые кровотечения продолжают оставаться ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире. Отложенная и некачественная акушерская помощь может привести к необратимым последствиям. Своевременная оценка объёма кровопотери, эффективное ведение перипартального периода и участие многопрофильных бригад имеют первостепенное значение для оказания специализированной помощи [113]. В настоящем обзоре обсуждается ведение пациентов при развитии акушерского кровотечения с точки зрения доказательной медицины. Обсуждаются противоречия в применении методов диагностики и лечения, а также новые достижения в этой области [40].

К послеродовым кровотечениям (ПРК) относят кровопотерю объёмом 500 мл и более, возникшую во время естественных родов, и объёмом более 1000 мл при кесаревом сечении или любую клинически значимую кровопотерю, приводящую к снижению гемоглобина на 10% от исходного уровня или изменению параметров витальных функций. Когда ПРК возникает в течение 24 часов после родов, его называют первичным, когда же кровотечение происходит между 24 часами и 6 неделями после родов, то тогда она называется поздним или вторичным ПРК [3, 18, 62, 108].

Кровотечения, связанные с оказанием акушерской помощи, являются одной из наиболее актуальных проблем, так как продолжают оставаться ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности в большинстве стран по всему миру. Несмотря на многократные совместные усилия по разработке рекомендаций оказания помощи при акушерском кровотечении, по-прежнему не всегда выполняются существующие рекомендации или не соблюдаются предлагаемые протоколы [30-32, 62, 155].

ПРК является акушерским неотложным состоянием, осложняющим от 1 до 10% всех родов. По данным ВОЗ в структуре материнской смертности акушерские кровотечения занимают первое место, составляя 15,8 – 23,1% от всех причин. В 2015 году было зарегистрировано в общей сложности 8,7 миллионов случаев

акушерских кровотечений (АК), из которых 83 000 женщин погибли. 60% от всех ПРК приходится на развивающиеся страны [62].

Кровотечение, связанное с кесаревым сечением, считается предотвратимой причиной материнской заболеваемости и смертности. Ежегодно во всем мире выполняется около 20 миллионов кесаревых сечений [45, 113].

По данным центра по контролю и профилактике заболеваний в США за период 1987-2017 гг. смертность от кровотечения, связанного с беременностью, составила 8% материнской смертности в развитых регионах мира и 20% - в развивающихся странах. Согласно данным за 2018 год, уровень материнской смертности в США составляет 17,4 случая смерти на 100 000 рождений [38].

Кроме того, частота ПРК сильно различается в зависимости от используемого определения и критериев, методов измерения послеродовой кровопотери и изучаемой популяции, причем самая высокая заболеваемость зарегистрирована в странах с низким уровнем дохода и уровнем дохода ниже среднего. Две основные проблемы препятствуют усилиям по определению частоты ПРК: отсутствие универсального определения ПРК, поскольку картина ПРК неодинакова во всем мире, и неточность клинических оценок кровопотери при родах. Относительный риск ПРК для каждой женщины зависит от других факторов, таких как частота кровотечений в анамнезе, высокий индекс массы тела и толерантность к кровопотере [44].

Прежде определение патологической кровопотери в акушерстве не фокусировалось на клинических признаках и симптомах и, таким образом, препятствовало ранней диагностике. Поэтому в 2017 году американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) внесла изменения в дефиниции кровопотери, определив патологический объем  $\geq 1000$  мл, либо любая кровопотеря, которая сопровождается симптомами гиповолемии, возникающая в течение 24 ч после рождения, независимо от способа родоразрешения [50, 62].

Многие специалисты пришли к выводу, что зачастую объем кровопотери недооценивается, поэтому особое внимание следует уделять оценке клинического

состояния пациента [62, 115]. Массивное акушерское кровотечение определяется как одномоментная потеря  $\geq 1500$  мл крови (25-30% ОЦК) или  $\geq 2500$  мл крови (50% ОЦК) за 3 часа [3].

У здоровых беременных и рожениц физиологические компенсаторные механизмы предотвращают изменение показателей жизнедеятельности при кровопотере до 1000 мл. Типичные клинические признаки и симптомы гиповолемии (например, гипотензия и тахикардия) вследствие послеродового кровотечения могут не проявляться до тех пор, пока кровопотеря не превысит 25% от общего объема крови [50, 62, 115].

Определение патологической кровопотери, основанное на гемодинамических показателях, не всегда эффективно для диагностики, поскольку физиологические изменения, обусловленные беременностью, маскируют клиническую картину гиповолемии, что приводит к задержке распознавания степени тяжести кровопотери и, как правило, удлиняет сроки начала лечения. Визуальная оценка кровопотери часто бывает ошибочной и заниженной из-за контаминации амниотической жидкостью, скрытого внутреннего кровотечения или недооценки потери крови с салфетками. Таким образом, для раннего выявления и лечения ПРК требуется тщательное клиническое наблюдение и высокая степень настороженности. Неудачи в лечении ПРК связаны с задержкой лечения, недоступностью компонентов крови, неточной оценкой кровопотери, отсутствием протоколов лечения, плохой коммуникацией между лечащими бригадами и неадекватной организационной поддержкой [62, 76].

Во время беременности увеличивается масса эритроцитов на 20–30% вместе с увеличением объема плазмы на 50%, что обуславливает физиологическую дилуционную анемию. Базальное потребление кислорода увеличивается примерно на 50 мл/мин. Сердечный выброс увеличивается примерно на 50% к середине третьего триместра беременности. Частота сердечных сокращений и ударный объем также увеличиваются в процессе беременности. Сердце беременной женщины резко перестраивается в первые несколько недель

беременности; увеличивается конечный диастолический объем. Ударный объем возрастает за счет увеличения конечного диастолического объема и поддержания фракции выброса, которое обеспечивается возможным увеличением сократительной способности. Систолическое и диастолическое кровяное давление снижаются во время нормальной беременности. Имеются данные о ремоделировании кровеносных сосудов. Венозная растяжимость и объем венозной крови увеличиваются. Почечный кровоток во время беременности возрастает примерно на 70% во время беременности, а скорость клубочковой фильтрации увеличивается на 50%, механизмы такого изменения пока неизвестны. Сложный гормональный фон меняется на протяжении всей беременности. Таким образом, под влиянием циркулирующих химических медиаторов кровотока перераспределяется на матку, молочную железу и почки [154].

Беременность сопровождается гиперкоагуляцией с повышением концентрации в плазме почти всех факторов свёртывания крови (фибриногена, VII, VIII, IX), в то время как активность фибринолитической системы снижается. Уровень плазминогена повышен, хотя активность его снижена за счёт повышения концентрации ингибитора активатора плазминогена II типа. Естественные антикоагулянты, такие как протеин S, снижаются, способствуя тем самым протромботическому состоянию с усилением фибринолиза, особенно в матке, во время отделения плаценты. Кроме этого, беременность сопровождается физиологической тромбоцитопенией, однако при этом склонность к кровотечениям отсутствует [13, 105].

Эти изменения приводят к укорочению протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а также увеличению тромбоэластографических параметров: максимальной плотности сгустка и максимальной амплитуды [160].

Гиповолемический шок, обусловленный кровопотерей, является наиболее частым расстройством гемодинамики в акушерстве [88]. Кровопотеря,

превышающая 40% ОЦК, приводит к системной гипоперфузии, метаболическому ацидозу, коагулопатии и синдрому полиорганной дисфункции, которые, при отсутствии своевременной коррекции, могут стать причиной летального исхода [1, 53, 62, 87]. Концепция реанимации с контролем повреждений (damage control resuscitation), о которой впервые сообщили хирурги-травматологи, в дальнейшем получила распространение в общей хирургии, ортопедии, акушерстве и других медицинских специальностях [52]. Данная концепция включает в себя стратегии, направленные на минимизацию кровотечения, предотвращение смертельной триады (коагулопатии, ацидоза и гипотермии) и улучшение оксигенации тканей. Это достигается поэтапным хирургическим подходом, который сводит к минимуму время операции, противодействует опасным для жизни состояниям и откладывает окончательные хирургические процедуры до тех пор, пока нормальная физиология не восстановится в отделении интенсивной терапии [54].

В последние годы широко используется шоковый индекс (ШИ), оценка которого в динамике рекомендована для раннего выявления кровотечения [18, 62]. Шоковый индекс – простой и эффективный показатель оценки жизненно важных функций, определяется как отношение частоты сердечных сокращений к систолическому артериальному давлению [62, 128]. Мониторинг основных показателей жизнедеятельности является ключевым в гемодинамической оценке и может служить более точным индикатором раннего выявления гиповолемии, требующей немедленного интенсивного вмешательства. Краеугольным камнем лечения послеродового кровотечения является быстрая диагностика и скорейшее восполнение потерянного объёма крови, а также кислородной ёмкости крови, которое должно проводиться параллельно с хирургическим гемостазом для предотвращения большой кровопотери.

Во время кровотечения перед снижением систолического АД, частота сердечных сокращений компенсаторно повышается и, таким образом, ШИ увеличивается. При оценке ШИ в экстренной ситуации можно предположить объём кровопотери и степень гемодинамической нестабильности. На

сегодняшний день интегральные референсные значения акушерского ШИ определены от 0,7 до 0,9 по сравнению с 0,5–0,7 у небеременных пациентов. Было показано, что ШИ  $\geq 0,9$  связан с повышенной смертностью, а ШИ  $> 1$  увеличивает вероятность трансфузионной терапии [62].

Основные причины послеродового кровотечения принято делить на 4 класса, так называемое правило четырёх «Т» [61, 62]:

1. Тонус: атония матки
2. Травма: травма половых путей
3. Ткани: остатки плаценты и оболочек
4. Тромбин: коагулопатия.

В абсолютном большинстве случаев – до 70% кровопотерю в послеродовом периоде связывают с атонией/гипотонией матки, которую можно ожидать после затяжных родов, особенно при применении окситоцина с целью родостимуляции, при беременности, осложнённой хориоамнионитом, при общей анестезии, а также с другими факторами, приводящими к перерастяжению матки, такими как многоплодная беременность, многоводие и макросомия плода.

Профилактика является ключом к снижению материнской заболеваемости послеродовым кровотечением, поскольку 60% этих пациенток имеют, по крайней мере, один идентифицируемый дородовой или интранатальный фактор риска [112]. Оценка указанных факторов риска и раннее вмешательство являются неотъемлемой частью предотвращения неблагоприятных исходов.

В 15-20% случаев кровопотеря связана с травмой промежности, разрывом шейки матки, формированием гематомы, эпиэпизиотомией и разрывом матки, что может возникать при стремительных родах или при оперативном вагинальном родоразрешении. Неполное отхождение плаценты и плодных оболочек могут увеличить риск послеродового кровотечения в 3,5 раза. Предлежание плаценты относится к одной из ведущих причин тяжёлого ПРК. Предлежание и приращение плаценты являются частыми показаниями к послеродовой гистерэктомии. Факторы риска включают отёк плаценты и предыдущие инструментальные

вмешательства [62].

Нарушения свёртывания крови можно разделить на наследственные (болезнь Виллебранда, гемофилия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура) и приобретённые – использование антикоагулянтов, развитие ДВС-синдрома при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, тяжелой преэклампсии, внутриутробной гибели плода, сепсисе и эмболии околоплодными водами. Другие этиологические факторы включают выворот матки и аномалии плацентации [50, 61, 62].

В настоящее время известно, что вид анестезии также может влиять на объем кровопотери. Анестезиологическое обеспечение операций кесарева сечения включает общую анестезию (ОА), либо регионарную анестезию, а именно, спинальную анестезию (СА), эпидуральную анестезию (ЭА) или комбинированную спинально-эпидуральную анестезию (КСЭ). Aksoy H., et al. (2015) изучили влияние общей и спинальной анестезии на материнскую кровопотерю при плановом кесаревом сечении, выполнив проспективное рандомизированное исследование, в которое вошли 418 здоровых беременных с одноплодной неосложненной беременностью 37-41 недель гестации. Существенно меньшая интраоперационная кровопотеря была достигнута при использовании спинальной анестезии по сравнению с общей анестезией при плановом КС [45].

## 1.2 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

Несмотря на развитие технологий кровесбережения, протоколов терапии кровопотери в акушерстве, возникновение массивного акушерского кровотечения часто является жизнеугрожающей ситуацией. Акушерское кровотечение за минуты может привести к трагическим последствиям. В настоящее время профилактика акушерских кровотечений у рожениц групп высокого риска при выполнении операции кесарева сечения остаётся проблемой, подлежащей

дальнейшему изучению.

Продолжают обсуждаться и разрабатываться алгоритмы прогнозирования и профилактики кровотечений. Одну из важнейших позиций в настоящее время занимает концепция «Менеджмента крови пациента», представляющая собой комплекс мероприятий, позволяющих оптимизировать гемостаз и минимизировать кровопотерю, что в целом позволяет улучшить исходы и уменьшить затраты здравоохранения [3].

Руководства по лечению послеродового кровотечения часто рекомендуют мультидисциплинарный подход для достижения эффективной ранней остановки кровотечения. Лечение должно быть направлено на конкретную причину возникновения кровотечения (атония матки, травма половых органов, задержка плаценты и/или коагулопатия). Следует поэтапный переход от менее инвазивного метода к более сложному и радикальному подходу. Набор первоначальных мер согласован в большинстве руководств и состоит из проведения инфузионно-трансфузионной терапии, подачи кислорода, интенсивного наблюдения за пациентками, а также применяются меры по предотвращению гипотермии и оценке причины возникновения кровотечения [18, 62, 161].

Решающее значение имеет своевременная идентификация ПРК, поскольку задержка диагностики может привести к развитию метаболического ацидоза, гипотермии, коагулопатии и анемии, которые могут оказаться фатальными. Существующая доказательная база подтверждает необходимость корректировки этих факторов при массивном кровотечении [43].

Рекомендации по трансфузионной тактике при акушерских кровотечениях базируются на достижениях, полученных при лечении массивных кровотечений у раненых, которые участвовали в различных военных конфликтах.

Эти рекомендации заключаются в трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы в соотношении 1:1 с ранним использованием тромбоцитов.

Концентрат фибриногена и концентрат факторов протромбинового

комплекса также должны быть доступны. Фибриноген является важным компонентом пути свёртывания крови. Его показатели очень быстро снижаются во время кровотечения, и у рожениц необходимо его поддержание на уровне выше 1,5–2,0 г/л. Концентраты фибриногена используются для коррекции гипофибриногенемии в случаях ПРК, хотя во многих странах его назначение осуществляют не по «инструкции». Фибриноген также присутствует в свежезамороженной плазме, криопреципитате и концентрате протромбина. Их следует использовать всякий раз, когда это необходимо. Доступные концентраты протромбинового комплекса содержат II, VII, IX и X факторы свёртывания крови, которые также могут использоваться у рожениц с ПРК, однако при этом имеется существенный риск тромботических осложнений [3, 17, 18].

Переливанию эритроцитсодержащих сред предшествует инфузия кристаллоидных и коллоидных растворов. Трансфузия эритроцитов во время продолжающегося кровотечения не только поддерживает объем циркулирующей крови и оксигенацию тканей, но также может поддерживать гемостаз за счёт улучшения коагуляции [85]. Очевидно, что использование эритроцит-содержащих компонентов крови также связано с побочными эффектами, включая трансфузионные реакции и острое повреждение лёгких [57, 66]. Кроме того, инфузия кристаллоидных растворов может приводить к дилуционной коагулопатии [46, 63].

Коррекция гиповолемии путём введения кристаллоидов и/или коллоидов является первоочередной мерой во всех случаях острой кровопотери. Однако избыточное введение этих инфузионных сред при массивном кровотечении может усугубить дилуционную коагулопатию как за счёт разведения, так и дополнительного воздействия на полимеризацию фибрина и агрегацию тромбоцитов [3, 18].

При кровопотере объёмом более 1000 мл целесообразно обеспечить два сосудистых периферических доступа. Инфузию следует начинать быстро, не полагаясь на результат анализа гемоглобина, который служит ориентиром в

качестве стартового параметра [18, 90]. Рекомендуется рассмотреть динамическую оценку ответа на введение жидкости и неинвазивное исследование сердечного выброса [126].

Роненсон А.М. и соавт. (2021) с целью предотвращения осложнений инфузионной терапии при массивном ПРК рекомендуют следовать правилу «четырех Н»: 1. **Необходимый инфузионный раствор.** 2. **В нужном объеме.** 3. **Нуждающейся пациентке.** 4. **В нужное время** [22].

Начинать инфузионную терапию предпочтительно со сбалансированных кристаллоидных растворов [62, 162]. В настоящее время широкое распространение в травматологии, общей хирургии, ортопедии и акушерстве получила концепция «менеджмента крови», которая состоит из ряда стратегий, направленных на минимизацию кровотечения, предотвращение смертельной триады (коагулопатия, ацидоз и гипотермия) и максимизацию оксигенации тканей. Это достигается поэтапным хирургическим подходом, который минимизирует время операции, противодействует опасным для жизни состояниям и отсрочке хирургических процедур, а в послеоперационном периоде способствует максимально быстрому восстановлению механизмов ауторегуляции гомеостаза [52, 54, 62].

Совершенствование стратегии «менеджмента крови» сосредоточены на ранней трансфузионной терапии, использовании протокола массивной трансфузии, ограничении инфузии кристаллоидов, остановки кровотечения (включая хирургический гемостаз и интервенционные вмешательства [1, 18, 52, 124].

В настоящее время используются две стратегии инфузионной терапии у пациентов с кровотечением: агрессивный (либеральный) и низкообъемный (рестриктивный) подход. Агрессивная реанимация относится к традиционно используемой стратегии, в которой ключевым принципом является восстановление ОЦК и быстрая нормализация АД с введением большого количества кристаллоидов. Низкообъемная реанимация заключается в

ограничении объёма инфузии, при этом рекомендуют допустимую гипотензию с целевым систолическим АД 80 – 90 мм рт. ст. (среднее АД 50 – 60 мм рт. ст.) до остановки массивного кровотечения, что достаточно для поддержания адекватной перфузии органов [22, 52, 59, 124, 143].

При рестриктивной тактике рекомендуется как можно быстрее начать трансфузию препаратов крови под контролем лабораторных данных и показателей ротационной тромбоэластометрии для оценки плотности сгустка и изменения фибринолитической активности в динамике [52, 140, 148].

Концепция малообъемной реанимации заключается в минимальном введении кристаллоидов, что снижает риск дилуционной коагулопатии и способствует поддержанию приемлемого АД, предотвращая разрушение уже сформировавшихся тромбов. Агрессивная жидкостная реанимация может усугубить коагулопатию и кровотечение за счёт повышения внутрисосудистого гидростатического давления, разбавления факторов свёртывания крови и усиления гипотермии, что в свою очередь приводит к прогрессированию триады смерти (коагулопатия, гипотермия, метаболический ацидоз). Чрезмерное повышение АД может также привести к ещё большему кровотечению, способствующему усилению гипоксии и ацидоза [52, 60]. Кроме этого, агрессивная инфузия кристаллоидов приводит к повреждению гликокаликса, что является причиной экстравазации жидкости, которая может вызвать отек легких, головного мозга и привести к сердечной недостаточности [52].

Gillissen A. et al. (2018) показали, что увеличение объёма инфузионной терапии приводит к снижению концентрации фибриногена, гемоглобина, гематокрита, количества тромбоцитов, увеличению протромбинового времени и частичного тромбопластинового времени [41]. Установлено, что введение более четырёх литров жидкости связано с последующим кровотечением и неблагоприятным исходом для матери [63].

Chol P.V.V. et al., (2022) исследовали женщин в возрасте 18 лет и старше со сроком беременности более 24 недель в четырех голландских

больницах. Критериями исключения были: антикоагулянтная терапия, имеющиеся нарушения свёртывания крови, преэклампсия, антенатальный диагноз аномально расположенной плаценты и противопоказания к либеральной инфузионной терапии. Они вслепую рандомизировали участников с продолжающейся кровопотерей более 500 мл в третьем периоде родов на группы ограничительного введения жидкости (кристаллоидные растворы в 0,75–1,0 раза больше объёма потерянной крови) и либерального введения жидкости (кристаллоидные растворы в 1,5–2,0 раза больше потерянной крови). Первичным исходом было прогрессирование кровопотери (более 1000 мл). Всего было рандомизировано 252 женщины, из которых 130 были отнесены к ограничительной группе и 122 к либеральной группе. В группе рестриктивного лечения у 51 из 130 пациентов (39,2%) кровопотеря составила более 1000 мл по сравнению с 61 из 119 пациентов (51,3%) в группе либерального лечения (разница: -12,0% [95%-ДИ -24,3 % до 0,3%],  $p = 0,057$ ). Не было получено статистически значимых различий между группами по потребности в переливании крови, по параметрам свёртывания или частоте нежелательных явлений. Авторы сделали вывод, что хотя эффективность ограничительной инфузионной терапии у женщин с лёгким послеродовым кровотечением не доказана, она не увеличивает потребность в переливании крови, не изменяет параметры коагуляции и не вызывает увеличения частоты нежелательных явлений. Её можно рассматривать как альтернативный вариант инфузионной терапии [120].

Хотя причин ПРК достаточно много, самой частой остаётся атония матки, частота которой остаётся достаточно высокой на протяжении многих лет, несмотря на применения современных утеротонических средств и инновационных хирургических и фармакологических методов профилактики [20, 30-32, 60].

Известно, что введение утеротоников снижает риск ПРК после вагинальных родов на 60%. Для профилактики рекомендуется их рутинное применение в третьем периоде родов всем пациенткам [62, 157, 161]. В акушерском и анестезиологическом сообществах продолжают дискуссии о выборе

утеротонического препарата при кесаревом сечении, его дозировке и способе введения для обеспечения оптимального сокращения матки [10]. Окситоцин упоминается в качестве препарата выбора в большинстве руководств, однако дозы и способ его введения сильно различаются [62, 109, 161].

В 2018 г. эксперты ВОЗ представили обновлённые рекомендации по фармакологической профилактике ПРК, в которых предложили использовать окситоцин в дозе 10 МЕ внутримышечно или внутривенно в качестве препарата выбора [161].

Анестезиолог-реаниматолог должен быть обеспокоен возможными побочными эффектами, которые могут возникнуть после быстрого внутривенного болюсного введения больших доз окситоцина. Согласно актуальным данным, для достижения адекватного сокращения матки при кесаревом сечении наименьший внутривенный болюс окситоцина составляет 5 МЕ в течение нескольких минут, что обеспечивает наименьшую частоту и вероятность побочных эффектов [3, 62].

При сохраняющихся признаках атонии/гипотонии матки, следует продолжить инфузию окситоцина 20 МЕ/л со скоростью 120–240 мл/ч. Однако применение высоких доз окситоцина может вызвать гипертензию и побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, при длительной инфузии окситоцина во время родов возникает десенсбилизация рецепторов окситоцина в миометрии, в связи с чем увеличение дозы препарата не приводит к усилению фармакологического эффекта [59, 116].

Во всем мире обсуждается проблема отсутствия возможности использования высокоэффективных утеротоников [64]. Кроме того, имеет место низкое качество окситоцина и других утеротонических препаратов во многих странах с низким уровнем дохода населения [119].

ВОЗ рекомендует использовать карбетоцин (алкалоид спорыньи) или мизопростол (перорально), когда окситоцин недоступен или его качество не может быть гарантировано [46, 161].

А.Г. Баблюян и С.Г. Цахилова (2020) провели анализ лечения 79 беременных

с высоким риском акушерского кровотечения, которым было выполнено кесарево сечение. Женщины были разделены на 2 группы, в одной из которых (35 пациенток) применяли окситоцин, а в другой (44 пациентки) для профилактики кровотечения вводили карбетоцин. В группе пациенток, получавших карбетоцин, выявлено уменьшение частоты кровотечений и объёма кровопотери, снижение количества побочных явлений и отмечена более быстрая нормализация показателей анализа крови и системы гемостаза в раннем послеоперационном периоде [20].

Таблетированная форма мизопростола является безопасной альтернативой для профилактики послеродового кровотечения при введении сразу после рождения, когда окситоцин недоступен. Терапевтические или профилактические дозы при ПРК обычно составляют 600-800 мкг [93].

Hobday K. et al. (2020) внедрив программу использования мизопростола в Мозамбике, добились успехов в увеличении охвата утеротоническими препаратами женщин, которые не могут попасть в медицинское учреждение для родов. Критериями включения в исследование были обязательная регистрация для дородового наблюдения, где доступен мизопростол при сроке беременности 28 недель. Кроме того, должно было быть наличие хотя бы одного из следующих критериев: 1) роды в анамнезе дома/вне медицинского учреждения; 2) проживание на расстоянии более 8 км от лечебно-профилактического учреждения; 3) многоплодная беременность или её наличие в анамнезе; 4) послеродовое кровотечение в анамнезе. Это исследование дополнило доказательную базу, подтверждающую эффективность мизопростола для предотвращения послеродового кровотечения [92].

Общество акушеров и гинекологов Канады (SOGC) обновило свои рекомендации и предложило использование карбетоцина в качестве утеротоника первой линии для профилактики при кесаревом сечении или при родоразрешении через естественные родовые пути при наличии хотя бы одного фактора риска [84].

В руководстве Немецкого общества гинекологии и акушерства,

Австрийского общества гинекологии и акушерства и Швейцарского общества гинекологии и акушерства указывается, что для профилактики кровотечения во время кесарева сечения равнозначно возможно введение как окситоцина, так и карбетоцина [103].

В ранее проведённых исследованиях была подтверждена эффективность и безопасность применения карбетоцина для уменьшения вероятности возникновения ПРК. В настоящее время продолжается изучение эффектов карбетоцина, обладающего пролонгированным действием по сравнению с окситоцином в профилактике кровотечения, также исследуют профиль его безопасности в отношении параметров центральной и периферической гемодинамики [30-32, 55, 78, 95, 141, 158].

Карбетотин не оказывает действия на мускулатуру матки вне беременности, но обладает выраженным эффектом во время беременности и сразу после родов. Стоит отметить, что период полувыведения окситоцина составляет 1–6 мин, тогда как период полувыведения карбетоцина после внутривенного введения составляет около 40 минут, что примерно в 4–10 раз дольше, чем у окситоцина. Более того, его биодоступность составляет около 80%, метаболическая стабильность лучше, чем у окситоцина, и по скорости наступления эффекта он не уступает окситоцину [51, 87].

В недавнем двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании Mc Donagh F. et al. (2022) оценили эффективность применения различных доз окситоцина и карбетоцина у рожениц с низким риском ПРК, перенесших плановое кесарево сечение под спинальной анестезией. Авторы пришли к выводу, что по эффективности 20 мкг карбетоцина не уступает его полной дозе, равной 100 мкг, точно так же, одинаково эффективны дозы окситоцина, равные 0,5 МЕ и 5 МЕ, что соотносится с последними международными рекомендациями по использованию утеротоников при операции КС [47].

Эрготамин (метилэргометрин, эрготал) – лекарственное средство,

увеличивающее тонус и сократительную активность миометрия, которое получают из маточных рожков гриба-аскомицета. Эргометрин рекомендован Королевской коллегией акушеров и гинекологов в качестве лекарственного препарата второй линии для лечения атонии матки при послеродовом кровотечении после введения окситоцина, как препарата первой линии [115]. При анемии и гиповолемии, которые могут возникнуть в результате ПРК, введение эргометрина может вызывать спазм коронарных артерий. Хотя ишемия миокарда, как следствие коронарного спазма является редким осложнением, она может приводить к смерти в 18% случаев [18, 131].

В акушерской практике с целью уменьшения кровопотери в последнее время стали использовать созданный и введенный в клиническое использование в 1975 году терлипессин (N-триглицил-В-лизин- вазопрессин) – синтетический аналог гормона задней доли гипофиза вазопрессина. Действие терлипессина реализуется за счет эффектов его активных метаболитов (лизин-вазопрессин) преимущественно на V1A-вазопрессиновые рецепторы, вызывая сужение артериол, вен, венул и стимуляцию сокращения миометрия, независимо от наличия беременности [30-32, 62, 86]. Однако известно, что при внутривенном введении терлипессина возможны выраженные побочные проявления препарата: головная боль, боли в животе, повышение артериального давления, брадикардия (особенно в сочетании с приемом  $\beta$ -блокаторов), сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, тахикардия, стенокардия, инфаркт миокарда [39, 136, 139].

Принимая во внимание описанные неблагоприятные события и возможные осложнения после внутривенного введения препарата, была предпринята успешная попытка местного использования терлипессина [30-32].

Терлипессин имеет определённые преимущества перед вазопрессином, прежде всего, более избирательное воздействие на рецепторы V1, что уменьшает различные его побочные эффекты, и более длительный период полувыведения, что увеличивает время его действия [30-32, 81, 98, 159]. Во избежание системного

влияния препарата и серьезных гемодинамических сдвигов, было принято решение о местном применении терлипрессина [16]. В ряде работ было показано, что при введении терлипрессина в толщу миометрия, кровоток в месте его введения снижается за счет сосудосуживающего эффекта, но при этом нет серьезных, значимых сдвигов в системной гемодинамике [4, 5, 30-32].

Помимо упомянутых выше побочных эффектов, синтетические аналоги вазопрессина могут вызывать тяжелые некрозы кожи [138]. Вазопрессин усиливает агрегацию тромбоцитов и, следовательно, может увеличить риск тромбоза за счет активации рецепторов  $V_2$  на эндотелиальных клетках, что, в свою очередь, вызывает высвобождение эндотелиального фактора фон Виллебранда [80]. В литературе описаны случаи гипонатриемии (которая может быть купирована введением альбумина), ишемии желудочно-кишечного тракта, цианоза, анафилаксии, бронхоспазма и крапивницы [48, 135].

В настоящее время на сайте [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) представлен дизайн исследования «Intra-myometrial vasopressin during cesarean section in placenta previa» («Внутриматочное введение вазопрессина во время кесарева сечения при предлежании плаценты»), в котором планируется изучить эффективность введения 4 МЕ вазопрессина в миометрий плацентарного ложа.

Терапия развивающейся кровопотери также корректируется применением транексамовой кислоты, активированного VII фактора свертывания, тромбоконцентрата, криопреципитата, концентрата фибриногена, аутоплазмотрансфузии [3, 125].

Транексамовая кислота способствует уменьшению и профилактике кровопотери при кесаревом сечении, она является синтетическим аналогом аминокислоты лизина, ингибирует фибринолиз, уменьшая связывание плазминогена и тканевого активатора плазминогена с фибрином [21, 151]. Данный препарат используется с 1960-х и входит в список жизненно важных препаратов, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения. Ее рекомендуется вводить в дозе 1 г внутривенно со скоростью 1 мл/мин (т.е. общее время введения

составляет 10 мин). Если кровотечение продолжается через 30 мин, или в случае возобновления кровотечения в течение 24 часов, препарат вводят повторно в дозе 1 г в/в [62, 149].

Исследование WOMAN, законченное в 2017 г., в которое было включено 20 172 женщин, показало, что применение транексамовой кислоты привело к снижению материнской смертности на треть. ВОЗ включила в рекомендации по раннему использованию транексамовой кислоты для лечения послеродового кровотечения (в течение 3 часов после рождения) [62, 149, 161, 162].

Учитывая тяжёлые последствия и высокий риск материнской смертности от ПРК, наиболее верным решением является введение транексамовой кислоты, не дожидаясь результатов лабораторных анализов, включая ротационную тромбоэластometriю.

Еще в 2011 году рабочая группа Ducloy-Boutors A.S. et al. показала, что его терапевтическое применение у пациентов с ПРК способствует значительному снижению кровопотери, уменьшению количества доз донорских эритроцитов и продолжительности кровотечения [56]. Анализ показателей гемостаза представил убедительные доказательства раннего увеличения D-димеров и комплексов плазмин-антиплазмин, связанных с активным ПРК и его ослаблением при раннем применении транексамовой кислоты [106].

Хотя в исследовании WOMAN представлены доказательства использования транексамовой кислоты для лечения установленного ПРК, эффективность её применения для профилактики кровотечений в рутинной клинической практике остаётся спорной. В 2021 г. было проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование с включением 4551 женщин после кесарева сечения при сроке беременности более 34 недель, которым профилактически внутривенно вводили 1 г транексамовой кислоты или плацебо. Применение транексамовой кислоты приводило к значительному снижению частоты кровопотери более 1000 мл и переливанию эритроцитов на 2-й день по сравнению с плацебо, но не способствовало снижению частоты вторичных

клинических исходов, связанных с кровотечением. Авторы пришли к выводу, что необходимы дополнительные исследования относительно эффективности транексамовой кислоты для профилактики ПРК [151]. Международная федерация гинекологов и акушеров не рекомендует использовать транексамовую кислоту в профилактических целях, учитывая недостаточное количество доказательств [62].

Результаты последних исследований, оценивающих влияние транексамовой кислоты на исходы, подтвердили, что ранее ее введение является существенным дополнением к той терапии, которая уже используется для контроля ПРК после вагинальных родов и кесарева сечения. Несмотря на то, что использование транексамовой кислоты снижает смертность от кровотечений (при этом частота переливаний крови остается такой же) в развивающихся странах, отсутствует оценка такого подхода в странах с развитой экономикой, где показатели материнской смертности от послеродовых кровотечений гораздо ниже, а доступ к другим методам терапии существенно выше [127]. Кроме того, накапливаются данные, свидетельствующие о том, что эффекты транексамовой кислоты включают не только антифибринолитическую активность, но и, например, противовоспалительные эффекты. Кроме того транексамовая кислота предотвращает деградацию эндотелиального гликокаликса во время гипоксии и ишемии-реперфузии, что в совокупности также оказывает положительное влияние на исход [152].

Транексамовая кислота может связываться с глициновыми рецепторами в центральной нервной системе, что частично объясняет увеличение выживаемости при использовании транексамовой кислоты у пациентов с травмами, включая больных, поступающих в состоянии шока [145, 149, 152].

Одним из средств стабилизации состояния женщин с гиповолемическим шоком, обусловленным ПРК, а также лечения рефрактерных ПРК является непневматическая противошоковая одежда, которая представляет собой компрессионное устройство для нижней части тела, состоящее из шести шарнирных неопреновых сегментов и застежек-липучек, которые обеспечивают

противодавление по окружности сегментов тела для увеличения АД и СВ, что является временной мерой для восстановления гемодинамической стабильности, чтобы успеть выполнить радикальное хирургическое вмешательство, переливание крови или перевод в специализированные медицинские учреждения [62, 97, 107, 125].

Рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало, что раннее использование непневматической противошоковой одежды в центрах первичной медико-санитарной помощи было связано со статистически значимым снижением времени восстановления после шока (определяемого как индекс шока  $<0,9$ ). Среднее время восстановления в основной группе, в которой использовали специальную одежду, составило 170 минут по сравнению с 209 минутами в контрольной группе, отношение рисков равно 1,20 (95% ДИ, 1,02–1,52,  $p=0,03$ ).

Хотя снижение смертности и тяжелой материнской заболеваемости (54%) в этом исследовании не было статистически значимым (возможно, из-за гораздо меньшего размера выборки, чем это было необходимо для демонстрации статистической значимости), оно все же является клинически значимым, учитывая серьезность исходов [96].

Баллонная тампонада полости матки зарекомендовала себя как эффективный нехирургический метод, который при быстром применении должным образом обученным специалистом в качестве единственного предварительного условия, потенциально может улучшить выживаемость у женщин с ПРК [111, 125].

В обсервационных исследованиях сообщалось об ее успешном применении с почти 100% выживаемостью у женщин с неконтролируемым кровотечением, когда устройство для баллонной тампонады полости матки было установлено до появления клинических признаков тяжелого шока [80, 118, 129].

Продemonстрировано, что включение баллонной тампонады полости матки в клинические рекомендации по лечению послеродового кровотечения в странах с высоким уровнем дохода предотвращало гистерэктомию и значительно снижало

потребность в инвазивных процедурах – перевязка артерий, наложение компрессионных швов на матку и эмболизация артерий [75, 80].

Использование баллонной тампонады полости матки после наложения компрессионных швов требует контроля величины давления для предотвращения некроза тканей [94, 157].

К хирургическим методам коррекции кровопотери при выполнении операции КС относят компрессионные швы по В-Lynch или в другой модификации, перевязку маточных сосудов, перевязку яичниковых сосудов, перевязку внутренних подвздошных артерий [82, 102].

Одним из методов гемостаза у пациенток с крайне высоким риском кровотечения, например при аномалиях плацентации при операции КС, является эндоваскулярная баллонная окклюзия аорты, которая заключается в чрескожном заведении баллонного катетера в брюшной отдел аорты и временном раздувании баллона, что позволяет временно прекратить кровоснабжение матки, остановить кровотечение, провести органосохраняющую операцию. Это позволяет уменьшить объем кровопотери при КС у пациенток групп высокого риска, избежать гистерэктомии, сохранив при этом репродуктивную функцию [89, 121].

Впервые эндоваскулярную баллонную окклюзию аорты выполнил С.W. Hughes во время войны в Корее (1950-1953 гг.) [73]. В РФ принципиальную возможность использования данного метода у пострадавших с травмами живота и/или таза, сопровождающимися массивным кровотечением и выраженной гипотонией, на этапах оказания первой врачебной и квалифицированной хирургической помощи доказал Семенов Е.А. [24].

Данный метод применяется в акушерской практике США, Европы, Израиля, Японии, Великобритании и некоторых клиниках Российской Федерации [99, 100, 118, 121-123, 165].

Robinson D. et al. (2022) провели поиск в базах данных Pub Med, Clinical Trials. gov, Кокрановской базе данных и так называемой «серой» литературе статей, опубликованных в период с 2012 по 2021 годы, о послеродовом

кровотечении, утеротониках, акушерских кровотечениях и протоколах лечения массивных кровотечений [65].

Авторы оценили качество доказательств и силу рекомендаций, используя подход Grade of Assessment, Development and Evaluation (GRADE). В результате данного анализа они сформулировали ряд рекомендаций различного уровня убедительности и доказательности:

- индивидуальная оценка риска послеродового кровотечения должна быть отражена в истории родов по прибытии в родильное отделение и обновляться во время родоразрешения. Оценка риска должна включать расчет максимально допустимой кровопотери;
- следует выявлять и активно лечить как антенатальную, так и постнатальную анемию;
- количественное измерение объема кровопотери по возможности должно заменять ориентировочную оценку кровопотери у всех пациенток;
- определение стадии и выбор лечебной тактики послеродового кровотечения должны основываться на количественной оценке объема кровопотери;
- для всех женщин следует использовать тактику активного ведения третьего периода родов;
- профилактическое внутримышечное введение окситоцина может применяться у пациенток с низким риском послеродового кровотечения;
- для пациенток с высоким риском послеродового кровотечения следует применять профилактическое внутривенное введение окситоцина;
- при внутривенном введении окситоцин можно вводить либо в виде быстрой инфузии (максимальная скорость 1 МЕ/мин) в течение 4 минут с последующим введением 7,5–15 МЕ/ч, либо в виде быстрой внутривенной инъекции 3 МЕ;
- при отсутствии эффекта на введение окситоцина в течение 4 минут, следует ввести утеротоник второй линии;

- карбетоцин можно рассматривать как средство первой линии для профилактики послеродовых кровотечений при кесаревом сечении;
- бимануальная компрессия матки и опорожнение мочевого пузыря должны выполняться в качестве мер первой линии;
- мизопростол является эффективным адъювантом профилактического или терапевтического назначения окситоцина у женщин с высоким риском кровотечения;
- внутримышечное введение эрготамина и внутриметриальное введение карбопроста могут быть использованы для лечения послеродового кровотечения;
- ректальное введение мизопростола мало эффективно и не должно использоваться в рутинной клинической практике;
- транексамовая кислота может применяться как адъювант при введении утеротоников и может использоваться в качестве профилактического средства у пациенток с высоким риском ПРК;
- тампонада матки является эффективным средством, которое следует использовать при продолжающемся кровотечении лёгкой и средней степени тяжести;
- если плацента не отделилась самопроизвольно в течение 30 минут после родов, следует принять меры для ускорения отделения плаценты;
- при продолжающемся кровотечении необходимо тщательно осмотреть родовые пути на наличие сгустков, фрагментов плаценты и травматических повреждений;
- в случае выворота матки, если немедленная реверсия невозможна, пациентку необходимо перевести в операционную для релаксации матки и стабилизации состояния;
- если использование лекарственных препаратов не привело к остановке кровотечения, незамедлительно должно быть выполнено хирургическое вмешательство;

- компрессионные швы, перевязка маточных или внутренних подвздошных артерий и эмболизация маточных артерий являются эффективными манипуляциями, которые можно использовать; однако не следует откладывать гистерэктомию у пациентки в нестабильном состоянии;
- тяжёлое акушерское кровотечение должно контролироваться мультидисциплинарной командой, состоящей из акушеров, анестезиологов, медицинских сестёр и специалистов по трансфузиологии;
- следует использовать протокол интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения, включая обязанности каждого члена бригады;
- начальные реанимационные мероприятия должны включать доступ к двум сосудам, установку уретрального катетера, поддержание эутермии и восполнение ОЦК сбалансированным кристаллоидным раствором, мониторинг электрокардиограммы, насыщения гемоглобина кислородом и артериального давления;
- четыре дозы эритроцитов следует вводить при продолжающемся кровотечении, объём которого приближается к максимально допустимой кровопотере (за исключением случаев, когда имеется гипокоагуляция);
- концентрацию фибриногена следует оценивать при ПРК средней и тяжелой степени, при его снижении менее 2 г/л, показана заместительная терапия;
- протокол лечения массивной кровопотери с применением эритроцитов, СЗП и тромбоцитов в соотношении 1:1:1 или 2:1:1 можно использовать при отсутствии возможности оценки лабораторных показателей;
- симуляционное обучение всех членов междисциплинарной команды должно проводиться на регулярной основе, под руководством специально обученного наставника, обеспечивающего успешную групповую коммуникацию [66].

Примечательным является то, что, несмотря на широкий арсенал терапевтических стратегий контроля ПРК, информация об использовании с этой целью синтетического аналога вазопрессина крайне скудна. Таким образом,

высокая частота акушерских кровотечений, значительная доля летальных исходов, обусловленных кровопотерей, увеличение сроков лечения и реабилитации женщин после массивной кровопотери, а также существенные затраты здравоохранения диктуют необходимость проведения профилактики и адекватного лечения данной патологии, которое заключается в поэтапном использовании всех современных технологий. Помимо адекватной инфузионно-трансфузионной терапии, окончательно нерешённым остаётся вопрос о фармакологической коррекции утеротонической терапии.

В настоящее время отсутствуют убедительные данные о применении синтетического аналога гормона задней доли гипофиза (вазопрессина) с целью фармакологической компрессии матки. Нет информации о том, какие дозы препарата являются максимально эффективными при ПРК. Отсутствует протокол интенсивной терапии пациенток с высоким риском кровопотери, в котором, с позиций доказательной медицины была прописана последовательность действий с персонифицированным выбором конкретной терапевтической тактики, что требует дальнейшего изучения.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО в ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Набор клинического материала происходил на базе Перинатального центра бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1».

Исследование одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол от 11.11. 2021 г. №04/10). Пациентки были включены в исследование после получения от них письменного информированного согласия на участие в данном клиническом исследовании.

#### 2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ

В исследование включено 140 женщин, которые были разделены на две группы: основную ( $n = 105$ ) и контрольную ( $n = 35$ ).

Согласно поставленным в работе задачам, исследование проводилось в 4 этапа (Рисунок 1).

Этап 1. Изучение влияния агонистов V1-вазопрессиновых рецепторов (терлипрессин) при оперативном родоразрешении у родильниц с высоким риском развития кровотечения при операции кесарева сечения.

Дизайн: ретроспективно-проспективное исследование.

Характеристика исследуемых групп. Исследовано 60 пациенток, которым выполнена операция КС в плановом порядке. Показания к оперативному родоразрешению определяли при плановой госпитализации в перинатальный центр. Основным показанием к КС в обеих группах послужило наличие рубца на матке (Таблица 1).



Рисунок 1 – Этапы исследования

Таблица 1 – Распределение пациенток по показаниям к оперативному родоразрешению

Показания к КС	I группа (n = 30) Контрольная	II группа (n = 30) Терлипрессин
	Центральное предлежание плаценты	6
Множественно оперированная матка	10	11
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ЭКО, крупный плод, многоводие и т. д.)	3	4
Множественные миомы матки	4	5
Многоплодная беременность	7	6
Всего	30	30

В процессе исследования определяли объем кровопотери в зависимости от интраоперационной тактики в двух группах (Таблица 2). В 1-ю группу (контрольная) включены пациентки, оперированные без применения препарата «Терлипрессин», 2-ю группу составили женщины, которым интраоперационно сразу после пересечения пуповины внутриматочно (в место разреза на матке) вводили терлипрессин в дозе 0,4 мг (4,0 мл) согласно инструкции производителя (Рисунок 2). Всем пациенткам проводили стандартную утеротоническую терапию, сразу после извлечения ребенка внутривенно вводили карбетоцин в дозе 100 мкг/мл.

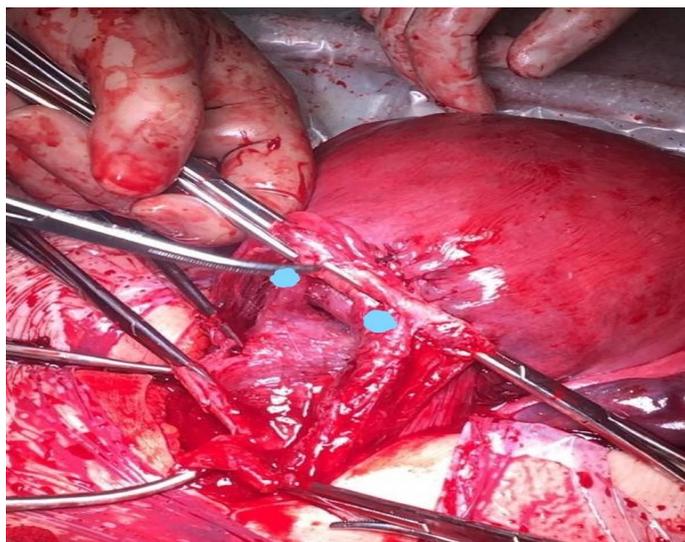


Рисунок 2 – Точками обозначены места введения терлипрессина

Таблица 2 – Характеристика пациенток

Характеристики	I группа (n = 30, контрольная), Me [25% – 75%]	II группа (n = 30, Терлипрессин), Me [25% – 75%]	p
Возраст, лет	31,5 [26,5 – 34,0]	34,0 [30,5 – 37,0]	0,033
Масса тела, кг	70,0 [64,8 – 86,7]	76,5 [69,0 – 86,0]	0,309
Прибавка веса, кг	11,2 [8,6 – 13,8]	12,4 [9,9 – 14,3]	0,539
Рост, см	164 [158 – 167]	164,5 [159 – 168]	0,628
Срок гестации, нед.	38 [37,5 – 39]	38 [38 – 39]	0,413
ASA	3 [3 – 3]	3 [3 – 3]	0,824

Терлипрессин вводили с целью уменьшения маточного кровотока, сосудосуживающего эффекта в области вмешательства на матке, обеспечения более раннего гемостаза. Препарат разводили изотоническим раствором натрия хлорида, который добавляли по достижении суммарной дозы 10 мл с целью предупреждения развития общих расстройств и местных нарушений. Операции всем пациенткам выполняла одна и та же хирургическая бригада.

Оценку клинично-лабораторных и инструментальных параметров выполняли на III этапах: до оперативного вмешательства, в конце оперативного вмешательства и через 24 часа после оперативного вмешательства.

Этап 2. Сравнительная оценка эффективности низких доз терлипрессина для уменьшения объема интраоперационной кровопотери при кесаревом сечении.

Дизайн: проспективное рандомизированное исследование.

Характеристика исследуемых групп. В исследование включены 105 женщин, которым выполнены плановые операции кесарева сечения по Пфанненштилю.

Методом адаптивной рандомизации пациентки были распределены на три группы в зависимости от дозы терлипрессина: I (n=35) – 0,2 мг терлипрессина, II (n=35) – 0,4 мг, III (n=35) – группа сравнения (препарат не вводили).

Результаты анализа антропометрических данных пациенток не выявили статистически значимого различия между группами, возраст женщин также был сопоставим (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристики антропометрических данных исследуемых пациенток

Показатели	I группа (n = 35)	II группа (n = 35)	III группа (n = 35)	p
Возраст	32 [30 – 37]	33 [29 – 36]	33 [30 – 35]	0,078
Индекс массы тела до беременности	21,7 [20 – 24]	22,5 [20,8 – 27]	24,2 [21 – 26]	0,12
Индекс массы тела во время беременности	26,8 [24,6 – 28,6]	27,6 [25,5 – 30,8]	26 [24,7 – 29]	0,097

Учитывая, что ожирение может повышать риск интраоперационной кровопотери, женщины с прегравидарным избыточным весом из исследования были исключены [56]. У 17 (16,2%) пациентов масса тела была избыточной, однако, различия по показателям ИМТ между исследуемыми группами были статистически незначимы. Средний срок гестации составил 38 недель, оценка физического статуса по классификации ASA (American Association of Anesthesiologists) – 3 балла, не было получено статистической значимости межгруппового различия по указанным показателям.

Показания к оперативному родоразрешению включали предлежание

плаценты, многоплодную беременность, наличие миомы или рубца на матке и были определены на догоспитальном этапе. Показания к плановой операции кесарева сечения в настоящем исследовании соответствовали клиническим рекомендациям [19, 132]. Следует отметить, что увеличение частоты операций кесарева сечения по желанию пациенток во многих странах неминуемо приводит к увеличению риска патологической плацентации, перипартальной гистерэктомии и акушерских кровотечений в отдаленном периоде, в связи с чем операции по психосоциальным показаниям, в том числе по желанию пациенток, из настоящего исследования были исключены [132].

Оценку параметров выполняли на III этапах: до оперативного вмешательства, в конце оперативного вмешательства и через 24 часа после оперативного вмешательства.

Этап 3. Изучение влияния терлипессина на частоту и тяжесть послеродовых кровотечений, идентификация факторов риска акушерских кровотечений, объем около 1 литра и более.

Дизайн: проспективное рандомизированное исследование.

Характеристика исследуемых групп. В исследование вошли 105 беременных женщин после оформления информированного добровольного согласия на участие в настоящем клиническом испытании. Пациентки были рандомизированы на 2 группы с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе «Statistica». В первую группу вошли 70 женщин, которым на фоне общепринятой терапии, направленной на профилактику акушерских кровотечений и включающей введение карбетоцина, дополнительно вводили терлипессин местно в область разреза на матке. Во вторую группу вошли 35 пациенток, которым терлипессин не вводили, комплекс профилактических мероприятий проводили аналогично первой группе.

До начала исследования были сформулированы критерии включения: возраст женщины 20 – 46 лет, срок гестации 35-41 неделя, риск акушерского кровотечения оценивали на основании стратификации предрасполагающих

факторов (Таблица 4).

Таблица 4 – Стратификация риска кровотечений при беременности и в родах [50]

Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
Одноплодная беременность	Кесарево сечение и операция на матке в анамнезе	Предлежание, плотное прикрепление или вращение плаценты
Менее 4 родов в анамнезе	Более 4 родов в анамнезе	Гематокрит менее 30
Не оперированная матка	Многоплодная беременность	Кровотечение при поступлении
Отсутствие акушерских кровотечений в анамнезе	Миома матки больших размеров	Установленный дефект системы свертывания крови
	Введение сульфата магния	Акушерское кровотечение в анамнезе
	Длительное введение окситоцина	Нарушение гемодинамики (тахикардия, гипотония)

Оценку исследуемых параметров выполняли на IV этапах: до оперативного вмешательства, после выполнения СА, после введения терлипрессина и через 24 часа после оперативного вмешательства.

Этап 4. Создание протокола профилактики и уменьшения объема кровопотери при выполнении операции кесарева сечения у пациенток групп высокого риска с применением терлипрессина.

## 2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Методика анестезии

Оперативное родоразрешение выполняли в условиях спинальной анестезии (СА), которую обеспечивали путём введения 0,5% раствор ропивакаина гидрохлорида (Astra Zeneca) в дозе 15-20 мг на уровне L<sub>II</sub>-L<sub>III</sub> или L<sub>III</sub>-L<sub>IV</sub>. С целью коррекции артериальной гипотензии внутривенно болюсно вводили раствор фенилэфрина в разовой дозе 35 (20 – 50) мкг, использовали поворот операционного стола влево на 15-30° [3].

### **Интраоперационный мониторинг**

Интраоперационный неинвазивный мониторинг гемодинамики осуществляли с помощью монитора «NICCOMO®» (Medizinische Messtechnik GmbH, ФРГ). В процессе исследования оценивали сердечный выброс (СВ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), систолическое, диастолическое и среднее АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сатурацию (SpO<sub>2</sub>). Электрокардиографию и мониторинг температуры тела осуществляли с использованием монитора Drager Infinity Delta (ФРГ).

Лабораторный мониторинг включал изучение кислотно-основного равновесия, газового состава, кислородного статуса («ABL-800 flex», Radiometr, Дания), общего (ХР-300, Япония) и биохимического анализа крови («HumaStar 600-Human», Германия). Также в процессе исследования оценивали показатели системы гемостаза («TS-4000», High Technology Inc, США). Степень тяжести кровопотери определяли гравиметрическим методом.

### **2.3 ПРИНЦИПЫ СОСТАВЛЕНИЯ ФОРМАЛИЗОВАННОЙ КАРТЫ**

Для решения поставленных в работе задач и дальнейшей статистической обработки анализируемых данных была специально разработана формализованная карта пациенток, которая в последующем была трансформирована в электронную базу данных в среде программных средств лицензированного пакета Microsoft Office (Excel, 2013).

Формализованная карта состояла из девяти блоков, в которых содержалось 77 параметров, отражающих исследуемые данные, регистрируемые в стационаре III уровня и две характеристики, которые не включались в анализ, а использовались для идентификации пациенток.

Характеристики (всего 2) – фамилия, имя, отчество, номер истории болезни.

I блок показателей – статус пациентки (7 параметров) - возраст, масса тела, рост, срок гестации, прибавка веса, индекс массы тела, оценка физического

статуса пациентки по классификации ASA.

II блок показателей – особенности течения беременности и родов (всего 9 параметров) – номер беременности, осложненная беременность, номер родов, осложнения родов, наличие воспалительных изменений в плаценте, роды через естественные родовые пути, оперативное родоразрешение в анамнезе, послеродовое кровотечение в анамнезе, релапаротомия.

III блок показателей – причины КС (9 параметров) – центральное предлежание, вращение плаценты, приращение плаценты, многократно оперированная матка, многоплодная беременность, ЭКО, миома матки, тазовое предлежание.

IV блок показателей – лабораторный статус (26 параметров) – гемоглобин, эритроциты, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, глюкоза крови, билирубин, общий белок, АЛТ, АСТ, креатинин, К, Na, Ca, pH крови,  $pCO_2$ ,  $pO_2$ ,  $HCO_3$ , BE, cЛас, прокальцитонин, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, протромбиновое отношение, фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), международное нормализованное отношение (МНО).

V блок показателей – клинический и инструментальный мониторинг (12 параметров) –  $SpO_2$ , ЧСС, систолическое, диастолическое и среднее АД, шоковый индекс, системное сосудистое сопротивление, сердечный выброс, ударный объем, ударный индекс, работа левого желудочка, диурез.

VI блок показателей – ЭКГ признаки перегрузки правых отделов сердца (3 параметра) – отклонение электрической оси вправо, увеличение зубца Р во II, III и AVF отведениях, инверсия зубца Т в правых грудных отведениях

VII блок показателей – вид анестезии (2 параметра) – спинальная (СА) и общая (ОА).

VIII блок показателей – используемые утеротоники (3 параметра) – метилэргобревин, карбетоцин, окситоцин.

IX блок показателей – интраоперационная, послеоперационная кровопотеря и

восполнение ОЦК (6 параметров) – кровопотеря в мл и процентах, реинфузия в мл, плазмотрансфузия в мл, гемотрансфузия в мл, общий объем инфузии в мл.

## 2.4 СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первый этап статистического анализа данных включал использование методов описательной статистики, включая расчеты медианы и интерквартильного интервала для числовых показателей, абсолютной и относительной частоты для показателей бинарного и категориального типа. Сравнения распределений и медиан, а также проверка статистической значимости их различия между группами проводилась с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Вилкоксона и Фридмана в зависимости от количества сравниваемых групп и их связи между собой. После сравнения более 2-х групп проводился post-hoc анализ, включающий попарное сравнение всех возможных комбинаций сравниваемых групп, для которых множественное сравнение показало статистически значимое различие. Статистическая значимость различия частот тестировалась методом  $\chi^2$ . Оценка силы и статистической значимости связи между предполагаемыми факторами риска и откликом бинарного типа проводилась с помощью однофакторного и многофакторного анализов методом логистической регрессии. Прогностические модели разрабатывались с помощью метода логистической регрессии с пошаговым исключением переменных с наименьшей информативностью до достижения индексом Акаике нижнего плато значений. Анализ точности, чувствительности и специфичности полученной модели проводился методом оценки трендов этих параметров по всему диапазону значений порога классификации. Выбор порога классификации для каждой модели осуществлялся определением максимальной точности с учетом приемлемого баланса значений чувствительности и специфичности. Прогностическая эффективность полученной модели определялась анализом ROC-кривой, построенной для каждой прогностической модели и соответствующим ей значением AUC. Уровень

статистической значимости был принят равным 0,05 для всех статистических процедур сравнения и оценки статистических параметров. Все вычисления проводились средствами статистического пакета Statistica версии 12.0, а также с использованием специализированных библиотек в программной среде R. Для разработки прогностических моделей и их графического сопровождения были написаны специальные скрипты на языке R в одноименной программной среде.

## ГЛАВА 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Влияние агонистов V1-вазопрессиновых рецепторов (терлипрессин) на клинико-лабораторные и инструментальные показатели при кесаревом сечении у пациенток с высоким риском кровотечения

Интраоперационные показатели систолического, диастолического, среднего АД и ЧСС были стабильными, статистически значимой разницы между показателями обеих групп на всех этапах исследования выявлено не было (Таблица 5).

Таблица 5 – Интраоперационные показатели гемодинамики

Показатели неинвазивного мониторинга		I группа (контрольная) Me [25% – 75%]	II группа (терлипрессин) Me [25% – 75%]	P
ЧСС, ударов в мин	исходно	83 [80 – 90]	86 [80 – 98]	0,235
	после СА	72,5 [59 – 83,5]	71,5 [56 – 89]	0,533
	конец операции	84 [78,5 – 88,5]	84 [80 – 96]	0,474
САД, мм рт. ст.	исходно	120 [120 – 130]	125 [120 – 142,5]	0,293
	после СА	110 [100 – 120]	100 [100 – 120]	0,300
	конец операции	115 [110 – 120]	115 [110 – 120]	0,892
ДАД, мм рт. ст.	исходно	80 [80 – 85]	80 [80 – 90]	0,364
	после СА	65 [60 – 72,5]	62,5 [60 – 70]	0,938
	конец операции	70 [60 – 80]	70 [60 – 80]	0,624
АД среднее, мм рт. ст.	исходно	93,3 [93,3 – 101,7]	94,2 [93,3 – 107,5]	0,341
	после СА	80 [73,3 – 90]	73,3 [73,3 – 89,2]	0,655
	конец операции	83,3 [80 – 93,3]	85 [80 – 93,3]	0,759

В Таблице 6 представлены показатели кислотно-щелочного и электролитного баланса.

Таблица 6 – Показатели кислотно-щелочного и электролитного баланса (венозная кровь)

Показатели		I группа (контрольная), Me [25% – 75%]	II группа (терлипрессин) Me [25% – 75%]	P
pH	исходно	7,4 [7,4 – 7,4]	7,4 [7,3 – 7,4]	0,985
	через 24 часа	7,4 [7,4 – 7,4]	7,4 [7,4 – 7,4]	0,216
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	исходно	32,4 [27,6 – 37,3]	31,9 [29 – 40]	0,880
	через 24 часа	34,3 [31,5 – 35,4]	31,4 [27,5 – 36,7]	0,447
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	исходно	41,8 [33 – 89,2]	46,6 [30,8 – 78,9]	0,584
	через 24 часа	36,8 [30,2 – 43,1]	35,4 [27,1 – 59,6]	0,902
K, ммоль/л	исходно	3,6 [3,1 – 3,9]	3,4 [3,1 – 3,8]	0,636
	конец операции	3,5 [3,3 – 3,7]	4,0 [4,0 – 4,0]	1,000
	через 24 часа	3,5 [3,3 – 3,8]	3,6 [3,2 – 4,0]	0,595
Na, ммоль/л	исходно	137,5 [137 – 139]	139 [138 – 140]	0,260
	конец операции	139,5 [138 – 141]	139 [139 – 139]	1,000
	через 24 часа	137 [135 – 138]	134,5 [131 – 138]	0,165
Лактат, ммоль/л	исходно	2,0 [1,4 – 2,4]	1,4 [1,2 – 1,9]	0,299
	конец операции	3,3 [2,9 – 3,6]	2,4 [2,4 – 2,4]	1,000
	через 24 часа	1,6 [1,4 – 1,7]	1,5 [1,3 – 1,8]	0,644

При сравнении распределений и медиан ни один из показателей не достиг статистически значимого различия между группами. Грубых нарушений КЩС и ВЭБ выявлено не было. Следует отметить, что в обеих группах показатели лактата к концу операции были повышены, что закономерно с учетом интраоперационной кровопотери. При этом, в I группе к концу операции медиана уровня лактата составила 3,3 ммоль/л по сравнению с медианой 2,4 ммоль/л во II группе, что может указывать на более выраженную тканевую гипоксию в группе контроля, сопряженную с бóльшим объемом кровопотери, однако отмеченное увеличение концентрации лактата не было критическим, не свидетельствовало о системной

гипоперфузии и не требовало проведения трансфузии препаратов крови. Показатели общего и биохимического анализа крови представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Лабораторные показатели крови

Показатель		I группа (контрольная) Me [25% – 75%]	II группа (терлипрессин) Me [25% – 75%]	P
Гемоглобин, г/л	Исходно	114,5 [103 – 124,5]	117 [105 – 123]	0,448
	конец операции	111,5 [101 – 120,5]	111 [104 – 118]	0,700
	через 24 часа	107,5 [98 – 113,5]	111 [101 – 116]	0,251
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	исходно	3,7 [3,4 – 3,9]	3,9 [3,8 – 4,3]	0,007
	конец операции	3,7 [3,2 – 4,0]	3,8 [3,5 – 4,2]	0,174
	через 24 часа	3,4 [3,2 – 3,8]	3,7 [3,4 – 4,1]	0,030
Гематокрит, %	исходно	33,2 [29,7 – 35,6]	32,7 [30,6 – 34,0]	0,886
	конец операции	31,9 [29,1 – 35,5]	31,1 [30,5 – 32,6]	0,363
	через 24 часа	31,2 [28,5 – 33,2]	30,4 [28,6 – 33,6]	0,831
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	исходно	8,5 [6,9 – 10,1]	8,0 [6,0 – 9,4]	0,250
	конец операции	8,5 [7,2 – 10,9]	8,7 [6,7 – 10,3]	0,561
	через 24 часа	11,3 [9,0 – 14,7]	12,7 [10,7 – 14,4]	0,287
Глюкоза, ммоль/л	исходно	3,8 [3,5 – 4,3]	4,0 [3,8 – 4,5]	0,149
	конец операции	4,1 [3,6 – 4,4]	4,3 [3,7 – 4,8]	0,247
	через 24 часа	3,6 [3,4 – 4,3]	4,0 [3,5 – 4,4]	0,331
Билирубин, мкмоль/л	исходно	6,0 [4,8 – 7,0]	5,7 [5,0 – 7,4]	0,755
	через 24 часа	6,7 [5,6 – 7,6]	5,9 [4,4 – 8,0]	0,578
Общий белок, г/л	исходно	65 [62,5 – 69,5]	69 [65,2 – 73,3]	0,060
	через 24 часа	59,7 [54,1 – 62,5]	59,5 [55 – 62,6]	0,675
АЛТ, ЕД/л	исходно	11 [8,3 – 14,2]	12,3 [11,4 – 15,8]	0,075
	через 24 часа	9,7 [7,5 – 14,7]	13 [9,6 – 14,8]	0,127
АСТ, ЕД/л	исходно	16,1 [13,5 – 21,1]	18,7 [16,8 – 23,4]	0,060
	через 24 часа	23,9 [17,5 – 28,9]	19,7 [18,3 – 23,4]	0,090
Креатинин, мкмоль/л	исходно	62 [49 – 63,5]	64 [59 – 68]	0,083
	через 24 часа	60,5 [51 – 65]	65 [57 – 76]	0,092

Следует отметить исходную статистически значимую разницу между группами в количестве эритроцитов, однако после операции эти показатели отличались между группами незначимо. Уровень креатинина статистически значимо не отличался до и через 24 часа после операции. Относительно низкие показатели обусловлены беременностью и соответствуют норме. Значимых отклонений от нормы не выявлено ни у одной женщины. Статистически значимая разница между группами была выявлена в показателях гемостаза (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели системы гемостаза

Показатели		I группа (контрольная), Me [25% – 75%]	II группа (терлипрессин), Me [25% – 75%]	P
Тромбоциты, x10 <sup>9</sup> /л	исходно	235 [184 – 276]	181 [148 – 203]	0,004
	конец операции	163 [138 – 203]	203,5 [162,5 – 221]	0,037
	через 24 часа	189 [149 – 218,5]	211 [182 – 258,5]	0,125
АЧТВ, с	исходно	30 [25,4 – 33,3]	29,7 [28,3 – 32,7]	0,544
	конец операции	32,6 [28,2 – 35]	31,1 [29,3 – 32,6]	0,325
	через 24 часа	36 [33 – 40]	34,9 [29,9 – 36]	0,087
Фибриноген, г/л	исходно	3,7 [3,2 – 4,1]	4,3 [3,7 – 4,6]	0,11
	конец операции	3,7 [3,1 – 4,2]	4,0 [3,4 – 4,4]	0,170
	через 24 часа	3,6 [3,3 – 4,3]	4,0 [3,5 – 4,4]	0,090

Была выявлена статистически значимая разница в потребованшемся общем объеме инфузии, так в контрольной группе интраоперационная инфузия составила 1600 [1300 – 1600] мл, а в группе женщин, получавших терлипрессин на 6,3%, меньше – 1500 [1200 – 1600] мл, ( $p=0,043$ ). Отсутствие значимых изменений показателей красной крови, в том числе гематокрита, после операции позволяют исключить неблагоприятное влияние гемодиллюционного фактора на гемостаз. Обращает на себя внимание то, что, хотя в группе терлипрессина количество тромбоцитов исходно было меньше, объем кровопотери был значительно выше в

группе контроля (рисунок 3).

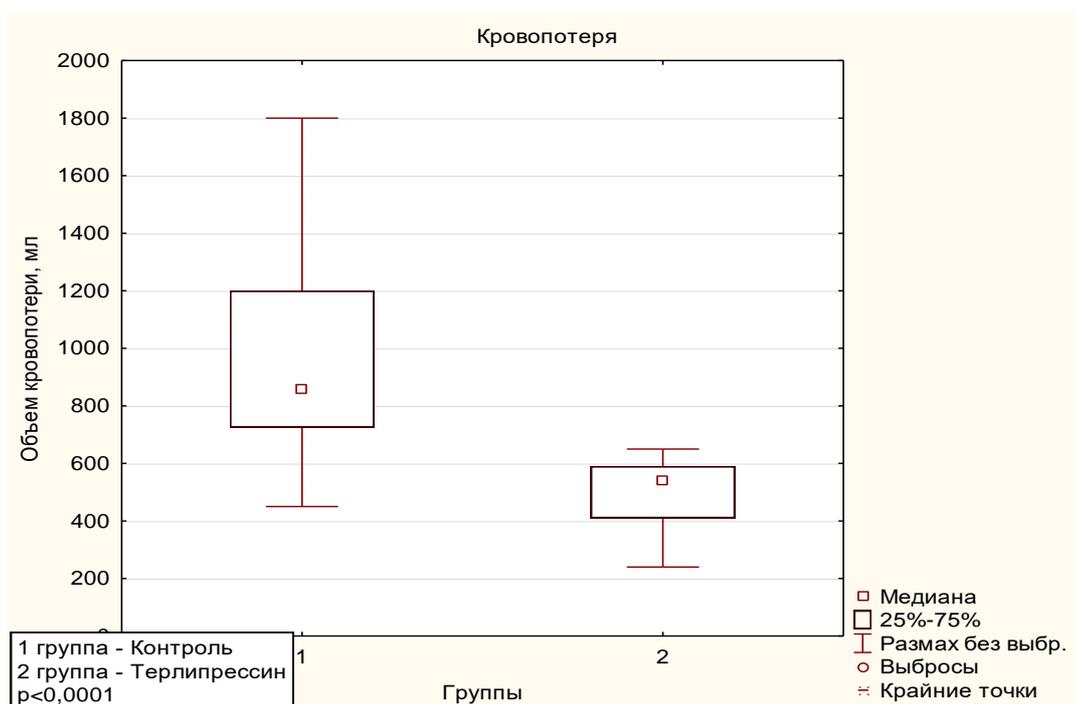


Рисунок 3 – Интраоперационная кровопотеря

Кровопотеря в контрольной группе составила 870 [730 – 1200] мл, что статистически значимо на 36,8% превосходит кровопотерю в группе терлипрессина – 550 [420 – 600] мл ( $p < 0,001$ ). Аутогемотрансфузия с использованием «Cell Saver5+» потребовалось в обеих группах, в то время как трансфузия компонентов донорской крови проводилась только в группе контроля.

Резюме:

1. Использование терлипрессина в интраоперационном периоде при кесаревом сечении у пациенток с высоким риском кровотечения, позволяет предотвратить и/или уменьшить вероятность развития нарушений гемостаза.

2. Внутриматочное введение терлипрессина способствует снижению потребности в трансфузии компонентов донорской крови при оперативном родоразрешении.

### 3.2 ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКИХ ДОЗ ТЕРЛИПРЕССИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ

Исследовано 105 женщин, которым выполнено плановое кесарево сечение по Пфанненштилю. Пациентки были распределены на три группы в зависимости от дозы терлипрессина: I (n = 35) – 0,2 мг терлипрессина, II (n = 35) – 0,4 мг, III (n = 35) – контрольная группа (препарат не вводили).

Таблица 9 – Показатели ЧСС и АД в интраоперационном периоде

Показатели, Me [25% – 75%]		I группа	II группа	Контрольная группа	P
ЧСС, ударов / минуту	исходно	80,0 [80,0 – 90,0]	84,0 [80,0 – 93,0]	84,0 [80,0 – 92,0]	0,404
	после СА	76,0 [56,0 – 88,0]	62,0 [56,0 – 88,0]	78,0 [58,0 – 84,0]	0,757
	после терлипрессина	84,0 [80,0 – 88,0]	86,0 [80,0 – 96,0]	84,0 [80,0 – 94,0]	0,411
	конец операции	82,0 [80,0 – 85,0]	84,0 [80,0 – 94,0]	84,0 [80,0 – 93,0]	0,228
САД, мм рт. ст.	исходно	125,0 [120,0 – 135,0]	130,0 [120,0 – 140,0]	125,0 [120,0 – 130,0]	0,287
	после СА	100,0 [100,0 – 115,0]	100,0 [100,0 – 120,0]	110,0 [100,0 – 120,0]	0,790
	после терлипрессина	110,0 [105,0 – 120,0]	115,0 [110,0 – 125,0]	110,0 [105,0 – 120,0]	0,144
	конец операции	110,0 [105,0 – 120,0]	118,0 [110,0 – 120,0]	110,0 [110,0 – 120,0]	0,442
ДАД, мм рт. ст.	исходно	80,0 [80,0 – 85,0]	80,0 [80,0 – 90,0]	80,0 [80,0 – 85,0]	0,775
	после СА	60,0 [60,0 – 65,0]	65,0 [60,0 – 70,0]	60,0 [60,0 – 70,0]	0,316
	после терлипрессина	70,0 [65,0 – 75,0]	75,0 [70,0 – 80,0]	70,0 [60,0 – 70,0]	0,024
	конец операции	70,0 [65,0 – 75,0]	75,0 [65,0 – 80,0]	70,0 [60,0 – 75,0]	0,260
сАД, мм рт. ст.	исходно	95,0 [93,3 – 101,7]	98,3 [93,3 – 106,7]	93,3 [80,0 – 96,7]	0,003
	после СА	73,3 [73,3 – 81,7]	76,7 [73,3 – 86,7]	83,3 [73,3 – 93,3]	0,211
	после терлипрессина	85,0 [78,3 – 90,0]	86,7 [80,0 – 96,7]	83,3 [76,7 – 86,7]	0,051
	конец операции	83,3 [78,3 – 90,0]	86,7 [80,0 – 93,0]	83,3 [73,3 – 93,3]	0,382

Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений в интраоперационном периоде у пациентов всех групп были стабильными, межгрупповые статистически значимые различия отсутствовали (Таблица 9).

В Таблице 10 представлены показатели центральной гемодинамики у пациенток исследуемых групп.

Таблица 10 – Показатели центральной гемодинамики в периоперационном периоде

Показатели, Ме [25% – 75%]		I группа Терлипрессин 0,2 мг	II группа Терлипрессин 0,4 мг	Контрольная группа	P
Шоковый индекс	исходно	0,67 [0,63 – 0,73]	0,67 [0,62 – 0,73]	0,67 [0,63 – 0,74]	0,644
	после СА	0,64 [0,56 – 0,85]	0,60 [0,53 – 0,81]	0,70 [0,57 – 0,76]	0,474
	после Терлипрессина	0,73 [0,69 – 0,84]	0,75 [0,69 – 0,82]	0,75 [0,70 – 0,84]	0,924
	конец операции	0,75 [0,67 – 0,80]	0,76 [0,67 – 0,82]	0,75 [0,68 – 0,88]	0,566
ССС дин · с/см <sup>5</sup>	исходно	1349,5 [1026,0 – 1879,5]	1295,0 [1004,0 – 1484,0]	1551,5 [1173,0 – 2075,0]	0,082
	после СА	1077,0 [792,0 – 1961,0]	1012,5 [785,0 – 1346,0]	1117,5 [872,0 – 1530,0]	0,576
	после Терлипрессина	915,0 [706,0 – 1462,0]	846,0 [578,0 – 1054,0]	1020,0 [791,0 – 1255,0]	0,185
	конец операции	957,0 [753,0 – 1346,0]	817,0 [682,0 – 1021,0]	975,0 [631,0 – 1127,0]	0,272
Сердечный выброс л/мин	исходно	5,2 [4,2 – 6,7]	6,0 [5,0 – 7,1]	5,0 [3,3 – 6,2]	0,075
	после СА	5,7 [3,5 – 7,6]	5,9 [4,7 – 7,4]	5,2 [4,1 – 6,9]	0,506
	после Терлипрессина	6,2 [5,0 – 7,8]	7,7 [6,4 – 9,5]	6,8 [5,0 – 7,8]	0,046
	конец операции	5,6 [4,5 – 7,0]	7,3 [5,7 – 8,5]	6,8 [4,9 – 8,3]	0,118
Ударный объем, Мл	Исходно	59,5 [46,0 – 74,0]	64,0 [55,0 – 74,0]	58,0 [40,0 – 73,0]	0,446
	после СА	60,0 [41,0 – 73,0]	61,0 [53,0 – 75,0]	56,0 [46,0 – 74,0]	0,713
	после Терлипрессина	73,5 [50,0 – 88,0]	81,0 [59,0 – 105,0]	69,0 [51,0 – 100,0]	0,392
	конец операции	63,0 [47,0 – 86,0]	70,0 [59,0 – 85,0]	73,0 [52,0 – 83,0]	0,514

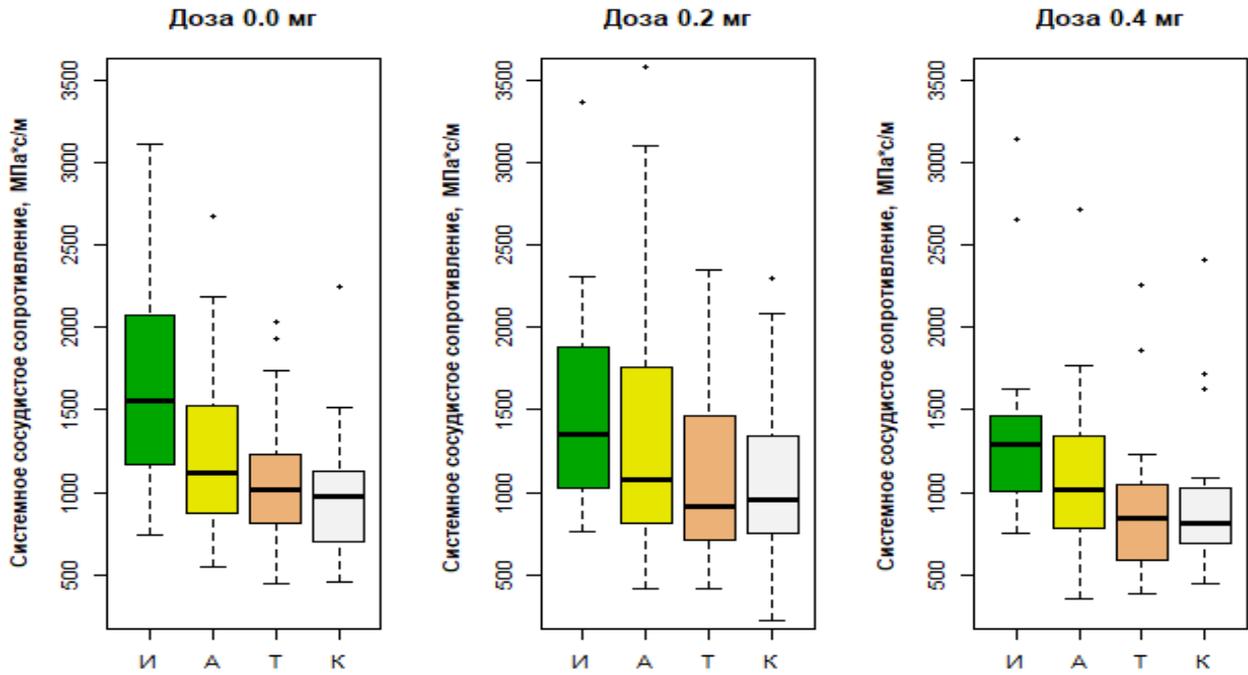


Рисунок 4 – Сравнение распределений, медиан и интерквартильного интервала системного сосудистого сопротивления между этапами операции в исследуемых группах

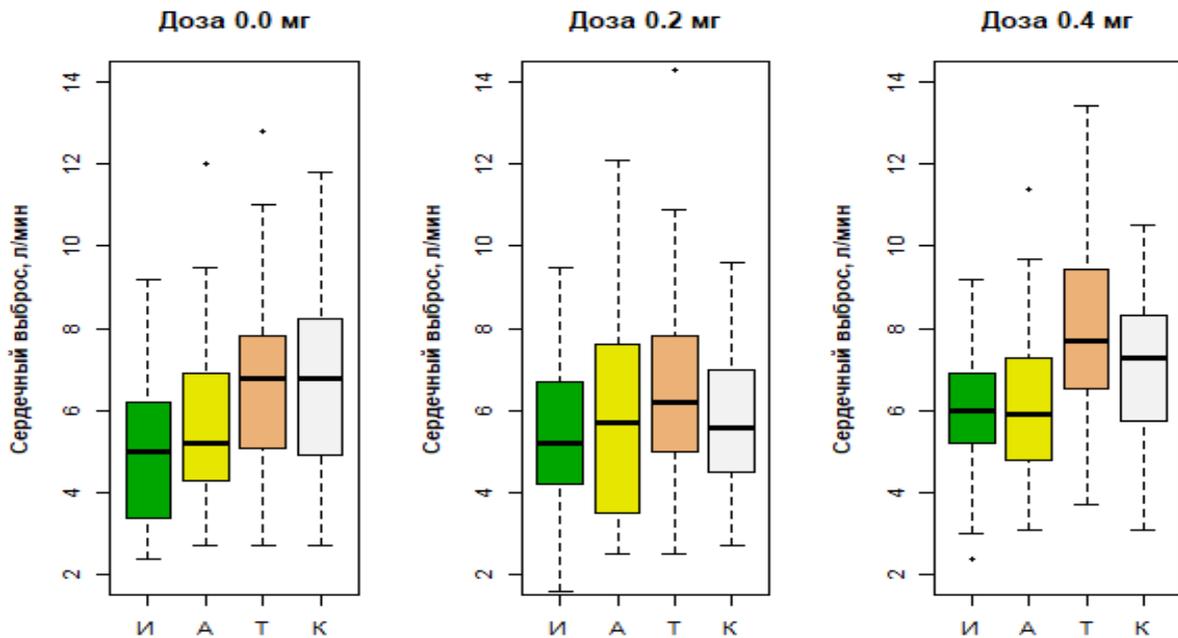


Рисунок 5 – Сравнение распределений, медиан и интерквартильного интервала сердечного выброса между этапами операции в исследуемых группах

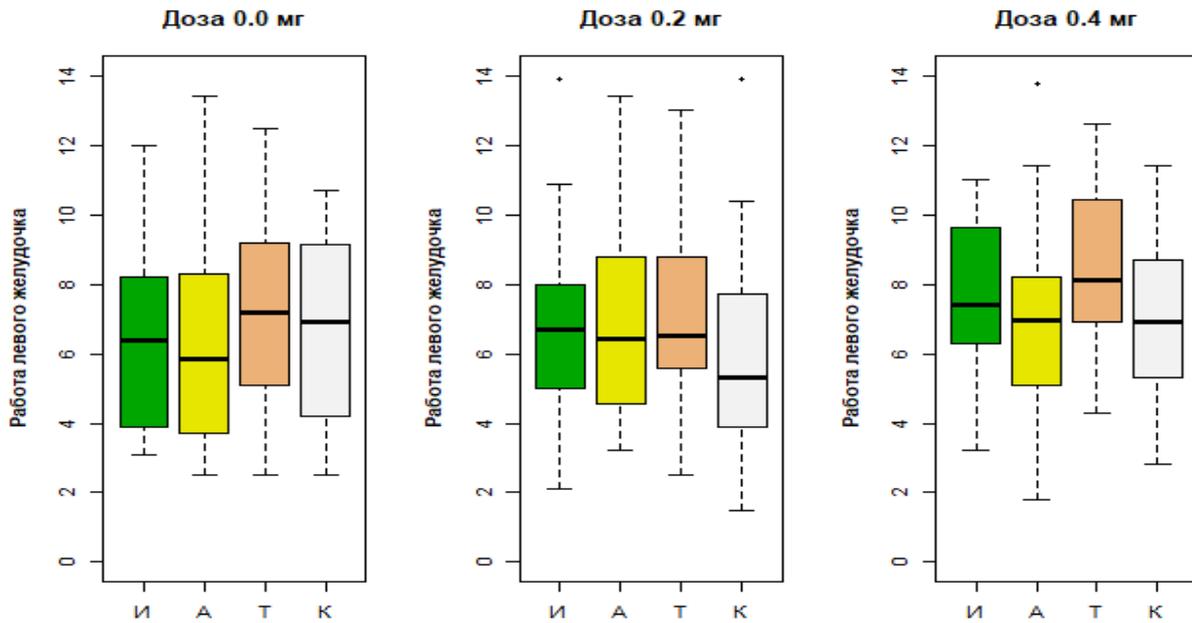


Рисунок 6 – Сравнение распределений, медиан и интерквартильного интервала работы левого желудочка между этапами операции в исследуемых группах

Шоковой индекс, ССС и ударный объём были сопоставимы во всех группах, независимо от этапа исследования. Единственным показателем, который имел статистически значимые различия между группами, был сердечный выброс (Таблица 10, Рисунки 4-6). Лабораторные показатели в периоперационном периоде представлены в Таблице 11.

Статистически значимых различий по концентрации гемоглобина, количеству тромбоцитов, показателям АЧТВ и МНО между группами выявлено не было. Количество эритроцитов через сутки после операции было максимальным в первой группе, где использовали терлипессин в дозе 0,4 мг, в то время как минимальное – в контрольной группе, что явилось статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Минимальная концентрация фибриногена, как до, так и после операции отмечалась у пациенток контрольной группы, что было статистически значимо по сравнению с показателями других групп и косвенно свидетельствовало о дисфункции печени.

Таблица 11 – Лабораторные показатели у исследуемых пациенток

Показатели		I группа (0,2 мг терлипрессина)	II группа (0,4мг терлипрессина)	Контрольна я группа	p
Гемоглоб ин г/л	Исходно	118 [108 – 125]	114 [105 – 125]	115 [108 – 128]	0,99
	через 24 ч после операции	111 [102 – 120]	113 [98 – 124]	107 [98 – 115]	0,21
Эритро- циты, ×10 <sup>12</sup> /л	Исходно	4,17 [3,9 – 4,5]	3,92 [3,74 – 4,18]	3,86 [3,5 – 4,24]	0,06
	через 24 ч после операции	3,96 [3,64 – 4,43]	3,81 [3,54 – 4,08]	3,5 [3,18 – 3,88]	< 0,001
Тромбо- циты, ×10 <sup>9</sup> /л	Исходно	213 [169 – 268]	229 [165 – 291]	190 [148 – 230]	0,19
	через 24 ч после операции	217 [187 – 251]	207 [176 – 251]	189 [146 – 248]	0,36
АЧТВ, с	Исходно	33,1 [29,9 – 36]	33,2 [28,7 – 34,7]	31,3 [27,8 – 34,1]	0,28
	через 24 ч после операции	34 [30,4 – 37]	36 [31 – 39]	36,5 [34 – 39]	0,16
МНО	Исходно	1,06 [1 – 1,1]	1,05 [0,99 – 1,12]	1,07 [1 – 1,14]	0,33
	через 24 ч после операции	1,16 [1,06 – 1,26]	1,17 [1,06 – 1,21]	1,19 [1,14 – 1,21]	0,27
Фибри- ноген, г/л	Исходно	3,96 [3,3 – 4,2]	4,2 [3,7 – 4,6]	3,6 [3,1 – 4,2]	0,002
	через 24 ч после операции	3,96 [3,5 – 4,4]	3,96 [3,5 – 4,5]	3,3 [3,1 – 3,96]	0,001

Обращает на себя внимание и то, что в группе, где терлипрессин водили в дозе 0,2 мг, гемотрансфузии не проводились, в то время как двух других группах они были необходимы в 2,9% и 14,3% случаев соответственно.

Таблица 12 – Концентрация лактата и натрия в периоперационном периоде

Показатели		I группа (0,2 мг терлипрессина)	II группа (0,4 мг терлипрессина)	Контрольная группа	P
Лактат, ммоль/л	Исходно	1,6 [1,1 – 1,7]	1,4 [1,2 – 1,8]	1,5 [1,4 – 2,4]	0,31
	Конец операции	2,8 [2,0 – 3,2]	3,3 [2,4 – 3,6]	4,3 [2,9 – 4,9]	0,09
	Через 24 часа после операции	1,7 [1,1 – 1,9]	1,8 [1,2 – 1,9]	1,9 [1,4 – 2,2]	0,07
Натрий, ммоль/л	Исходно	139 [133 – 141]	134 [132 – 139]	137 [133 – 140]	0,27
	Конец операции	144 [138 – 146]	139 [136 – 142]	139 [135 – 144]	0,12
	Через 24 часа после операции	137 [134 – 140]	135 [132 – 139]	137 [135 – 142]	0,34

Концентрация лактата (Таблица 12) не имела статистически значимых межгрупповых различий на всех этапах исследования, однако следует отметить, что у пациенток контрольной группы в конце операции она была несколько выше показателей женщин из I группы (0,2 мг терлипрессина) и II группы (0,4 мг терлипрессина) что, вероятнее всего, было связано с большим объемом кровопотери в этой группе. Гипонатриемии ни в одной из групп пациенток, где использовали терлипрессин, выявлено не было.

Медианы и распределения объема кровопотери (мл) имеют статистически значимое различие между группами пациенток, получавших терлипрессин в дозе 0,2 мг, 0,4 мг и не получавших его для всех нозологических форм. Различие объема кровопотери между нозологическими формами наблюдается только в контрольной группе. Объем кровопотери в зависимости от патологии и дозы терлипрессина представлен в Таблице 13.

Таблица 13 – Объем кровопотери (мл) в зависимости от патологии и дозы терлипрессина

Заболевание	Доза терлипрессина			P
	0,0	0,2	0,4	
Миома	1200 (920 – 1250)	670 (400 – 720)	530 (530 – 600)	0,009
Многоплодная беременность	1050 (950 – 1550)	530 (470 – 620)	560 (530 – 800)	0,0001
Два и более рубца на матке	740 (700 – 840)	460 (340 – 520)	500 (400 – 600)	< 0,0001
Предлежание плаценты	1090 (855 – 1190)	535 (350 – 665)	645 (500 – 1110)	0,007
p (между заболеваниями)	0,018	1,000	0,247	–

*Примечание: статистическая значимость различия объема кровопотери у пациенток с различной патологией при введении одинаковой дозы проверялась с помощью непараметрического критерия Крускала-Уоллеса.*

У пациенток с диагнозами миома матки, многоплодная беременность и два и более рубца на матке статистически значимое различие объема кровопотери наблюдается между контрольной группой и группой женщин, которым вводили терлипрессин в дозе 0,2 мг, а также между контрольной группой и группой женщин, получивших дозу 0,4 мг (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты post-hoc анализа попарного сравнения средних значений кровопотери при различных дозах для каждого заболевания в отдельности

Заболевание	Значения p при сравнении между дозами		
	0 – 0,2	0 – 0,4	0,2 – 0,4
Миома	0,012*	0,012*	0,675
МПБ	0,0001*	0,0015*	0,324
2 и более рубца на матке	0,0001*	0,0003*	0,375
Предлежание	0,001*	0,156	0,189

\* выделены статистически значимые результаты.

У женщин с предлежанием плаценты статистически значимое различие объема кровопотери наблюдалось только между контрольной группой и группой, получивших терлипессин в дозе 0,2 мг.

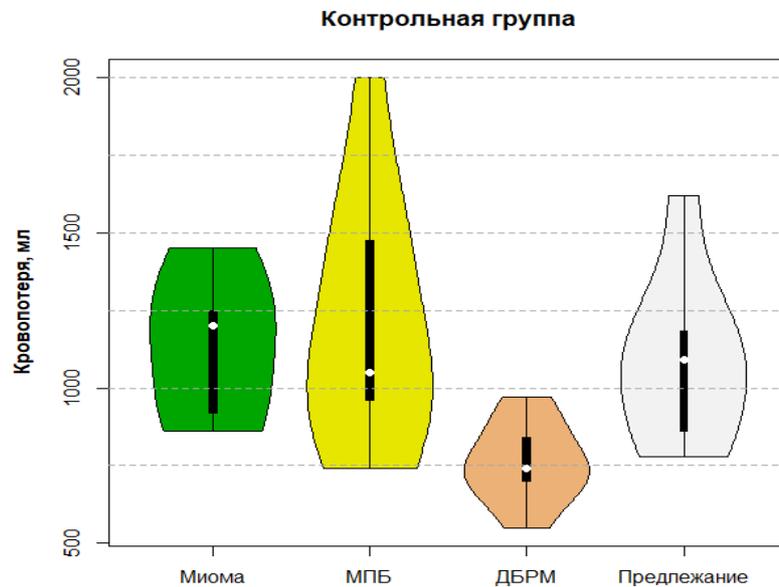


Рисунок 7 – Распределения, медианы, интерквартильные интервалы и размахи объема кровопотери (мл) у пациенток контрольной группы в зависимости от диагноза

*\*Миома – миома матки, МПБ – многоплодная беременность, ДБРМ – 2 и более рубца на матке, Предлежание – предлежание плаценты.*

Минимальный объем кровопотери в контрольной группе (Рисунок 7) наблюдался у пациенток с двумя и более рубцами на матке, который составил 740 (700 – 840) мл. Максимальный объем кровопотери – 1200 (920 – 1250) мл был диагностирован у пациенток с миомой матки. При предлежании плаценты объем кровопотери составил 1090 (855 – 1190) мл, а при многоплодной беременности – 1050 (950 – 1550) мл.

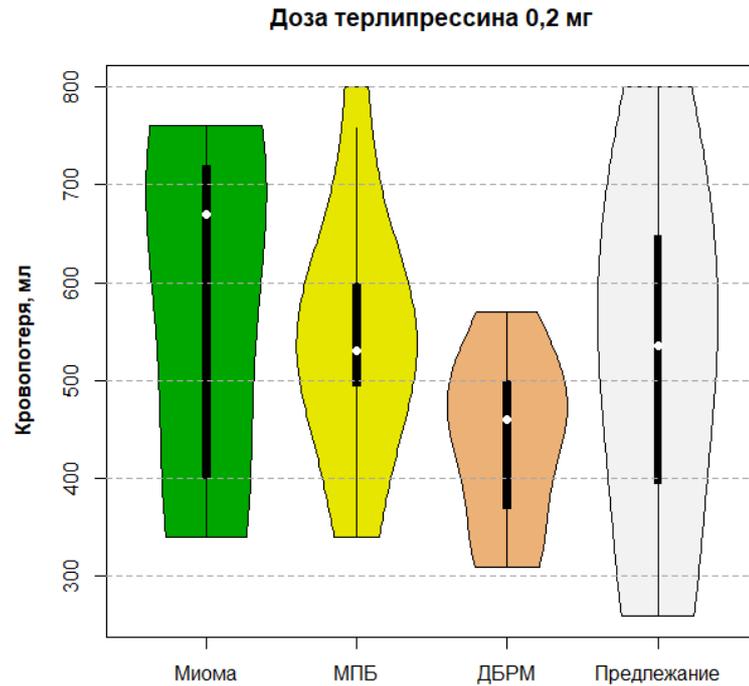


Рисунок 8 – Распределения, медианы, интерквартильные интервалы и размахи объема кровопотери (мл) у пациенток, получавших 0,2 мг терлипрессина, в зависимости от диагноза

В группе пациенток, получавших 0,2 мг терлипрессина (Рисунок 8), максимальная кровопотеря выявлена при миоме матки 670 (400 – 720) мл и предлежании плаценты 535 (350 – 665) мл. Минимальный объем кровопотери 460 (340 – 520) мл наблюдался у пациенток с наличием двух и более рубцов на матке.

У женщин, которым с целью профилактики кровотечения вводили 0,4 мг терлипрессина (Рисунок 9), максимальный объем кровопотери был при предлежании плаценты 645 (500 – 1110) мл, тогда как у других пациенток объемы кровопотери были существенно ниже и статистически значимо между собой они не отличались.

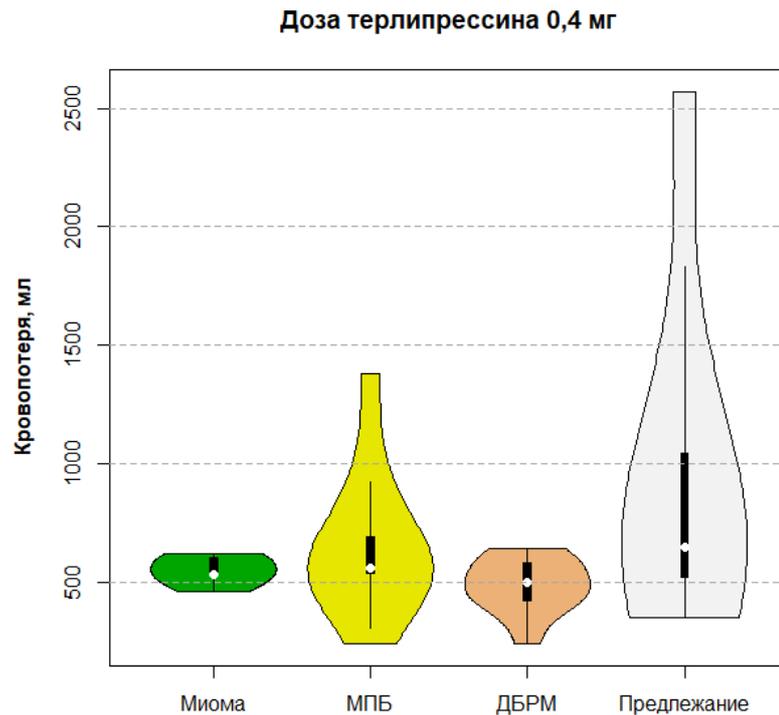


Рисунок 9 – Распределения, медианы, интерквартильные интервалы и размахи объема кровопотери (мл) у пациенток, получавших 0,4 мг терлипессина, в зависимости от диагноза

Нами оценена эффективность и безопасность применения низких доз (50% от рекомендуемой) внутриматочного применения терлипессина с целью профилактики кровопотери при оперативном родоразрешении. Несмотря на то, что имеются работы, описывающие негативное влияние препарата на гемодинамику, в связи с вазоконстрикторным эффектом, подобных побочных эффектов отмечено не было [134, 136].

Частота сердечных сокращений и АД, как в интраоперационном, так и послеоперационном периодах были стабильными, данные лабораторного обследования также были без особенностей, нарушения ритма отсутствовали, что позволило исключить потенциальные осложнения, связанные с введением препарата.

#### РЕЗЮМЕ:

1. Местное применение терлипессина при операциях кесарева сечения

позволяет статистически значимо в среднем на 50% снизить объем интраоперационной кровопотери независимо от дозы препарата и уменьшить частоту трансфузий препаратов крови.

2. Эффекты телипрессина при местном применении с профилактической целью являются дозозависимыми, что подтверждается отсутствием статистически значимой разницы в объеме интраоперационной кровопотери при его назначении в дозе 0,2 и 0,4 мг.

3. Низкая доза терлипрессина 0,2 мг может быть использована для профилактического применения при операциях кесарева сечения.

4. В группе пациенток, получавших 0,2 мг терлипрессина, наибольшие значения объема кровопотери диагностировались при миоме матки 670 (400 – 720) мл и предлежании плаценты 535 (350 – 665) мл, а у женщин, получавших 0,4 мг терлипрессина – при предлежании плаценты 645 (500 – 1110) мл.

### 3.3 ФАКТОРЫ РИСКА, ПРЕДИКТОРЫ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРЛИПРЕССИНА С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

С целью изучения влияния терлипрессина на частоту и тяжесть периоперационных акушерских кровотечений, идентификации факторов риска акушерских кровотечений, объемом около 1 литра и более исследовано 105 беременных женщин, которые были рандомизированы на 2 группы: в первую группу (группа Т) вошли 70 женщин, которым вводили терлипрессин и 35 пациенток, которым терлипрессин не вводили (группа К).

Статистически значимые различия по возрасту, паритету беременности и родов, а также риску анестезии между группами отсутствовали (Таблица 15).

Распространённость состояний, ассоциированных с риском интра- и послеоперационных акушерских кровотечений, таких как миомы, многоплодная беременность, два и более рубца на матке, аномалии предлежания плаценты, в

группах сравнения не имели статистически значимых различий (Рисунок 10).

Таблица 15 – Характеристика пациенток в исследуемых группах

Признак	1 группа (n = 70)	2 группа (n = 35)	p (U- критерий Манна- Уитни)
Возраст (лет)	32,4 (31 – 35)	32 (29 – 36)	0,86
Масса тела (кг)	71 (68 – 78)	77 (69 – 86,5)	0,07
Прибавка массы тела (кг)	13,7 (9,5 – 17)	12,75 (8 – 16,5)	0,67
Длина тела (см)	164,3 (160 – 168)	150,9 (158 – 168)	0,63
Срок гестации (нед)	38 (38 – 39)	38 (38 – 39)	0,59
Паритет беременности	2,7 (1 – 4)	2,9 (1 – 4)	0,63
Паритет родов	2,1 (1 – 30)	2,2 (1 – 3)	0,75
ASA	2,97 (2 – 3)	2,97 (2 – 3)	0,97

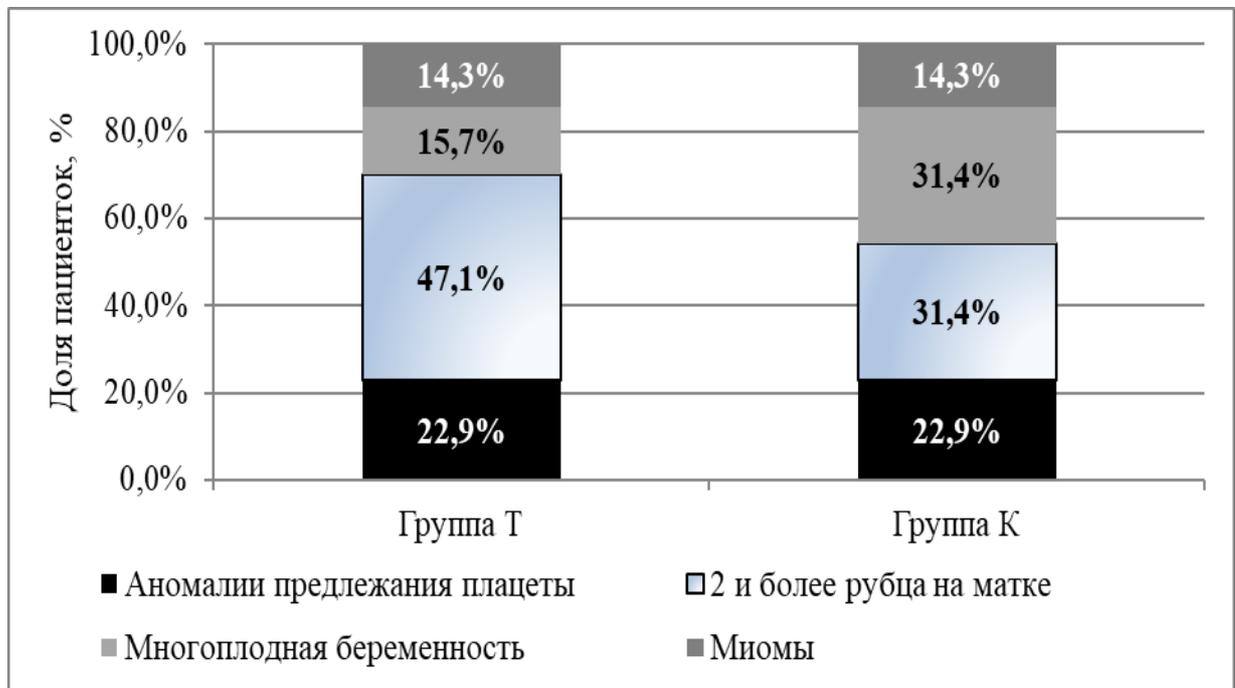


Рисунок 10 – Встречаемость факторов риска послеродового кровотечения

Показатели гемодинамики в периоперационном периоде представлены в Таблице 16 и на Рисунках 11 и 12.

Таблица 16 – Показатели гемодинамики в периоперационном периоде

Показатели	Время регистрации	1 группа (n=70)	2 группа (n=35)
ЧСС	Исходно	84 (80-92)	84 (80-92)
	После СА	69 (56-87)	78 (58-84)
	После терлипрессина	84 (80-92)	84 (80-94)
	Конец операции	84 (80-86)	84 (80-93)
	Критерий Фридмана	<0,001	<0,002
	Критерий Манна-Уитни	$P_{1-4} > 0,05$	$P_{1-4} > 0,05$
СВ л/мин	Исходно	3,1 (2,5-3,7)	2,8 (1,8-3,7)
	После СА	3,4 (2,6-4,1)	3,2 (2,3-4,2)
	После терлипрессина	4 (3,1-4,9)	3,8 (2,6-4,8)
	Конец операции	3,6 (2,6-4,3)	3,8 (2,5-4,7)
	Критерий Фридмана	< 0,0001	< 0,0001
	Критерий Манна-Уитни	$P_{1-4} > 0,05$	$P_{1-4} > 0,05$
УО мл/м <sup>2</sup>	Исходно	35 (28-41)	34 (21-41)
	После СА	34 (26-38)	34 (25-41)
	После терлипрессина	42 (31-52)	42 (28-56)
	Конец операции	40 (30-48)	39 (31-46)
	Критерий Фридмана	<0,0001	<0,001
	Критерий Манна-Уитни	$P_{1-4} > 0,05$	$P_{1-4} > 0,05$
ССС дин · с/см <sup>5</sup>	Исходно	1308 (1007-1600)	1551 (1173-2075)
	После СА	1070 (792-1409)	1117 (872-1530)
	После терлипрессина	878 (660-1196)	1020 (791-1255)
	Конец операции	915 (710-1137)	975 (631 – 1127)
	Критерий Фридмана	<0,0001	<0,0001
	Критерий Манна-Уитни	$P_{1-4} > 0,05$	$P_{1-4} > 0,05$

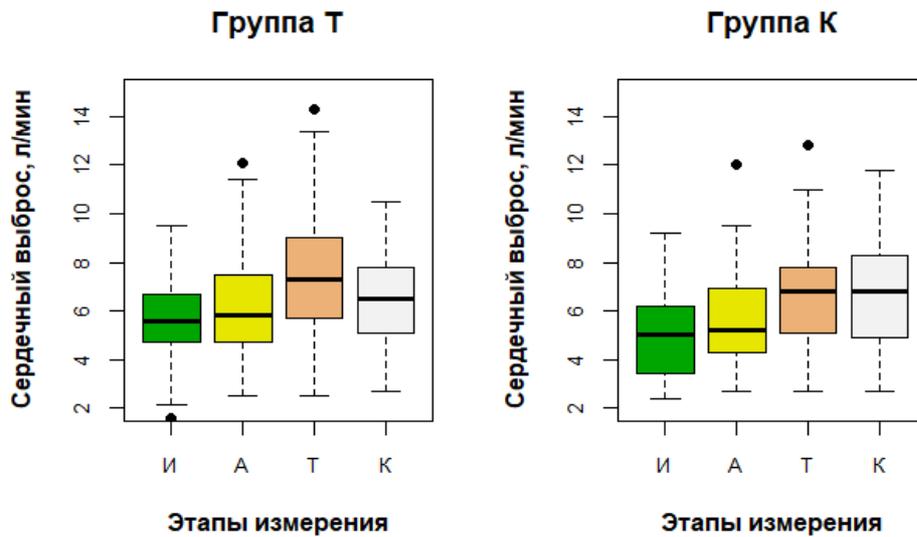


Рисунок 11 – Динамика сердечного выброса в периоперационном периоде у пациенток основной (Т) и контрольной (К) групп.

Этапы измерения: И – исходные значения; А – после анестезии; Т – после введения терлипрессина; К – в конце операции

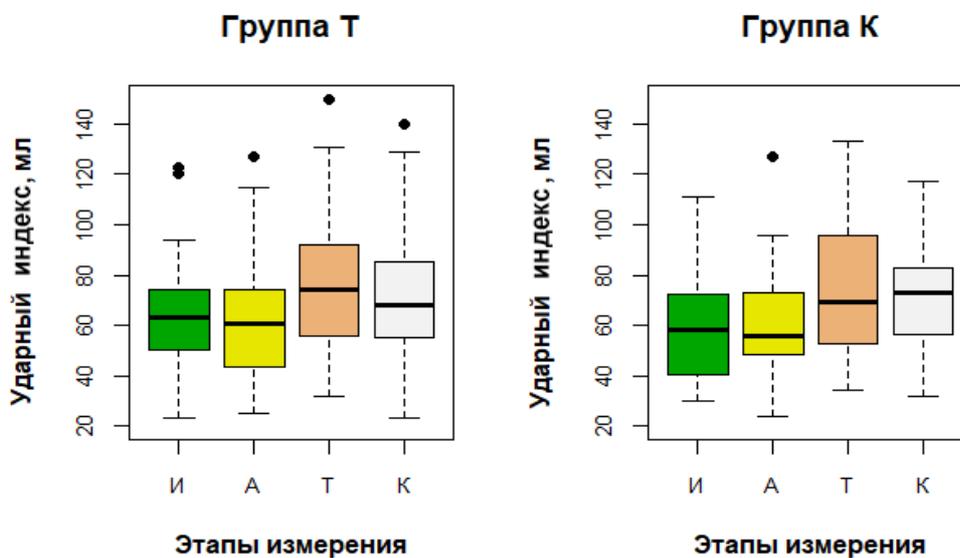


Рисунок 12 – Динамика ударного индекса в периоперационном периоде у пациенток основной (Т) и контрольной (К) групп.

Этапы измерения: И – исходные значения; А – после анестезии; Т – после введения терлипрессина; К – в конце операции

Различие между этапами операции для ЧСС и ССС в обеих группах было статистически значимо на протяжении всего периода наблюдения от исходной регистрации данных (перед операцией) до конца операции. Однако между

группами различие ЧСС и ССС не было статистически значимо ни на одном из исследуемых этапов. После выполнения СА отмечается уменьшений значений данных показателей, что, в основном, обусловлено симпатической блокадой. Во время следующего этапа на фоне применения терлипрессина в обеих группах было зарегистрировано повышение ЧСС, также наблюдалась тенденция к снижению ССС. Динамика ЧСС на протяжении всего периода наблюдения была сопоставимой в контрольной группе и в группе пациенток, получавших терлипрессин. Это подтверждается не только близостью абсолютных значений показателя, но и отсутствием статистической значимости между группами распределения ЧСС на протяжении всей операции. Динамика показателя ССС также была сходной в обеих группах и не имела статистической значимости различия ни в одной точке измерения. Учитывая местное использование терлипрессина, маловероятно его влияние на ССС, однако однозначно исключить системное влияние не представляется возможным.

Показатели СВ повышаются с 3,1 (2,5-3,7) л/мин до 3,4 (2,6-4,1) л/мин на этапе выполнения СА и возрастают до 4 (3,1-4,9) л/мин после введения терлипрессина. В контрольной группе, прослеживается аналогичная тенденция, а статистически значимые различия между группами отсутствуют.

Сходными были изменения УИ у пациенток на всех этапах исследования, при этом статистически значимые различия между группами не прослеживались.

Уровень лактата в крови у женщин, которым терлипрессин не вводили, статистически значимо выше в конце операции по сравнению с группой терлипрессина (2,2 мкмоль/л против 2,8 мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Изменения концентрации лактата внутри групп демонстрируют статистически значимое снижение в группе терлипрессина и статистически значимое повышение в конце операции в группе пациенток, которым терлипрессин не вводили (2,5 мкмоль/л против 2,2 мкмоль/л в группе терлипрессина и 2,35 мкмоль/л против 2,8 мкмоль/л в группе без терлипрессина –  $p < 0,05$  (Таблица 17)

Таблица 17 – Динамика уровня лактата в исследуемых группах

Лактат Me [LQ – HQ]	1 группа (n=70)	2 группа (n=35)	P (M-W)**
Исходно	2,5 [2,0 – 3,0]	2,3 [1,5 – 3,0]	0,198
После операции	2,2 [1,8 – 2,7]	2,8 [2,2 – 2,9]	0,062
Ч/з 24 часа	1,8 [1,5 – 2,2]	1,6 [1,5 – 2,4]	0,936
p (Friedman)*	0,0007	0,013	---

\* использовался критерий Фридмана для сравнения зависимых групп числом более 2; \*\* - использовался U-критерий Манна-Уитни для парного сравнения независимых групп.

Сравнительный анализ объема кровопотери между пациентками, получавшими терлипрессин и пациентками контрольной группы представлен в таблице 18.

Таблица 18 – Сравнение объема кровопотери при родоразрешении

Параметры распределения	Кровопотеря, мл	
	1 группа (n = 70)	2 группа (n = 35)
Минимум	240	550
Медиана [25% – 75%]	530 [450 – 615]	950 [765 – 1200]*
Максимум	2570	2000

\*  $p < 0,001$

В группе беременных, не получавших терлипрессин интраоперационно, патологическая кровопотеря (объемом равным или более 1000 мл) была отмечена в 14 случаях из 35 (40%). В этой группе беременных проводили исследование факторов риска кровотечения, а также она была взята в качестве обучающей выборки для разработки прогностической модели риска развития кровотечения. У 3 пациенток из 70 (4,3%), получающих терлипрессин, было кровотечение объемом более 1000 мл (Рисунок 13). Следует отметить, что различия по количеству пациенток с объемом кровопотери равным или более 1000 мл в группах получавших терлипрессин интраоперационно и не получавших его были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

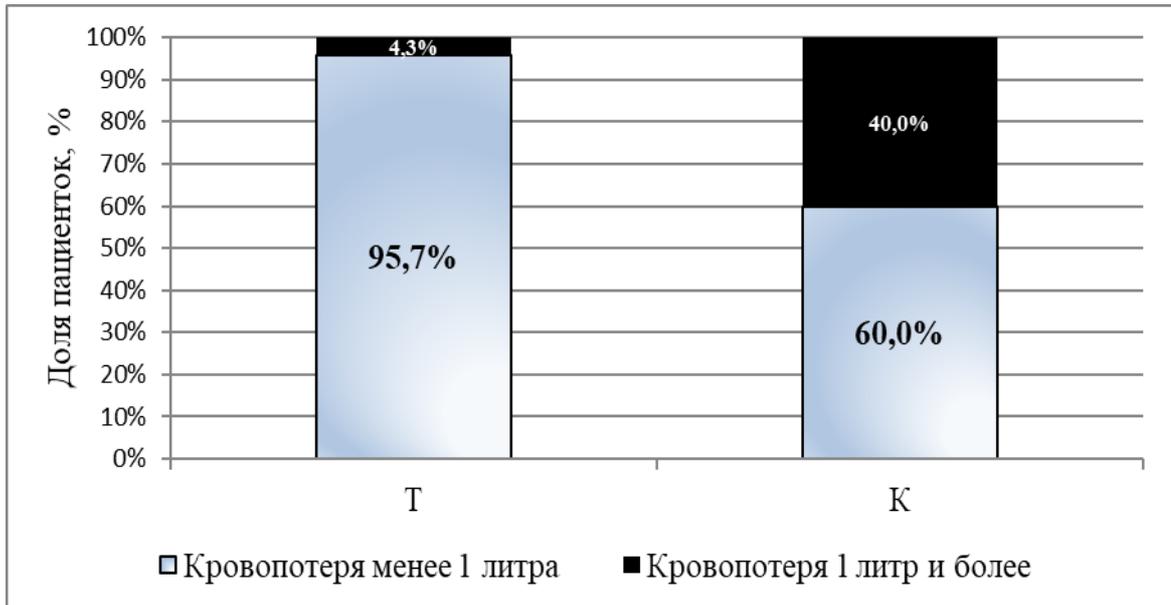


Рисунок 13 – Частота кровопотери более 1000 мл у пациенток основной (Т) и контрольной (К) групп

Исследование факторов риска акушерского кровотечения проводили методом логистической регрессии, где откликом была переменная бинарного типа «кровотечение > 1000 мл» с вариантами значений 1/0 (кровотечение есть/нет). Независимыми переменными являлись все параметры, которые оценивались до операции (центральная гемодинамика, лейкоцитарная формула, коагулограмма и биохимические показатели крови).

Для оценки значимости каждого показателя как фактора риска кровотечения более 1000 мл был проведен однофакторный анализ (Таблица 19).

Установлено, что только ЧСС, УИ и ШИ статистически значимо ассоциированы с кровопотерей более 1000 мл. Увеличение ЧСС на один удар связано с увеличением ОШ кровотечения объемом более 1000 мл на 17% ( $p=0,010$ ) – увеличение УИ на 1 мл/м<sup>2</sup> связано со снижением ОШ кровотечения объемом более 1000 мл на 7% ( $p=0,017$ ) – увеличение ШИ на 0,1 единицы измерения связано с увеличением ОШ кровотечения объемом более 1000 мл в 4,3 раза ( $p = 0,017$ ).

Таблица 19 – Результаты однофакторного анализа ассоциативной связи показателей, измеренных на этапе до операции, с кровопотерей объемом более 1000 мл

Диагнозы и показатели	Коэффициент (СО)	ОШ	95%ДИ	P
Миома	0,95 (0,99)	2,59	[0,37 – 18,04]	0,335
Многоплодная беременность	0,876 (0,744)	2,40	[0,56 – 10,32]	0,240
2 и более рубца на матке*	---	---	---	---
Аномалии предлежания плаценты	1,20 (0,84)	3,32	[0,64 – 17,23]	0,150
ЧСС	0,16 (0,06)	1,17	[1,04 – 1,32]	0,010
САД	0,035 (0,041)	1,04	[0,96 – 1,12]	0,382
ДАД	0,025 (0,057)	1,03	[0,92 – 1,15]	0,655
АД сред	-0,028 (0,026)	0,97	[0,92 – 1,02]	0,287
ССС (100 ед.)	0, 13 (0, 07)	1,14	[0,99 – 131]	0,058
Сердечный выброс	-0,40 (0,25)	0,67	[0,41 – 1,09]	0,110
Ударный индекс	-0,06 (0,03)	0,94	[0,89 – 1,00]	0,017
Работа левого желудочка	-0,23 (0,18)	0,79	[0,56 – 1,13]	0,196
Шоковый индекс (0,1 ед.)	1,46 (0,61)	4,32	[1,30 – 14,39]	0,017
pH (0,1 ед.)	0,277 (0,667)	1,32	[0,36 – 4,88]	0,678
pCO <sub>2</sub>	0,022 (0,045)	1,02	[0,94 – 1,12]	0,624
pO <sub>2</sub>	-0,022 (0,18)	0,98	[0,69 – 1,39]	0,228
НСО	0,18 (0,16)	1,20	[0,87 – 1,64]	0,263
ВЕ	0,062 (0,138)	1,06	[0,81 – 1,39]	0,652
Билирубин	-0,23 (0,16)	0,79	[0,58 – 1,09]	0,139
Общий белок	-0,01 (0,08)	0,99	[0,85 – 1,16]	0,183
АСТ	-0,02 (0,04)	0,98	[0,91 – 1,06]	0,610
АЛТ	0,007 (0,039)	1,01	[0,93 – 1,09]	0,851
Креатинин	0,026 (0,024)	1,03	[0,98 – 1,08]	0,276
Гемоглобин	0,024 (0,025)	1,02	[0,98 – 1,08]	0,342
Гематокрит	0,069 (0,07)	1,07	[0,93 – 1,23]	0,325
Эритроциты	0,14 (0,68)	1,15	[0,30 – 4,36]	0,841
Лейкоциты	-0,12 (0,14)	0,89	[0,67 – 1,17]	0,384
Тромбоциты	-0,002 (0,005)	1,00	[0,99 – 1,01]	0,674
Глюкоза	0,25 (0,58)	1,28	[0,41 – 4,00]	0,664
Калий	0,98 (0,67)	2,66	[0,72 – 9,91]	0,141
Натрий	-0,05 (0,10)	0,95	[0,78 – 1,16]	0,596
Лактат	0,15 (0,36)	1,16	[0,57 – 2,35]	0,670
АЧТВ	0,10 (0,09)	1,11	[0,93 – 1,32]	0,268
ПВ (0,1 ед.)	0,36 (0,41)	1,43	[0,64 – 3,20]	0,376
Фибриноген	0,08 (0,47)	1,08	[0,43 – 2,72]	0,870

Примечание: \* у пациенток с диагнозом два и более рубца на матке не было ни одного случая кровопотери 1000 мл и более.

Результаты анализа ROC-кривой для риска развития кровотечения объемом более 1000 по единственной независимой переменной – ЧСС – показали неплохую прогностическую эффективность, выраженную параметром AUC (площадь под ROC-кривой), значение которого составило 0,83 с 95% ДИ от 0,70 до 0,96 (Рисунок 14).

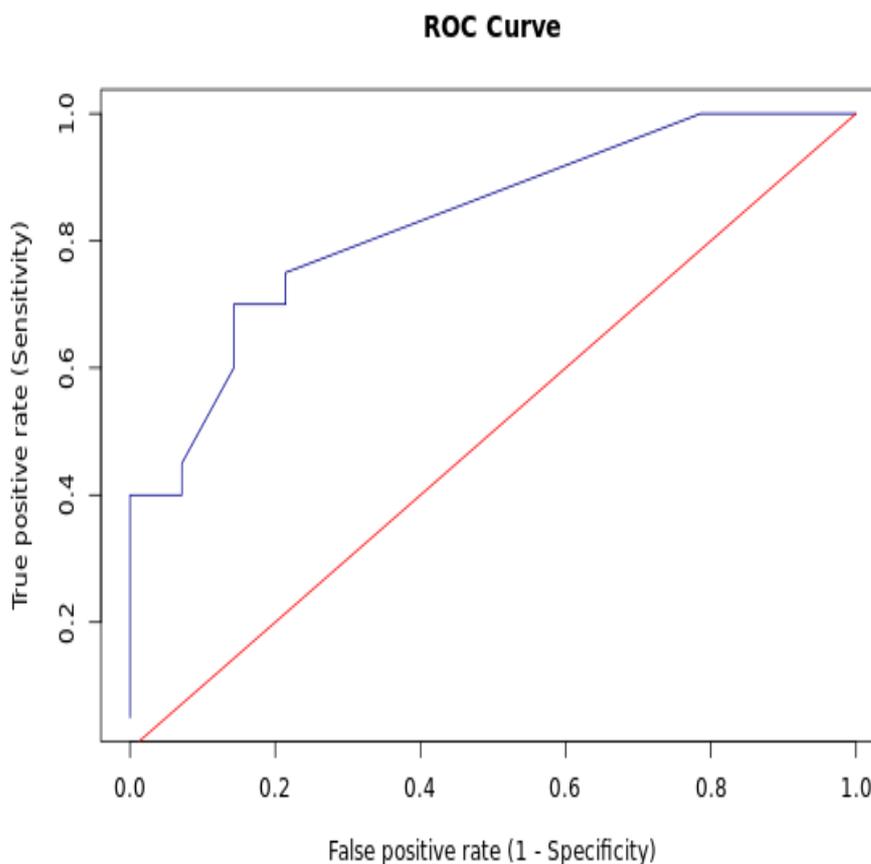


Рисунок 14 – ROC кривая исходного ЧСС как предиктора кровопотери объемом 1 литр и более при оперативном родоразрешении

Частота сердечных сокращений, равная 86 ударам в минуту и более, обладает максимально высокой специфичностью (85,7%) и чувствительностью (70%). Пороговые показатели с более высокой специфичностью существенно проигрывают в чувствительности. Увеличение ЧСС на 5 ударов в минуту более 86 сокращений/минуту ассоциировано с увеличением ОШ кровотечения объёмом более 1000 мл в 2,6 раза (Таблица 20).

Таким образом, наличие таких факторов риска, как многоплодная беременности, тазовое предлежание плода, предлежание плаценты, миомы матки, в сочетании с ЧСС 86 ударов в минуту и более являются предиктором массивного послеродового кровотечения (чувствительность 70%; специфичность 85,7%).

Таблица 20 – Пороговые значения целевой специфичности исходного ЧСС в прогнозировании массивных кровотечений объёмом 1 литр и более при оперативном родоразрешении

Целевая специфичность	Пороговое значение ЧСС	Специфичность (Sp)	Нижняя и верхняя границы 95% ИД Sp	Чувствительность (Se)	Нижняя и верхняя границы 95% ИД Se
0,999	92	1	0,785 – 1	0,4	0,219 – 0,613
0,995	92	1	0,785 – 1	0,4	0,219 – 0,613
0,99	92	1	0,785 – 1	0,4	0,219 – 0,613
0,98	92	1	0,785 – 1	0,4	0,219 – 0,613
0,95	92	1	0,785 – 1	0,4	0,219 – 0,613
0,9	89	0,929	0,685 – 0,987	0,45	0,258 – 0,658
0,8	86	0,857	0,601 – 0,96	0,7	0,481 – 0,855

Поскольку проведение многофакторного анализа не было возможно на всем множестве исходных показателей из-за плотной сети корреляций, а также в связи с тем, что исходное количество переменных превышало объем обучающей выборки, для анализа были выбраны только те показатели, статистическая значимость которых по результатам однофакторного анализа была менее 0,2 (Таблица 21).

С целью исключения малоинформативных показателей был проведён заключительный этап анализа факторов риска методом логистической регрессии с пошаговым исключением неинформативных переменных (Таблица 22).

Таблица 21 – Сравнение результатов однофакторного и многофакторного анализа ассоциативной связи показателей, оцененных до операции, с кровопотерей объемом более 1000 мл

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	P
ЧСС	1,17	[1,04 – 1,32]	0,010	1,36	[1,02 – 1,83]	0,046
ССС (100 ед.)	1,14	[0,99 – 1,31]	0,058	1,05	[0,75 – 1,47]	0,777
УИ	0,94	[0,89 – 1,00]	0,017	0,93	[0,80 – 1,08]	0,374
Шоковый индекс	4,32	[1,30 – 14,39]	0,017	0,43	[0,03 – 5,27]	0,507
Билирубин	0,79	[0,58 – 1,09]	0,139	0,61	[0,32 – 1,17]	0,130
Общий белок	0,99	[0,85 – 1,16]	0,183	0,97	[0,78 – 1,20]	0,790
Калий	2,66	[0,72 – 9,91]	0,141	0,12	[0,01 – 2,79]	0,189

Таблица 22 – Коэффициенты прогностической формулы для оценки риска кровопотери  $\geq 1000$  мл

Показатели	Коэффициент (СО)	ОШ	95%ДИ	P
Сдвиг	- 8,87 (6,58)	0,00014	[0,00 – 56,08]	0,178
ЧСС	0,19 (0,08)	1,21	[1,03 – 1,41]	0,026
УИ	- 0,077(0,036)	0,93	[0,86 – 0,99]	0,031
Билирубин	- 0,49 (0,27)	0,61	[0,36 – 1,04]	0,070

Результаты данного анализа указывают на то, что статистически значимыми факторами риска кровотечения объемом более 1000 мл из исходно представленного множества показателей являются только исходные ЧСС и УИ. Сохранение приблизительно одинакового значения ОШ этих факторов риска в условиях различного окружения другими показателями указывает на то, что они являются объективными факторами риска кровотечения объемом более 1000 мл в целевой популяции беременных, угрожаемых по кровотечению. Прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения более 1000 мл у пациенток, не получающих терлипрессин, включает три показателя, оцененных за час до

операции: ЧСС, УИ и концентрацию билирубина в плазме крови.

$$\text{ОШ} = \exp(-8,87 + 0,19 * \text{ЧСС} - 0,077 * \text{УИ} - 0,49 * \text{Билирубин})$$

$$\text{Вероятность} = \text{ОШ}/(1+\text{ОШ})$$

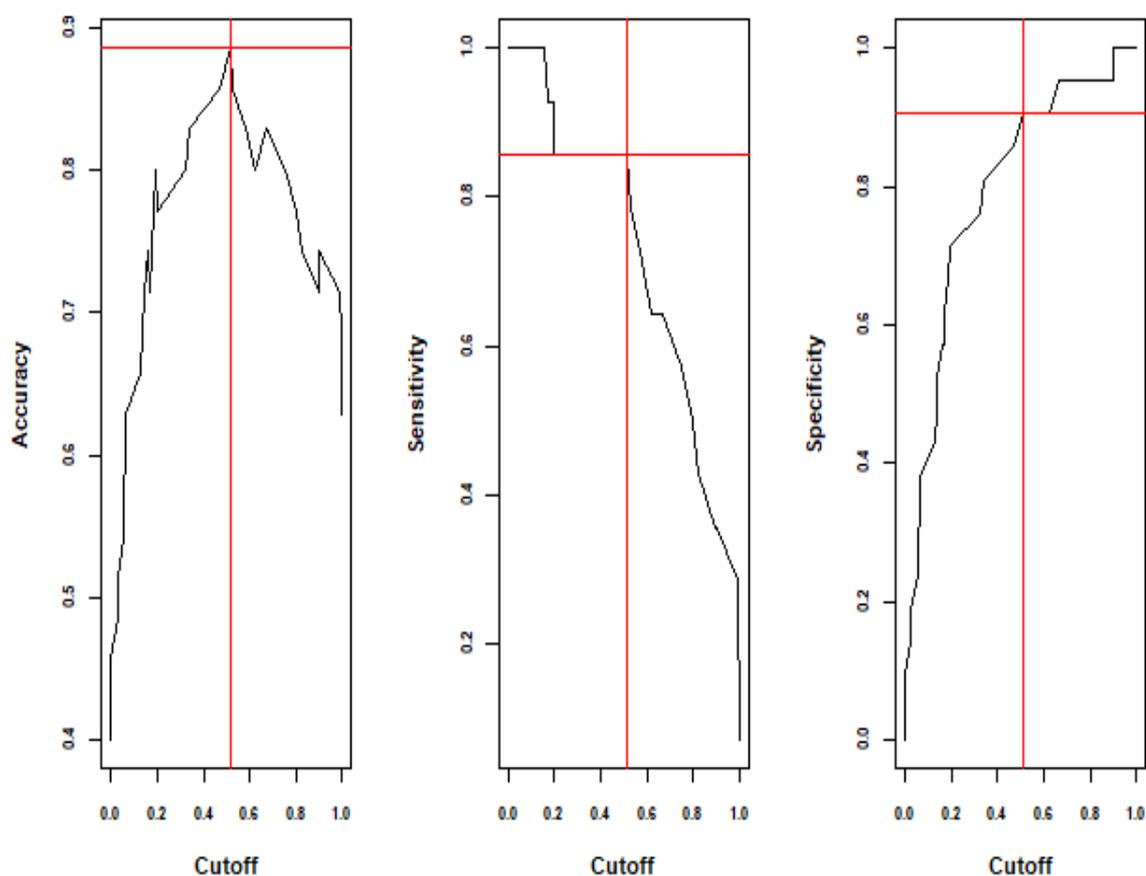


Рисунок 15 – Точность, чувствительность и специфичность прогностической формулы при выбранном пороге классификации 0,513

Порог классификации при максимальной точности данной прогностической модели, равной 88,6%, находится на уровне 0,513. Для этого порога чувствительность модели составляет 85,7%, специфичность – 90,6% (Рисунок 15). Полученное значение показателя AUC (Рисунок 16) свидетельствует о хорошей прогностической эффективности данной формулы.

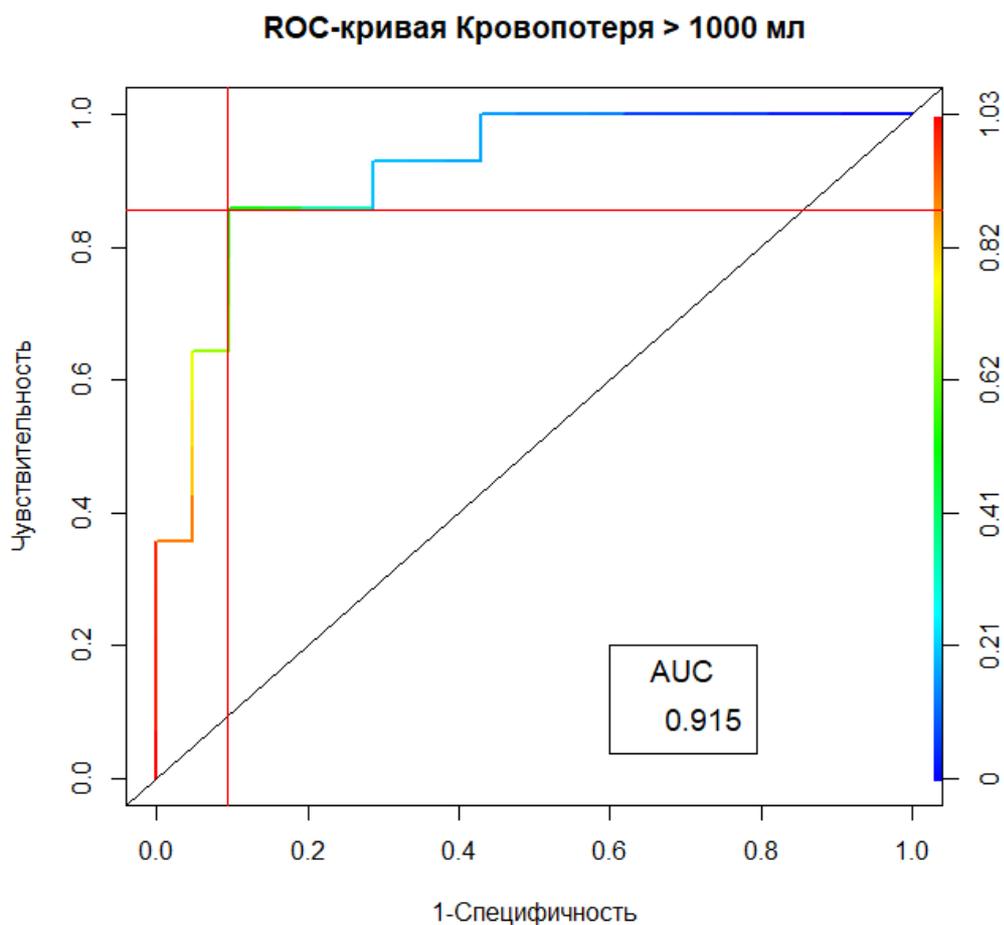


Рисунок 16 – ROC-кривая прогностической формулы оценки риска кровопотери более 1000 мл при выбранном пороге классификации 0,513

#### РЕЗЮМЕ:

1. Статистически значимыми факторами риска акушерского кровотечения объемом более 1000 мл являются только ЧСС и УИ до операции. Увеличение ЧСС более 86 ударов/минуту связано с увеличением ОШ кровотечения более 1000 мл на 21% (специфичность 85,7% и чувствительность 70%). Прирост УИ 1 мл/м<sup>2</sup> связан со снижением ОШ кровотечения объемом более 1000 мл на 7% (p=0,031).

2. Прогностическая формула для оценки риска кровотечения более 1000 мл у пациенток, не получающих терлипрессин во время операции, включает значения ЧСС, УИ и билирубин, измеренных за час до операции. Чувствительность модели составляет 85,7%, специфичность – 90,6%. Значение

AUC=0,915 свидетельствует о хорошей прогностической значимости данной формулы.

3. Терлипрессин является эффективным препаратом для профилактики периперационной кровопотери объемом более 1000 мл, не оказывающим негативного влияния на системную гемодинамику при местном введении.

## ГЛАВА 4

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В выполненном исследовании представлена оценка влияния различных доз терлипрессина на уменьшение объема интраоперационной кровопотери и на снижение потребности в трансфузии компонентов донорской крови.

Объем кровопотери в нашем исследовании не превышает среднестатистические показатели при аналогичной операции [101, 142].

Изучая влияние агонистов V1-вазопрессиновых рецепторов (терлипрессина) на клинико-лабораторные и инструментальные показатели при кесаревом сечении у родильниц с высоким риском кровотечения, мы получили данные, которые сопоставимы с результатами ведущих специалистов в этой области [21]. В частности, Hoskins I. и Berg R. (2017), установили, что концентрация лактата 4,0 (3,4-6,6) ммоль/л является высокой и свидетельствует о необходимости проведения гемотрансфузии у родильниц. Учитывая, что элиминация лактата происходит в печени, одна из возможных причин гиперлактатемии – уменьшение его клиренса на фоне перенесенной кровопотери и вторичного повреждения печени из-за системной гипоперфузии [23, 71].

Динамику концентрации лактата можно использовать для скрининга пациентов с тканевой гипоперфузией, а также для оценки тяжести кровопотери и прогнозирования исходов [26]. Кроме того, лактат коррелирует с неблагоприятным прогнозом в периоперационном периоде, смертностью, потребностью в вазопрессорах и ИВЛ. Известно также, что повышение лактата наблюдается при гиперкатехоламинемии [74]. Наблюдаемая в настоящем исследовании динамика этого показателя, у пациенток, не получающих терлипрессин, требует постоянного наблюдения за ними для оценки прогноза их состояния и коррекции тактики интенсивной терапии [39].

Анализ литературы показывает, что низкий уровень тромбоцитов является

фактором риска возникновения потребности в гемотрансфузии [6, 146].

Несмотря на то, что в нашем исследовании уровень тромбоцитов в обеих группах был в пределах референсных значений, в группе контроля потребовалась трансфузия компонентов крови. Отсутствие необходимости трансфузии при более низкой медиане уровня тромбоцитов во II группе, возможно обусловлено положительным влиянием терлипрессина. Уровень фибриногена не имел статистически значимого различия между группами. Повышение фибриногена во время беременности считается одним из важнейших адаптационных механизмов гемостаза [8, 15, 105].

Анализ полученных данных показал, что использование терлипрессина оказывает благоприятное влияние, приводя к уменьшению объема интраоперационной кровопотери. При обширных и травматичных операциях, селективный вазоспазм в оперируемых тканях на фоне внутриматочного введения терлипрессина приводил к уменьшению интраоперационной кровопотери на 37-50% у пациенток II группы. Результаты настоящего исследования согласуются с опубликованными данными, описывающими эффективность терлипрессина [16].

Таким образом, терлипрессин вызывает сокращение миометрия и снижение кровотока в матке, позволяя хирургам работать на обескровленном органе. Уменьшение объема интраоперационной кровопотери свидетельствуют о целесообразности инициативной тактики применения терлипрессина при выполнении операции КС.

Ни у кого из пациенток, которым вводили терлипрессин, побочных эффектов, местных и системных осложнений, описанных в инструкции к препарату и литературе, зарегистрировано не было [48, 54].

Отсутствие побочных эффектов терлипрессина, вероятнее всего, обусловлено местным применением препарата и отсутствием его системного влияния. В тоже время, по данным авторов других исследований, в частности, Jelínek J. et al. (1997) частота осложнений при местном использовании терлипрессина может достигать 12,2% [70].

Это позволяет рекомендовать внутриматочное введение терлипессина для уменьшения интраоперационной кровопотери. Также ряд авторов описали локальное уменьшение кровотока при местном применении терлипессина [42].

Заслуживают внимания результаты лабораторных исследований в послеоперационном периоде. Так, после операции получено статистически значимое межгрупповое различие количества эритроцитов, что можно объяснить различной степенью интраоперационной кровопотери в группах. Более существенное снижение количества эритроцитов наблюдалось в группе, где терлипессин не использовали. Отсутствие существенных сдвигов в показателях коагулограммы позволяет утверждать, что терлипессин не оказывает значимого влияния на показатели гемостаза и не приводит к гиперкоагуляции, что представляется важным в отношении возможных тромботических осложнений у пациенток высокого риска.

Одним из осложнений при использовании терлипессина является гипонатриемия. Частота данного осложнения невысока и, по данным разных авторов, не превышает 6%, однако, отсутствие своевременной диагностики и коррекции данного электролитного нарушения может привести к тяжелым неврологическим осложнениям, вплоть до фатальных последствий. Полагают, что гипонатриемия при использовании терлипессина обусловлена увеличением экскреции и уменьшением реабсорбции натрия на фоне повышения диуреза и улучшения системного кровоснабжения [72, 137].

Нами не было обнаружено значительной гипонатриемии после использования терлипессина, что, вероятнее всего связано с отсутствием системных эффектов препарата и подтверждает безопасность его местного назначения. В конце операции концентрация натрия была несколько выше исходного уровня, что можно объяснить интраоперационной инфузионной терапией кристаллоидными растворами, содержащими натрий, однако статистически значимых различий между группами на всех этапах исследования выявлено не было.

Известно, что побочные эффекты терлипрессина являются дозозависимыми, поэтому нами была предпринята попытка сравнения клинической эффективности и безопасности двух доз.

Оценивая объем кровопотери и потребность в гемотранфузиях в исследуемых группах, можно утверждать, что уменьшение дозы на 50% от рекомендуемой производителем имеет сравнимую клиническую эффективность в сочетании с уменьшением риска развития побочных эффектов. Принимая во внимание результаты исследования концентрации лактата, следует отметить отсутствие статистически значимой разницы между группами до и после операции. Тем не менее, его концентрация в группе, где пациенткам вводили лишь 0,2 мг терлипрессина, оказалась ниже. В группе, пациенткам которой терлипрессин не вводили, была зарегистрирована самая высокая частота интраоперационных кровотечений, а концентрация лактата в конце операции наибольшей по сравнению с другими группами. Через сутки показатели лактата во всех группах вернулись к дооперационному уровню. Считается, что повышение лактата указывает на метаболический дисбаланс гипоксического генеза и является предиктором неблагоприятного течения послеоперационного периода [29]. Учитывая, что корреляционная зависимость между гиперлактатемией и введением терлипрессина, как в нашем исследовании, так и в работах других авторов отсутствует, можно предположить, увеличение концентрации лактата в большей степени обусловлено объемом кровопотери [54].

Следует отметить и то, что мы применяли терлипрессин не с лечебной целью на фоне уже развившегося кровотечения, а для профилактики значительной интраоперационной кровопотери у пациенток группы высокого риска. Применение терлипрессина как компонента лечения гиповолемического шока на фоне развившегося кровотечения не является целью данной работы и подлежит дальнейшему исследованию, при этом следует помнить, что терлипрессин не является панацеей и не заменяет мероприятий по коррекции дефицита объема циркулирующей крови при акушерском кровотечении.

Вышеизложенное иллюстрируем следующим клиническим примером:

**Клинический случай.** Пациентка Н. 37 лет, рост 176 см, вес 87 кг. Клинический диагноз: Роды первые, срочные, патологические. 38 недель. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (множественная фибромиома матки больших размеров, нарушение питания в узле (рисунок 17). Отягощенный соматический анамнез (хронический панкреатит, хронический гастрит). Поздний репродуктивный возраст.

Клинико-лабораторные показатели крови: Нв – 116г/л, Нt – 0,34, тромбоциты –  $194 \times 10^9$ /л. Остальные лабораторные показатели в пределах возрастной нормы. Функциональный статус по ASA III.

Консилиумом было принято решение о проведении оперативного родоразрешения. Антибиотикопрофилактика проведена однократно сразу после катетеризации периферической вены (16 G), за 30 мин до начала оперативного вмешательства. В операционной дополнительно обеспечен второй венозный доступ. С профилактической целью введена транексамовая кислота в дозе 1000 мг. Выполнена спинальная анестезия (СА) в положении лежа на левом боку, на уровне L<sub>III</sub> – L<sub>IV</sub> иглой карандашной заточки 25G, 0,5% раствором ропивакаина гидрохлорида. Обеспечивался непрерывный мониторинг гемодинамических показателей монитором NICCOMO®, температуры тела, темпа мочеотделения после катетеризации мочевого пузыря уретральным катетером Фолея.

После достижения удовлетворительного спинального блока выполнена операция кесарева сечения по Пфанненштилю. Родился мальчик весом 2700 г, рост – 50 см, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов. После извлечения ребенка, пациентке на фоне продолжающегося хирургического гемостаза сразу после пересечения пуповины ассистентом хирурга введен терлипрессин в дозе 0,2 мг (2,0 мл в разведении до 10 мл NaCl 0,9%) по 5,0 мл в левый и правый угол толщи мышечной ткани разреза на матке. После извлечения ребенка до отделения последа однократно введен карбетоцин (100 мкг/мл). Удаление последа выполнено после появления признаков сокращения матки. Акушерский контроль

кровотечения осуществлён через 15 мин. после окончания операции. Дополнительных методов хирургического гемостаза не понадобилось.

Макропрепарат (Рисунок 17, 18): 7 миоматозных узлов включая интерстициальные (10x9x6 см, 5x5x5 см, 5x4x4 см, 4 узла размерами 2,5x2x1,5 см).

Пациентка переведена в палату интенсивной терапии для динамического наблюдения. Объем кровопотери составил 345 мл (Рисунок 19).

Клинико-лабораторные показатели в конце операции: Нв – 115 г/л, Нt – 0,33, тромбоциты  $231 \times 10^9$ /литр. Клинико-лабораторные показатели через 24 часа: Нв-109 г/л, Нt-0,32, тромбоциты- $215 \times 10^9$ /литр.

Течение интраоперационного и послеоперационного периода гладкое.

Пациентка выписана на 4 сутки. При выписке: состояние матери и ребенка удовлетворительное, жалоб нет. Клинико-лабораторные и биохимические показатели в пределах референсных значений.

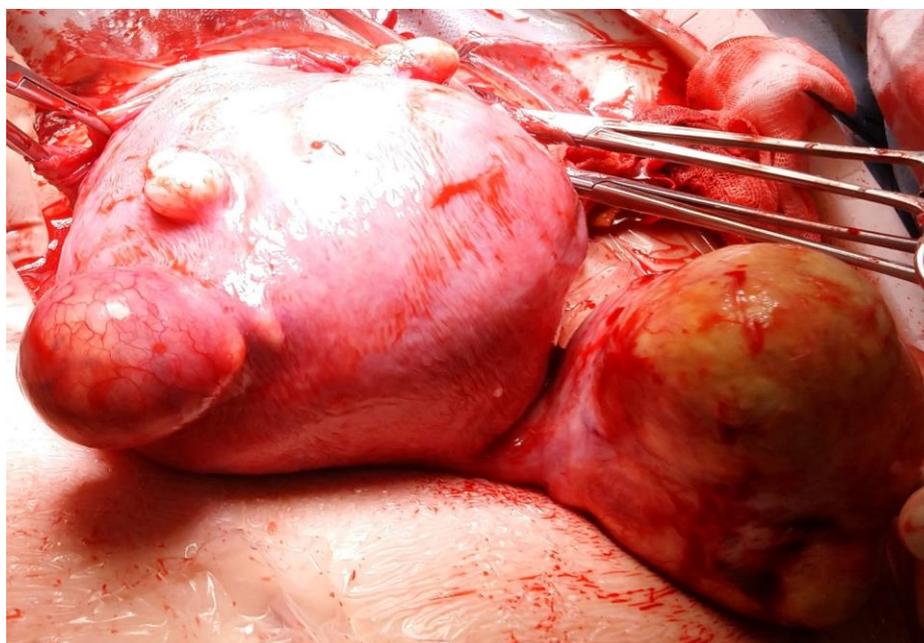


Рисунок 17 – Множественная фибромиома матки



Рисунок 18 – Макропрепарат: 7 миоматозных узлов, включая интерстициальные (10 x 9 x 6 см, 5 x 5 x 5 см, 5 x 4 x 4 см, 4 узла размерами 2,5 x 2 x 1,5 см)



Рисунок 19 – Вес пропитанных кровью салфеток составил 437 г, объем кровопотери 345 мл. Разница - вес сухих салфеток

Результаты данного этапа исследований позволяют утверждать, что эффекты телипрессина при местном применении с профилактической целью являются дозозависимыми, что подтверждается отсутствием статистически значимой разницы в объеме интраоперационной кровопотери при его назначении в дозе 0,2 и 0,4 мг.

Одна из задач исследования заключалась в изучении факторов риска и предикторов послеродовых кровотечений, а также возможности использования терлипрессина с целью их коррекции.

К основным компенсаторным механизмам, направленным на защиту от кровотечения при родоразрешении относят значительные изменения в течении беременности системы гемостаза, такие как увеличение концентрации некоторых факторов свертывания крови (VIII фактор, фактор Виллебранда, фибриноген), а также снижение уровня антикоагулянтов и фибринолиза, что приводит к развитию гиперкоагуляции [61, 62]. Кроме изменений в системе гемостаза происходит перестройка сердечно-сосудистой системы, которая начинается примерно на шестой неделе беременности увеличением объема крови на 45% (1200–1600 мл), достигая максимального объема 4700–5200 мл примерно на 32 неделе. Происходит увеличение маточного кровотока со 100 мл/мин в начале беременности и достигает 700 мл/мин к доношенному сроку, что составляет примерно 10% от общего сердечного выброса. Во время родов кровопотеря контролируется сокращением миометрия, местными децидуальными гемостатическими факторами и факторами системной коагуляции, а дисбаланс этих механизмов может привести к развитию послеродового кровотечения [104, 154].

Во время родов кровопотеря может составлять более 1000 мл крови без клинических признаков шока из-за увеличения объема крови во время беременности. Тахикардия часто является единственным признаком, даже при кровопотере до 25–35% от общего объема крови. Это маскирует степень кровотечения и является одной из причин больших трудностей клинической

оценки акушерского кровотечения [67].

Таким образом, первоначальная оценка пациента должна включать быструю оценку общего состояния и факторов риска. У женщин в послеродовом периоде признаки или симптомы кровопотери, такие как тахикардия и артериальная гипотензия, могут быть замаскированы, поэтому при наличии этих признаков следует опасаться значительной потери объема крови (более 25% от общего объема крови). Непрерывная оценка основных показателей жизнедеятельности и непрерывная оценка общей кровопотери являются важным фактором в обеспечении хорошего результата терапии.

Можно предположить, что аортокавальная компрессия, препятствующая венозному возврату и снижающая СВ, в сочетании с симпатической блокадой на фоне СА, могут вносить вклад в динамические изменения показателей. Нельзя не учитывать и роль кровопотери объемом более 1 литра в процессе оперативного вмешательства. Аортокавальная компрессия также может влиять на исходно низкие показатели СВ и УО, что сопровождается компенсаторными реакциями в виде увеличения ЧСС.

Кровопотеря приводит к снижению ОЦК, УО и СВ. Снижение ОЦК сопровождается уменьшением КДО, УО и тахикардией, что является гемодинамическим механизмом компенсации гиповолемии. Наблюдаемые гиперкатехоламинемия и упомянутая ранее тахикардия, однако, не сопровождаются значительным повышением ССС. Выявленные изменения можно объяснить влиянием СА. Эти механизмы влияния симпатолитизиса при центральных блоках на показатели гемодинамики известны и описаны в литературе [14].

Отмечается статистически значимое повышение СВ и УИ в конце оперативного вмешательства, что, вероятно, обусловлено устранением фактора аортокавальной компрессии после проведения оперативных родов, и подтверждает предположение о роли данного механизма в описываемой динамике изучаемых показателей. С целью устранения синдрома аортокавальной компрессии рекомендуется осуществлять наклон (поворот) стола влево на 15-30°.

Первую публикацию об эффективности местного применения синтетического аналога вазопрессина (ремистипа) с целью уменьшения объема кровопотери при кесаревом сечении представили А. Dimitrov et al., (1999) [146]. Аналогично результатам нашего исследования, значительное уменьшение частоты развития патологической кровопотери при применении аналогов вазопрессина при кесаревом сечении было продемонстрировано в работах других авторов [19, 86].

Классическими маркерами гемодинамической стабильности являются не только ЧСС и АД, но также цвет и температура кожи, диурез [147]. Но мы также учитывали, что эти параметры могут меняться не только из-за объема кровопотери, но из-за других факторов, таких как боль, переохлаждение, прием анальгетиков или  $\beta$ -блокаторов и т.п. [83].

Известно, что ЧСС выше 100–120 ударов в минуту регистрируются, когда пациенты теряют около 750–1500 мл объема крови, в то время как снижение артериального давления наблюдается, когда пациенты теряют от 1500 до 2000 мл объема крови [37]. У исследуемых нами пациенток обеих групп медиана значений ЧСС не достигала этих критических значений.

В нашем исследовании из множества возможных предикторов акушерского кровотечения статистически значимыми оказались только показатели ЧСС и УО, оценённые до оперативного вмешательства, хотя в большинстве работ они используются не как предикторы, а как критерии ранней диагностики послеродового кровотечения, что свидетельствует об их не только диагностической, но и прогностической значимости. В 2013 году Pasagnella R.C. et al., (2013) впервые выполнили систематический обзор у неакушерских пациентов, в котором выявили значительную вариабельность взаимосвязи между кровопотерей и клиническими признаками, в том числе такими как ЧСС и АД, что, по их мнению, существенно затрудняет установление конкретных пороговых значений этих параметров, которые можно было бы использовать в качестве триггеров для принятия клинических решений [36]. Через девять лет эти же

авторы продемонстрировали, что частота сердечных сокращений позволяет на ранних этапах диагностировать послеродовое кровотечение: точка отсечения частоты сердечных сокращений 105 ударов в минуту, измеренная между 21-40 минутами после родов, выявляла кровопотерю  $\geq 1000$  мл с 90% специфичностью [144]. При этом следует отметить, что в отличие от этих авторов, в данном исследовании ШИ не продемонстрировал прогностической значимости.

Известно, что в течение беременности происходят изменения во всех органах и системах. Повышение ЧСС и снижение УО, свидетельствующие о высокой вероятности развития тяжелой кровопотери, по всей видимости, связано с формированием большего количества коллатералей сосудистого русла, требующего усиления работы сердечно-сосудистой системы, особенно у пациенток с осложнениями беременности (миома, многоплодная беременность, два и более рубца на матке, предлежание плаценты). Однако из-за изменений гемодинамики во время беременности диагностика шока может быть отсрочена, а гипотензия является поздним параметром для начала интенсивной терапии. Поэтому в клинической практике важно выявлять ситуации, которые могут привести к критическому состоянию, используя для этого доступные клинико-лабораторные и инструментальные маркеры.

Разработанная прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения более 1000 мл у пациенток, интраоперационно не получающих терлипессин, включающая значения ЧСС, УИ и билирубин, измеренных до операции, разработана исключительно для целевой популяции беременных женщин, угрожаемых по кровотечению с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и/или осложнениями текущей беременности (миома, многоплодная беременность, два и более рубца на матке, предлежание плаценты). В связи с этим данная модель не может быть распространена на общую популяцию всех беременных. Для создания моделей прогноза кровотечения объемом более 1000 мл при других патологических состояниях в акушерстве, необходимы отдельные исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Послеродовые кровотечения при поведении КС у женщин с такими факторами риска как многократно оперированная матка, миома матки, многоплодная беременность, два и более рубца на матке, предлежание плаценты - это проблема, которая не перестает быть актуальной даже для специализированных акушерских стационаров. Не прекращается поиск путей снижения и профилактики кровопотери с использованием как хирургических, инструментальных, так и фармакологических методов. Углубленное исследование фармакологического направления выявило возможность использования - синтетического аналога гормона задней доли гипофиза терлипрессина (N-триглицил-В-лизин-вазопрессин) для профилактики и уменьшения объема кровопотери в акушерской анестезиологии.

В акушерской практике действие терлипрессина с целью уменьшения кровопотери при операциях кесарева сечения изучено недостаточно. Исследования, посвященные изучению безопасности применения препарата, базируются в основном на оценке состояния сердечно-сосудистой системы, исходя из динамики показателей частоты сердечных сокращений, артериального давления и шокового индекса.

Проведенное нами проспективное рандомизированное исследование имело целью улучшение результатов интенсивной терапии у пациенток со стратифицированными факторами риска развития кровотечения при операции кесарева сечения на основе изучения эффективности агонистов V1-вазопрессиновых рецепторов (терлипрессина) и создания протокола профилактики и уменьшения объема кровопотери. Для решения поставленной цели апробировалась методика внутриматочного введения препарата терлипрессин, направленная на снижение его системного воздействия, проводилась оценка эффективности введения малых доз терлипрессина, изучались предикторы акушерских кровотечений, что позволило разработать и

апробировать модифицированный протокол профилактики и уменьшения объема кровопотери при выполнении операции кесарева сечения с применением терлипрессина. Особо следует подчеркнуть то, что применение терлипрессина проводилось не с целью лечения развивающегося кровотечения, а для профилактики большой интраоперационной кровопотери.

Было проведено проспективное рандомизированное исследование 105 женщин, 70 из которых для профилактики кровотечения получали терлипрессин в различных дозировках, а 35 составили контрольную группу. Все, включенные в исследование пациентки оценивались по 76 параметрам, отражающим данные инструментальных и лабораторных методов диагностики, использованы общие и частные принципы научного познания, выполнен системный анализ исследуемой проблемы.

Детально проанализированы характеристики акушерского и гинекологического анамнеза, которые могли быть факторами риска развития кровотечения.

В нашей работе, помимо оценки динамики ЧСС, АД, среднего АД и шокового индекса дополнительно выполнено исследование и проанализирована динамика таких показателей как сердечный выброс, ударный объем, ударный индекс, работа левого желудочка, системное сосудистое сопротивление, а также ЭКГ признаки перегрузки правых отделов сердца (3 параметра) – отклонение электрической оси вправо, увеличение зубца Р во II, III и AVF отведениях, инверсия зубца Т в правых грудных отведениях.

В исследовании было выделено 4 основных этапа:

Этап 1. Изучение влияния агонистов V1-вазопрессиновых рецепторов (терлипрессин) на клиничко-лабораторные и инструментальные параметры при кесаревом сечении у рожениц с высоким риском развития кровотечения. Исследовано 60 пациенток, которым выполнена операция КС в плановом порядке.

Этап 2. Сравнительная оценка эффективности низких доз (0,2мг и 0,4 мг) терлипрессина, вводимых в толщу миометрия для уменьшения объема

интраоперационной кровопотери при кесаревом сечении. Исследовано 105 пациенток, которым выполнено КС по Пфанненштилю.

Этап 3. Изучение влияния терлипрессина на частоту и тяжесть послеродовых кровотечений, идентификация факторов риска массивных акушерских кровотечений, объем около 1 литра и более. В исследование вошли 105 женщин со стратифицированными факторами риска

Этап 4. Создание протокола профилактики и уменьшения объема кровопотери при выполнении операции кесарева сечения у пациенток групп высокого риска с применением терлипрессина.

Статистический анализ полученных данных показал, что использование препарата терлипрессин оказывает благоприятное влияние, приводя к уменьшению объема интраоперационной кровопотери. Предложенный нами метод профилактики позитивно влиял на интраоперационные показатели систолического, диастолического, среднего АД и ЧСС. Продемонстрировано безопасное внутриматочное применение терлипрессина с исключением неблагоприятного системного воздействия препарата. Побочные эффекты, местные и системные осложнения отсутствовали. Известно, что побочные эффекты терлипрессина являются дозозависимыми, поэтому нами была предпринята попытка сравнения клинической эффективности и безопасности двух вводимых доз терлипрессина. Доказано, что уменьшение дозы на 50% от рекомендуемой производителем, имеет сравнимую клиническую эффективность в сочетании с уменьшением риска развития побочных эффектов. Низкая доза терлипрессина 0,2 мг может быть предложена к использованию для профилактики снижения кровопотери при КС. Исследование факторов риска акушерского кровотечения проводилось методом логистической регрессии, в итоге было выявлено три показателя ЧСС, УИ и ШИ статистически значимо ассоциированы с кровопотерей более 1000 мл.

При проведении КС у пациенток групп высокого риска необходимо строго ориентироваться на клинические рекомендации. Полученные данные

свидетельствуют о возможном дополнительном, безопасном пути снижения кровопотери при КС. На данный момент преждевременно говорить о создании универсального прогностического критерия величины кровопотери у пациенток групп риска, однако наша работа является дополнительным компонентом системы прогноза, профилактики и терапии акушерских кровотечений.

При выполнении исследования мы придерживались универсального алгоритма действий, следуя которому были получены основные результаты, изложенные выше. Это позволило разработать и апробировать протокол профилактики и уменьшения объема кровопотери при кесаревом сечении у пациенток групп высокого риска с применением терлипрессина (Рисунок 20).

**ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И УМЕНЬШЕНИЯ ОБЪЕМА КРОВОПОТЕРИ при выполнении операции кесарева сечения у пациенток групп высокого риска с применением терлипрессина**

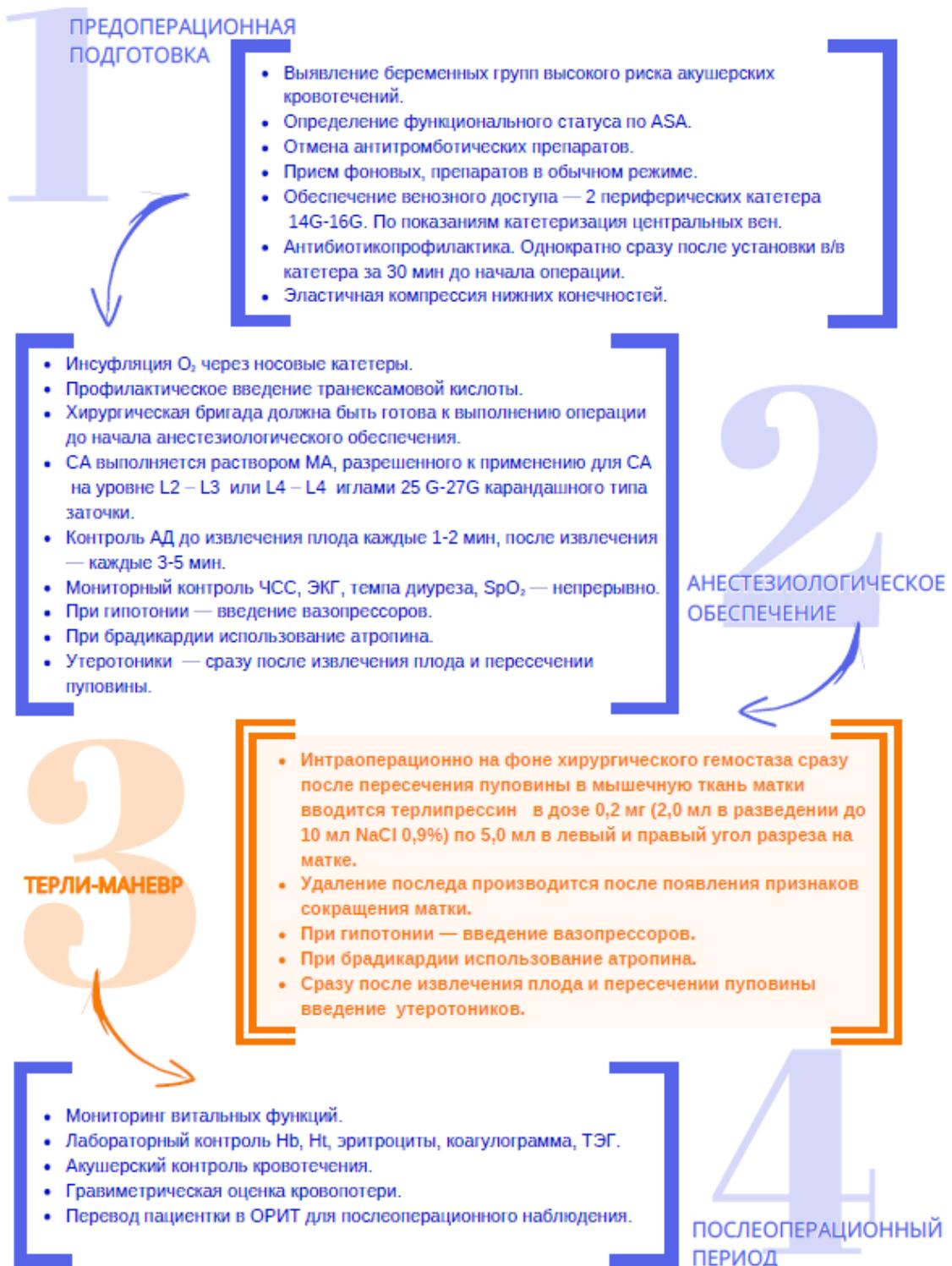


Рисунок 20 – Протокол профилактики кровопотери при КС у женщин высокого риска возникновения кровопотери

## ВЫВОДЫ

1. Использование терлипессина в комплексной интенсивной терапии пациенток с высоким риском акушерского кровотечения позволяет уменьшить в среднем на 50% объем кровопотери и на 6,3% снизить потребность в интраоперационной инфузии.
2. Эффекты терлипессина при местном применении с профилактической целью являются дозозависимыми, что подтверждается отсутствием статистически значимой разницы в объеме интраоперационной кровопотери при его назначении в дозе 0,2 и 0,4 мг.
3. В группе пациенток, получавших 0,2 мг терлипессина, наибольшие значения объема кровопотери диагностировались при миоме матки 670 (400 – 720) мл и предлежании плаценты 535 (350 – 665) мл, а у женщин, получавших 0,4 мг терлипессина – при предлежании плаценты 645 (500 – 1110) мл.
4. Предикторами послеродовых кровотечений объемом более 1000 мл являются частота сердечных сокращений и ударный индекс, оцененные до оперативного родоразрешения. Увеличение ЧСС на 5 ударов более 86 сокращений/минуту ассоциировано с увеличением отношения шансов кровотечения объёмом выше 1000 мл в 2,6 раза. Прирост УИ на 1 мл/м<sup>2</sup> сопровождается снижением ОШ кровотечения на семь процентов.
5. Прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения более 1000 мл у пациенток, интраоперационно не получающих терлипессин, включает значения ЧСС, УИ и билирубина, оцененных до операции. Чувствительность модели составляет 85,7%, специфичность – 90,6%. Полученное значение показателя AUC=0,915 свидетельствует о хорошей прогностической эффективности данной формулы.
6. Разработан и апробирован протокол профилактики и уменьшения объема кровопотери при выполнении операции кесарева сечения у пациенток групп высокого риска с применением терлипессина.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики кровотечений и снижения их объема при кесаревом сечении у пациенток с миомами матки, многоплодной беременностью, предлежанием плаценты, а также наличием двух и более рубцов на матке целесообразно использование терлипрессина в дозе 0,2 – 0,4 мг.
2. Терлипрессин в дозе 0,4 мг (0,2 мг) в разведении 0,9% раствором натрия хлорида до 10 мл следует вводить сразу после пересечения пуповины (до отделения плаценты) в мышечную ткань матки в равных дозах по 0,2 мг (0,1 мг) в углы разреза на матке.
3. Для оценки риска кровотечения объемом более 1000 мл в акушерско-гинекологической практике оправдано использование прогностической формулы, включающей показатели ЧСС, УИ и концентрации билирубина, оцененные за час до операции, что позволяет выявить группу женщин высокого риска, которым показано введение терлипрессина.

$$\text{ОШ} = \exp(-8,87 + 0,19 * \text{ЧСС} - 0,077 * \text{УИ} - 0,49 * \text{Билирубин})$$

$$\text{Вероятность} = \text{ОШ}/(1+\text{ОШ})$$

4. Для улучшения качества оказания помощи беременным женщинам, имеющим факторы риска акушерского кровотечения и нуждающимся в оперативном родоразрешении, необходимо неукоснительное соблюдение всех элементов протокола профилактики и коррекции интраоперационной кровопотери.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшая разработка темы должна быть направлена на поиск комбинированных методов профилактики кровопотери и коррекции нарушений гемостаза при оказании плановой помощи пациенткам с тяжелой акушерской патологией (преэклампсия, вращение плаценты и др.).

Особое внимание следует уделить изучению эффектов фармакологической коррекции кровопотери при гиповолемическом шоке у пациенток акушерско-гинекологического профиля, при выполнении гистерэктомий в стационарах с ограниченными ресурсами и отсутствием возможностей для реинфузии крови, коррекции диллюционных кровотечений.

Указанные исследования, станут научной основой для разработки клинических рекомендаций по оказанию плановой и экстренной помощи в акушерской и гинекологической практике, направленных на предотвращение массивной кровопотери, ассоциированных с неблагоприятным исходом.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АК – акушерские кровотечения

АлТ – аланинаминотрансфераза

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

дАД – диастолическое артериальное давление

КС – кесарево сечение

КСЭА – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия

МНО – международное нормализованное отношение

ССС – системное сосудистое сопротивление

ОА – общая анестезия

ОШ – отношение шансов

ПРК – послеродовое кровотечение

СА – спинальная анестезия

сАД – систолическое артериальное давление

СЗП – свежзамороженная плазма

СИ – сердечный индекс

УИ – ударный индекс

УО – ударный объём

ФВ – фракция выброса

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШИ – шоковый индекс

ЭА – эпидуральная анестезия

ASA (American Association of Anesthesiologists) – Американская Ассоциация Анестезиологов

SpO<sub>2</sub> – сатурация гемоглобина кислородом в пульсирующей кровотоке

МПБ – многоплодная беременность

ДБРМ – два и более рубца на матке

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ изменений в системе гемостаза при дилуции и кровопотере / А.В. Щеголев, В.С. Афончиков, А.Н. Грицай [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 2. – С. 55-59.
2. Анализ структуры материнской смертности. / А.Г. Коноплянников, Л.М. Михалёва, А.С. Оленев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 133-138.
3. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. 7-е изд., доп. и перераб. / под ред. А.В. Куликова, Е.М. Шифмана – М.: Поли Принт Сервис, 2022. – 864 с.
4. Безопасность применения терлипрессина в профилактике послеродовых кровотечений у беременных с гипертензивными расстройствами во время беременности. Многоцентровое всенаправленное когортное исследование. /Распопин Ю.С., Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – №3. – С.46.–54.
5. Возможности использования терлипрессина в акушерско-гинекологической практике: на примере случая неразвивающейся беременности позднего срока, осложненной кровотечением / В.Б. Цхай, П.К. Яметов, Ю.С. Распопин [и др.] // Гинекология. – 2023. - Т. 25, № 1. – С. 116-120.
6. Гепаторенальный синдром: критерии диагностики, подходы к терапии и возможности терлипрессина / Т.С. Поликарпова, Н.В. Мазурчик, П.П. Огурцов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – Т. 18, № 4. – С. 23–31.
7. Гипертензивные состояния: особенности течения беременности и перинатальные исходы / С.В. Кинжалова, Р.А. Макаров, Н.Б. Давыденко [и др.] // Лечение и профилактика. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 40-48.
8. Динамика показателей системы гемостаза у женщин при вынашивании беременности и после родов / А.П. Момот, И.В.

Молчанова, Н.А. Семенова [и др.] // Лабораторная служба. – 2015. – Т. 4, № 2. – Р. 3–11.

9. Ералина, С.Н. Интенсивная терапия в акушерстве / С.Н. Ералина, Е.Л. Исмаилов. – Алматы, 2017. – 264 с.

10. Зиганшин, А.М. Утеротонические препараты в профилактике и лечении акушерского кровотечения / А.М. Зиганшин, И.И. Бекташева, В.А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. – № 1. – С. 77-88.

11. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова – МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России – М., 2017. – 250 с.

12. Кровотечение как причина несостоявшейся и состоявшейся материнской смертности в условиях мегаполиса / А.С. Оленев, Ю.Д. Вученович, В.А. Новикова [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2019. – Т. 3, № 25. – С. 19-19.

13. Крюков, Е.В. Возрастные изменения системы гемостаза / Е.В. Крюков, Т.С. Паневин, Л.В. Попова // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, №1. – С. 9-12.

14. Лебединский К.М. Кровообращение и анестезия. СПб.: Человек – 2015.– 1076 с.

15. Мочалова, М.Н. Современные методы прогнозирования и диагностики послеродового кровотечения / М.Н. Мочалова, А.Г. Сидоркина, В.А. Мудров // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – №4. – С.13-21.

16. Обоснованность применения терлипрессина (реместипа) в терапии кровотечений при хирургическом лечении в онкогинекологии (рака яичников и рака шейки матки) / В.В. Баринов, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди [и др.] // Онкогинекология. – 2014. – № 1. – С. 73–77.

17. Павловская, Ю.М. Фибриноген и фактор XIII при беременности / Ю.М. Павловская, Н.А. Воробьева // Вестник Северного (Арктического) федерального

университета. Серия: Медико-биологические науки. – 2015. – № 1. – С. 68–77.

18. Послеродовое кровотечение. Клинические рекомендации. М., 2022. – 87 с.

19. Применение аналога вазопрессина при кесаревом сечении у женщин с высоким риском кровотечения / Я.А. Парфёнова, Н.В. Артымук, О.Н. Новикова [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2022. – № 1(88). – С. 60-65.

20. Профилактика акушерских кровотечений у пациенток групп высокого риска / Баблюян А.Г., Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю., [и др.] // *Современная лечебная тактика. Проблемы репродукции*. – 2019. – Т. 25. – №5. – С.100–109.

21. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации. – М.: 2021. – 106 с.

22. Роненсон, А.М. Дискуссионные вопросы инфузионной терапии послеродовых кровотечений / А.М. Роненсон, Е.М. Шифман, А.В. Куликов // *Проблемы репродукции*. – 2021. –Т. 27, №5. – С. 136- 141.

23. Сапичева, Ю.Ю. Анализы глазами реаниматолога / Ю.Ю. Сапичева, В.Л. Кассиль – под ред. А.М. Овезова. – 3-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 224 с.

24. Семенов Е.А. Применение баллонной окклюзии аорты при тяжелых ранениях и травмах / автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Семенов Евгений Анатольевич. – СПб., 2018. – 23 с.

25. Современные аспекты терапии маточных кровотечений при предлежании плаценты / О.В. Рязанова, Ю.С. Александрович, Е.М. Шифман [и др.] // *Педиатр*. – 2016. – Т. 7, № 3. – С. 117–127.

26. Соловьёва, И.В. Лактат в оценке тяжести критических состояний / И.В. Соловьёва. – Пущино, 2018. – 33 с.

27. Тенденции материнской смертности 2000-2020 гг.: Оценки ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНФПА, Группы Всемирного банка и Департамента ООН по экономическим и социальным вопросам. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://whodc.mednet.ru/en/main-publications/epidemiologiya-i-statistika/3840.html>.

28. Филиппов, О.С. Материнская смертность в Российской Федерации

в 2019 г / О.С. Филиппов, С.В. Гусева // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 6–2. – Р. 8–26.

29. Чегрина, Л.В. Взаимосвязь повышения послеоперационного уровня тропонина Т и лактата с развитием осложнений у больных, оперированных с применением искусственного кровообращения / Л.В. Чегрина, М.М. Рыбка // Клиническая физиология кровообращения. – 2015. – Т. 1. – С. 42–48.

30. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli Bleed. Часть I / Ю. С. Распопин, Е. М. Шифман, А. А. Белинина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 2–11.

31. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть II / Ю.С. Распопин, Е.М. Шифман, А.А. Белинина А.А. [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 26–32.

32. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть III / Ю. С. Распопин, Е. М. Шифман, А. А. Белинина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. Т. 20, № 6. – Р. 20–28.

33. A double-blind randomized trial on subendometrial injection of vasopressin to control bleeding in postpartum hysterectomy due to abnormally invasive placenta / F. Ghotbizadeh Vhdani, N. Nasiri Khormoji, N. Eftekhar [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2021. – Vol. 153, N 2. – P. 228-233.

34. A Romanian study on the impact of glypressin in laparoscopic myomectomy / D.R. Matasariu, A. Ursache, L. Himiniuc [et al.] // Exp Ther Med. – 2021. – Vol. 22, N 3. – P. 955.

35. A study of clinical characteristics, demographic characteristics, and

fetomaternal outcomes in cases of placenta previa: an experience of a tertiary care center / U. Kumari, A. Naniwal, V. Rani [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, N 12. – P. 32125.

36. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs / R.C. Pacagnella, J.P. Souza, J. Durocher [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. 57594.

37. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change / J.B. Kortbeek, S.A. Al Turki, J. Ali [et al.] // *J Trauma*. – 2008. – Vol. 64, N 6. – P. 1638-1650.

38. Advisory Board daily briefing. States with the highest (and lowest) maternal mortality, mapped [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.advisory.com/daily-briefing/2018/11/09/maternal-mortality>.

39. Alshiakh, S.M. Role of serum lactate as prognostic marker of mortality among emergency department patients with multiple conditions: a systematic review / S.M. Alshiakh // *SAGE Open Med*. – 2023. – N 11. – P. 20503121221136401.

40. Ameh, C. Improving postpartum hemorrhage care: Policy, practice, and research / C. Ameh, F. Althabe // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2022. – Vol. 158, Suppl 1. – P. 4-5.

41. Association between fluid management and dilutional coagulopathy in severe postpartum haemorrhage: a nationwide retrospective cohort study / A. Gillissen, T. van den Akker, C. Caram-Deelder [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – N 18. – P. 398.

42. Bende, M. Topical terlipressin (Glypressin) gel reduces nasal mucosal blood flow but leaves ongoing nose-bleeding unaffected / M. Bende, U. Pipkorn // *Acta Otolaryngol*. – 1990. – Vol. 110, № 1-2. – P. 124-127.

43. Bienstock, J.L. Postpartum hemorrhage / J.L. Bienstock, A.C. Eke, N.A. Hueppchen // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384, N 17. – P. 1635-1645.

44. Bláha, J. Epidemiology and definition of PPH worldwide / J. Bláha, T. Bartošová // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. – 2022. – Vol. 36, N 3-4. – P. 325-339.

45. Blood loss in elective cesarean section: is there a difference related to the type of anesthesia? A randomized prospective study / H. Aksoy, Ü. Aksoy, B. Yücel [et al.] // *J Turk Ger Gynecol Assoc.* – 2015. – Vol. 16, N 3. – P. 158-163.
46. Boyd, C.J. Intravenous fluid administration and the coagulation system / C.J. Boyd, B.M. Brainard, L. Smart // *Front Vet Sci.* – 2021. – Vol. 1, N 8. – P. 662504.
47. Carbetocin vs. oxytocin at elective caesarean delivery: a double-blind, randomised, controlled, non-inferiority trial of low- and high-dose regimens / F. McDonagh, J.C.A. Carvalho, S. Abdulla [et al.] // *Anaesthesia.* – 2022. – Vol. 77, N 8. – P. 892-900.
48. Chiang, C.W. Terlipressin-induced peripheral cyanosis in a patient with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome / C.W. Chiang, Y.J. Lin, Y.B. Huang // *Am. J. Case Rep.* – 2019. – N. 20. – P. 5-9.
49. Collis, R. The role of thromboelastography during the management of postpartum hemorrhage: background, evidence, and practical application / R. Collis, S. Bell // *Semin ThrombHemost.* – 2023. – Vol. 49, N 02. – P. 145-161.
50. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage / *Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 130, N 4. – P. 168-186.
51. Comparison of the effectiveness and safety of carbetocin and oxytocin in preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a meta-analysis / Y.Q. Tan, S.J. Liu, S.Y. Cao [et al.] // *Chin J Evid Based Med.* – 2018. – N 10. – P. 1093–100.
52. Damage control resuscitation in obstetrics / J.A. Carvajal, I. Ramos, J.P. Kusanovic [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2022. – N 35. – P. 785-798.
53. Damage control surgery for the management of major obstetric hemorrhage: experience from the Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia / C.A. Ordóñez, A.J. Nieto, J.A. Carvajal [et al.] // *Panamerican Journal of Trauma, Critical Care and Emergency Surgery.* – 2017. – N 6. – P. 1-7.
54. Damage-control surgery for obstetric hemorrhage / L.D. Pacheco, M.J. Lozada, G.R. Saade [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2018. – N 132. – P. 423-427.
55. Double-blind randomized controlled trial of the routine perioperative use of

terlipressin in adult living donor liver transplantation / M.S. Reddy, I. Kaliamoorthy, A. Rajakumar [et al.] // *Liver Transpl.* – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 1007–1014.

56. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in post-partum haemorrhage / A.S. Ducloy-Bouthors, B. Jude, A. Duhamel [et al.] // *Crit Care.* - 2011. – №15. - p.117.

57. Effect of red blood cell transfusion on inflammation, endothelial cell activation and coagulation in the critically ill / L. van Manen, M.E. van Hezel, M. Boshuizen [et al.] // *VoxSang.* – 2022. – Vol. 117, N 1. – P. 64-70.

58. Effectiveness and safety of carboxytocin versus oxytocin in preventing postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis / H. Sun, L. Xu, Y. Li [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2022. – Vol. 48, N 4. – P. 889-901.

59. Effectiveness and safety of hypotensive resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: a protocol for meta-analysis / H. Wang, M.B. Chen, X.W. Zheng [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, N 48. – P. 18145.

60. Evaluation of risk-assessment tools for severe postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery / T. Kawakita, N. Mokhtari, J.C. Huang [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 134, N 6. – P. 1308- 1316.

61. Evensen, A. Postpartum hemorrhage: prevention and treatment / A. Evensen, J.M. Anderson, P. Fontaine // *Am Fam Physician.* – 2017. – Vol. 95, N 7. – P. 442-449.

62. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. / M.F. Escobar, A.H. Nassar, G. Theron [et al.] // *Int J Gynecol Obstet.* – 2022. – N 157, suppl. 1. – P. 3-50.

63. Fluid resuscitation during persistent postpartum haemorrhage and maternal outcome: a nationwide cohort study / D.D.C.A. Henriquez, K.W.M. Bloemenkamp, R.M. Loeff [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2019. – N 235. – P. 49–56.

64. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2014. – Vol. 2, N 6. – P. 323-333.

65. Guideline No. 431: Postpartum hemorrhage and hemorrhagic shock / D. Robinson, M. Basso, C. Chan [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2022. – Vol. 44, N 12. – P. 1293-1310.

66. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions / R. Soutar, W. McSparran, T. Tomlinson [et al.] // *Br J Haematol.* – 2023. – Vol. 201, N 5. – P. 832-844.
67. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion / S. Hofer, J. Blaha, P.W. Collins [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* 2023. – Vol. 40, N 1. – P. 29-38.
68. Harris, E. US maternal mortality continues to worsen / E. Harris // *JAMA.* – 2023. – Vol. 329, N 15. – P. 1248.
69. Hemorragia postparto: intervenciones y tratamiento del profesional de enfermería para prevenir shock hipovolémico / R.A. Castiblanco-Montañez, C.M. Coronado-Veloza, L.V. Morales-Ballesteros [et al.] // *Revista Cuidarte.* – 2022. – Vol. 13, N 1. – P. 2075.
70. Hemostasis using vasopressin analogs during conization of the uterine cervix and minor vaginal operations / J. Jelínek, I. Huvar, A. Roztocil [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 1997. – Vol. 62, № 3. – P. 142-144.
71. Hoskins, I. Correlation of blood lactate levels as a predictor for blood transfusion in postpartum hemorrhage / I. Hoskins, R. Berg // *Obstetrics and gynecology.* – 2017. – Vol. 129, № 5. – P. 23S.
72. Huang, Y. Hyponatraemia induced by terlipressin: a case report and literature review / Y. Huang, M. Wang, J. Wang // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2015. – Vol. 40, № 6. – P. 626–628.
73. Hughes, C.W. Use of an intra-aortic balloon catheter tamponade for controlling intra-abdominal hemorrhage in man / C.W. Hughes // *Surgery.* – 1954. – Vol. 36, N 1. – P. 65-8.
74. Hyperlactatemia in ICU patients: incidence, causes and associated mortality / M. Ferreruela, J.M. Raurich, I. Ayestarán [et al.] // *J Crit Care.* – 2017. – Vol. 42. – P. 200-205.
75. Impact of uterine balloon tamponade on the use of invasive procedures in severe postpartum hemorrhage / E. Gauchotte, M. De La Torre, E. Perdriolle-Galet [et

al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – Vol. 96, N 7. – P. 877- 882.

76. Incidence and management of postpartum haemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France / C. Dupont, S. Touzet, C. Colin [et al.] // *Int J Obstet Anesth.* – 2009. – N 18. – P. 320-327.

77. Innovations in the prevention and treatment of postpartum hemorrhage: Analysis of a novel medicines development pipeline database / A.R.A. McDougall, M. Goldstein, A. Tuttle [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2022. – Vol. 158, Suppl 1. – P. 31-39.

78. Intra-operative activation of coagulation – a stimulus to thrombosis mediated by vasopressin? / P.J. Grant, G.M. Tate, J.A. Davies [et al.] // *Thromb Haemost.* 1986. – Vol. 55, N 1. – P. 104-107.

79. Intrauterine balloon tamponade for management of severe post-partum haemorrhage in a perinatal network: a prospective cohort study / M. Revert, J. Cottenet, P. Raynal [et al.] // *BJOG.* – 2017. – Vol. 124, N8. – P. 1255-1262.

80. Intrauterine balloon tamponade for severe postpartum hemorrhage / M. Revert, P. Rozenberg, J. Cottenet [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2018. – N 131. – P. 143-149.

81. Jamil, K. In vitro binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V1 and V2 / K. Jamil, S.C. Pappas, K.R. // *J Exp Pharmacol.* – 2017. – N 10. – P. 1-7.

82. Koirala, P. B-Lynch suture management among patients with postpartum hemorrhage in a tertiary care centre: a descriptive cross-sectional study / P. Koirala, A. Ghimire, K.D. Bista // *JNMA J Nepal Med Assoc.* – 2023. – Vol. 61, N 258. – P. 145-149.

83. Kuster, M. Non-invasive hemodynamic monitoring in trauma patients / M. Kuster, A. Exadaktylos, B. Schnüriger // *World J Emerg Surg.* – 2015. – N 10. – P. 11.

84. Leduc, D. No 235-active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage / D. Leduc, V. Senikas, A.B. Lalonde // *J ObstetGynaecol Can.* – 2018. – №40. – P. 841-855.

85. Litvinov, R.I. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis / R.I. Litvinov, J.W. Weisel // *ISBT Sci Ser.* – 2017. – N 12. – P. 176-183.
86. Local injection of vasopressin reduces the blood loss during cesarean section in placenta previa / S. Kato, A. Tanabe, K. Kanki [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2014. – N 40. – P. 1249-1256.
87. Malm, M. Development and stability of a heat-stable formulation of carbetocin for the prevention of postpartum haemorrhage for use in low and middleincome countries / M. Malm, I. Madsen, J. Kjellström // *J Pept Sci.* – 2018. – Vol. 24, N 6. – P. 3082.
88. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH / P. Collins, R. Abdul-Kadir, J. Thachil [et al.] // *J ThrombHaemost.* – 2016. – Vol. 14, N 1. – P. 205-10.
89. Management of high-risk obstetrical patients with morbidly adherent placenta in the age of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta[Электронный ресурс] / R.M. Russo, E. Girda, H. Chen [et al.]. – Режим доступа: <https://www.intechopen.com/chapters/62157>.
90. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022 / S. Kietaibl, A. Ahmed, A. Afshari [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2023. – Vol. 40, N 4. – P. 226-304.
91. Maternal mortality trends in Spain during the 2000-2018 period: the role of maternal origin / S. García-Tizón Larroca, J. Arévalo-Serrano., M. Ruiz Minaya [et al.] // *BMC Public Health.* – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 337.
92. Misoprostol for the prevention of post-partum haemorrhage in Mozambique: an analysis of the interface between human rights, maternal health and development / K. Hobday, A.B. Zwi, C. Homer [et al.] // *BMC Int Health Hum Rights.* – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 9.
93. Misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage during home births in rural Lao PDR: establishing a pilot program for community distribution / J. Durham, A. Phengsavanh, V. Sychareun [et al.] // *Int J Womens Health.* – 2018. – N 10.

– P. 215-227.

94. Morel, O. Impact of uterine balloon tamponade on the use of invasive procedures in severe postpartum hemorrhage / O. Morel // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – Vol. 96, N 7. – P. 877– 882.

95. Muggleton, E. Oxytocin study raises concerns about carbetocin use / E. Muggleton // *AnesthAnalg.* – 2018. – №126. – P. 1423.

96. Non-pneumatic anti-shock garment (NASG), a first-aid device to decrease maternal mortality from obstetric hemorrhage: a cluster randomized trial / S. Miller, E.F. Bergel, A.M. El Ayadi [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, T 10. – P. 76-47 7.

97. Non-pneumatic anti-shock garment for improving maternal survival following severe postpartum haemorrhage: a systematic review / C. Pileggi-Castro, V. Nogueira-Pileggi, Ö. Tunçalp [et al.] // *Reprod Health.* – 2015. – N 12. – P. 28.

98. O'Brien, A. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock / A. O'Brien, L. Clapp, M. Singer // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, N 9313. – P. 1209-10.

99. Open versus endovascular REBOA control of blood loss during cesarean delivery in the placenta accreta spectrum: A single-center retrospective case control study / O. V. Riazanova, V. A. Reva, K. A. Fox [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2021. – Vol. 258. – P. 23-28.

100. Outcome of pregnancies after balloon occlusion of the infrarenal abdominal aorta during caesarean in 230 patients with placenta praevia accrete / Q, Wu, Z. Liu, X. Zhao [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2016. – Vol. 39, N 11. – P. 1573–1579.

101. Peng, Q. Clinical application of stage operation in patients with placenta accreta after previous caesarean section / Q. Peng, W. Zhang, Y. Liu // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, N 22. – P. 10842.

102. Perioperative internal iliac artery balloon occlusion, in the setting of placenta accreta and its variants: the role of the interventional radiologist / D.A. Petrov, B. Karlberg, K. Singh [et al.] // *Current Problems in Diagnostic Radiology.* – 2018. – Vol. 46, N 6. – P. 445 – 451.

103. Peripartum haemorrhage, diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG,

OEGGG and SGGG / D. Schlembach, H. Helmer, W. Henrich [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2018. – N. 78. – P. 382–399.

104. Platelet count and indices as postpartum hemorrhage risk factors: a retrospective cohort study / W.E.M. van Dijk, J.S. Nijdam, S. Haitjema [et al.] // J Thromb Haemost. – 2021. – Vol. 19, N 11. – P. 2873-2883.

105. Point-of-care fibrinogen testing in pregnancy / D. Katz, J. Hamburger, D. Batt [et al.] // Anesth. Analg. – 2019. – Vol. 129, N 3. – P. 86-88.

106. Postpartum haemorrhage related early increase in D-dimers is inhibited by tranexamic acid: haemostasis parameters of a randomized controlled open labelled trial / A.S. Ducloy-Bouthors, A. Duhamel, E. Kipnis [et al.] // Br J Anaesth. – 2016. – Vol. 116, N 5. – P. 641-648.

107. Postpartum hemorrhage care bundles to improve adherence to guidelines: A WHO technical consultation / F. Althabe, M.N.S. Therrien, V. Pingray [et al.] // Obstet. – 2020. – Vol. 148, N 3. – P. 290-299.

108. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis / A. Borovac-Pinheiro, R.C. Pacagnella, J.G. Cecatti [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 219, N 2. – P. 162-168.

109. Postpartum hemorrhage: prevention, diagnosis and non-surgical management / Á.L.L. Alves, A.A. Francisco, G.C. Osanan [et al.] // Rev Bras Ginecol Obstet. – 2020. – Vol. 42, N 11. – P. 776-784.

110. Postpartum infection, pain and experiences with care among women treated for postpartum hemorrhage in three African countries: A cohort study of women managed with and without condom-catheter uterine balloon tamponade / H.A. Anger, J. Durocher, R. Dabash [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, N 2. – P. 0245988.

111. Predictors of failed intrauterine balloon tamponade in the management of severe postpartum hemorrhage / C. Liu, J. Gao, J. Liu [et al.] // Front Med (Lausanne) – 2021. – Vol. 8. – P. 656422.

112. Prevalence and risk factors of severe postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study / C.N. Liu, F.B. Yu, Y.Z. Xu [et al.] // BMC Pregnancy

Childbirth. 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 332.

113. Prevalence, causes, and complications of cesarean delivery in Iran: a systematic review and meta-analysis / M. Rafiei, M. SaeiGhare, M. Akbari [et al.] // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd)*. – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 221–234.

114. Prevention and management of postpartum haemorrhage / E. Mavrides, S. Allard, E. Chandrachar [et al.] // *BJOG*. – 2016. – N 124. – P. 106-149.

115. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines / J.D. Dahlke, H. Mendez-Figueroa, L. Maggio [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2015. – Vol. 213, N 1. – P. 76e1-76e10.

116. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage / J.A. Salati, S.J. Leathersich, M.J. Williams [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2019. – Vol. 4. N 4. – CD001808.

117. Prophylactic perioperative terlipressin therapy for preventing acute kidney injury in living donor liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis / A.V. Kulkarni, K. Kumar, R. Candia [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2022. – Vol. 12, N 2. – P. 417-427.

118. Prophylactic use of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta in women with abnormal placentation: a systematic review, meta-analysis, and case series / C.A. Ordoñez, R. Manzano-Nunez, M.W. Parra [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*. – 2018. – Vol. 84. – P. 809–818.

119. Quality of oxytocin available in low- and middle-income countries: a systematic review of the literature / M.R. Torloni, C. Gomes Freitas, U.H. Kartoglu [et al.] // *BJOG*. – 2016. – Vol. 123, N 13. – P. 2076-2086.

120. Restrictive versus liberal fluid resuscitation strategy, influence on blood loss and hemostatic parameters in mild obstetric hemorrhage: An open-label randomized controlled trial (REFILL study) / P.B.B. Chol, N.M. de Lange, M.D. Woiski [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, N 6. – P. 0253765.

121. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta as an adjunct for hemorrhagic shock due to uterine rupture: a case report / A. Okada, O. Nakamoto, M.

Komori [et al.] // *Clinical Case Reports*. – 2017. – Vol. 5, N 10. – P. 1565–1568.

122. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta deployed by acute care surgeons in patients with morbidly adherent placenta: a feasible solution for two lives in peril / R. Manzano-Nunez, M.F. Escobar-Vidarte, C.P. Orlas [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2018. – N. 13. – P. 44.

123. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta for placenta percreta/previa / M.W. Parra, C.A. Ordoñez, J.P. Herrera-Escobar [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg*, – 2018. – Vol. 84, N 2. – P. 403-406.

124. Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis / N. Owattanapanich, K. Chittawatanarat, T. Benyakorn [et al.] // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. – 2018. – N 26. – P. 107.

125. Samir, G.M. Updates in the perioperative management of postpartum hemorrhage / G.M. Samir // *Ain-Shams J Anesthesiol*. – 2023/ – N 15. – P. 23.

126. Schol, P.B.B. Fluid resuscitation and postpartum haemorrhage. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cris.maastrichtuniversity.nl/en/publications/fluid-resuscitation-and-postpartum-haemorrhage>.

127. Shander, A.M. Tranexamic acid and obstetric hemorrhage: give empirically or selectively? / A.M. Shander, M. Javidroozia, L. Sentilhes // *Int J Obstet Anesth*. – 2021. – N 48. – P. 103206.

128. Shock Index and postpartum hemorrhage in vaginal deliveries: a multicenter retrospective study / T. Ushida, T. Kotani, K. Imai [et al.] // *Shock*. – 2021. – Vol. 55, N 3. – P. 332-337.

129. Shock progression and survival after use of a condom uterine balloon tamponade package in women with uncontrolled postpartum hemorrhage / T.F. Burke, S. Danso-Bamfo, M. Guha [et al.] // *Int J Gynecol Obstet*. – 2017. – Vol. 139, N 1. – P. 34– 38.

130. Silva, C. Indications for increase in caesarean delivery / C.P. Silva, B.M. Hansson, S.Y. Vladic // *Reprod Health*. – 2019. – Vol. 16, N 1. – P. 72.

131. Spencer, S.P.E. Ergometrine for postpartum hemorrhage and associated myocardial ischemia: two case reports and a review of the literature / S.P.E. Spencer, S.A. Lowe // *Clin Case Rep.* – 2019. – Vol. 7, N 12. – P. 2433-2442.
132. Takeda, S. Education and training approaches for reducing maternal deaths in Japan / S. Takeda // *Hypertension Research in Pregnancy.* – 2018. – №6. – P. 15-19.
133. Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: a systematic review and meta-analysis / L. Huang, S. Zhang, W. Chang [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2020. – Vol. 20, N 1. – P. 58.
134. Terlipressin has stood the test of time: Clinical overview in 2020 and future perspectives / A.V. Kulkarni, J.P. Arab, M. Premkumar [et al.] // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40, N 12. – P. 2888-2905.
135. Terlipressin increases systemic and lowers pulmonary arterial pressure in experimental acute pulmonary embolism / J. Schultz, A. Andersen, M.D. Lyhne [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48, N 4.–P. 308-315.
136. Terlipressin-induced severe left and right ventricular dysfunction in patient presented with upper gastrointestinal bleeding: Case report and literature review / A.N. Elzouki, A. El-Menyar, E. Ahmed [et al.] // *Am J Emerg Med.* – 2010. – Vol. 28, N 540 – P. 1–6.
137. Terlipressin induced severe hyponatremia / M. Šíma, M. Pokorný, F. Pad'our [et al.] // *Prague Med Rep.* – 2016. – Vol. 117, № 1. – P. 68–72.
138. Terlipressin-Induced Skin Necrosis While Managing Hepatorenal Syndrome: A Rare Case Report From North India / S. Sudan, S. Chaudhary, L.D. Bethineedi [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, N 3. – P. 36980.
139. Terlipressin related acute myocardial infarction: A case report and literature review / M.Y. Lee, C.S. Chu, K.T. Lee [et al.] // *Kaohsiung J Med Sci.* – 2004. – N 20. – P. 604-608.
140. The clinical effect of hemostatic resuscitation in traumatic hemorrhage – a before-after study / R.L.J. Zwinkels, H. Endeman, S.E. Hoeks [et al.] // *J Crit Care.* – 2020. – N 56. – P. 288–293.

141. The effect of carbetocin dose on transmural dispersion of myocardial repolarization in healthy parturients scheduled for elective cesarean delivery under spinal anesthesia: a prospective, randomized clinical trial / N. Clunies-Ross, T.M. Roston, J. Taylor [et al.] // *AnesthAnalg.* – 2021. – Vol. 132, N 2, – P. 485-492.

142. The effect of initiating intravenous oxytocin infusion before uterine incision on the blood loss during elective cesarean section: a randomized clinical trial / A.A. Abdelaleem, A.M. Abbas, A.L. Thabet [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – Vol. 32, N 22. – P. 3723-3728.

143. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition / R. Rossaint, A. Afshari, B. Bouillon [et al.] // *Crit Care.* – 2023. – Vol. 27, N 1. – P. 80.

144. The golden hour for postpartum hemorrhage: results from a prospective cohort study / R.C. Pacagnella, A. Borovac-Pinheiro, C. Silveira [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2022. – Vol. 156, N 3. – P. 450-458.

145. The impact of early outcome events on the effect of tranexamic acid in post-partum haemorrhage: an exploratory subgroup analysis of the WOMAN trial / A. Brenner, H. Shakur-Still, R. Chaudhri [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – 18, N 1. – P. 215.

146. The use of the vasoconstrictor hemostatic Remestyp in surgical obstetrics / A. Dimitrov, A. Nikolov, K. Krüsteva [et al.] // *AkushGinekol (Sofia).* – 1999. – Vol. 38, № 3. – P. 58–60.

147. The value of traditional vital signs, shock index, and age-based markers in predicting trauma mortality / S.R. Bruijns, H.R. Guly, O. Bouamra [et al.] // *J Trauma Acute Care Surg.* – 2013. – Vol. 74, N 6. – P. 1432-1437.

148. Tranexamic acid administered during cesarean delivery in high-risk patients: maternal pharmacokinetics, pharmacodynamics, and coagulation status / S.M. Seifert, M.I. Lumbreras-Marquez, S.M. Goobie [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. – S0002-9378. – P. 00441-0.

149. Tranexamic acid for post-partum haemorrhage: what, who and when / A.

Brenner, K. Ker, H. Shakur-Still [et al.] // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2019. – N 61. – P. 66-74.

150. Tranexamic acid for the prevention and treatment of bleeding in surgery, trauma and bleeding disorders: a narrative review / A. Ockerman, T. Vanassche, M. Garip [et al.] // *Thrombosis J.* – 2021. – Vol. 19, N 1. – P. 54.

151. Tranexamic acid for the prevention of blood loss after cesarean delivery / L. Sentilhes, M.V. Sénat, M. Le Lous [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – N 384. – P. 1623–1634.

152. Tranexamic acid suppresses the release of mitochondrial DNA, protects the endothelial monolayer and enhances oxidative phosphorylation / I. Prudovsky, D. Carter, D. Kacer [et al.] // *J Cell Physiol.* – 2019. – N 234. – P. 19121–19129.

153. Transfusion management of obstetric hemorrhage / K.L. O'Brien, S.A. Shainker, E.L. Lockhart // *Transfus. Med. Rev.* – 2018. – Vol. 32, № 4. –P. 249–255.

154. Troiano, N.H. Physiologic and hemodynamic changes during pregnancy / N.H. Troiano // *AACN Adv Crit Care.* – 2018. – Vol. 29, N 3. – P. 273-283.

155. Upadya, M. Oxytocics / M. Upadya, M. Nayak // *Update in Anaesthesia.* – 2019. – N 34. – P. 78-80.

156. Uterine necrosis following application of combined uterine compression suture with intrauterine balloon tamponade / W. Lodhi, M. Golara, V. Karangaokar [et al.] // *J Obstet Gynaecol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 30-31.

157. Uterotonic agents for first-line treatment of postpartum haemorrhage: a network meta-analysis / W.R. Parry Smith, A. Papadopoulou, E. Thomas [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 11, N 1. – CD012754.

158. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis / I.D. Gallos, A. Papadopoulou, R. Man [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – №12 (12). – CD011689.

159. Vasopressin and its analogues: from natural hormones to multitasking peptides / M. Glavaš, A. Gitlin-Domagalska, D. Dębowski [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol 23, N 6. – P. 3068.

160. Vermeulen, T. The role of fibrinogen in postpartum hemorrhage / T. Vermeulen, M. Van de Velde // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. – 2022. – Vol. 36, N 3-4. – P. 399-410.

161. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75411/9789241548502\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75411/9789241548502_eng.pdf).

162. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / WOMAN Trial Collaborators // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, N 10084. – P. 2105–2116.

163. Zarocostas, J. Global maternal mortality rates stagnating / J. Zarocostas // *Lancet*. – 2023. – Vol. 401, N 10377. – P. 632.

164. Zewdu, D. Incidence and predictors of severe postpartum hemorrhage after cesarean delivery in South Central Ethiopia: a retrospective cohort study / D. Zewdu, T. Tantu // *Sci Rep*. – 2023. – Vol. 13, N 1. – P. 3635.

165. Zhu, B. Discussion on the timing of balloon occlusion of the abdominal aorta during a caesarean section in patients with pernicious placenta previa omplicated with placenta accrete / B. Zhu, K. Yang, L. Cai // *BioMed Research International*. – 2017. – N. 2017. – P. 8604849.