

*На правах рукописи*



**РОСТОВЦЕВ АНДРЕЙ ВИКТОРОВИЧ**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ  
ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

**Автореферат**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2023

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Александрович Юрий Станиславович**

**Официальные оппоненты:**

**Щеголев Алексей Валерианович** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры (клиники) военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова.

**Кинжалова Светлана Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научное отделение интенсивной терапии и реанимации, руководитель

**Ведущее учреждение** – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «18» марта 2024 г. в 12:00 на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Учёный секретарь Диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов К.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

По данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре материнской смертности акушерские кровотечения занимают первое место, составляя 15,8–23,1% от всех ее причин (Ералина С.Н., Исмаилов Е.Л., 2017; Collis R., 2023).

Аналогичные результаты получены в недавних исследованиях зарубежных авторов, что указывает на сохраняющуюся значимость и актуальность этой проблемы (WOMAN Trial Collaborators, 2017; Castiblanco-Montañez R.A. et al., 2022; García-Tizón Larroca S. et al., 2022).

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается уменьшение числа летальных исходов вследствие акушерских кровотечений, тем не менее, они являются причиной смерти в 25% случаев (Оленев А.С. и др., 2019; Коноплянников А.Г. и др., 2020).

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. (Куликов А.В., Шифман Е.М., 2022; García-Tizón Larroca S. et al., 2022).

Однако акушерские кровотечения часто встречаются у женщин, не имеющих вышеперечисленных факторов риска (Рязанова А.В. и др., 2016; Каприн А.Д. и др., 2017; O'Brien K.L. et al., 2018).

В последние годы в связи с ростом частоты кесарева сечения (КС) неуклонно возрастает количество женщин с патологией плацентации, которая может осложняться вращением плаценты (Silva C. et al., 2019).

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 (Kumari U. et al., 2022).

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 (Hofer S. et al., 2023).

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 (Escobar M.F. et al., 2022).

Введение утеротоников снижает риск ПРК после вагинальных родов на 60%. С профилактической целью рекомендуется их рутинное применение в третьем периоде родов всем пациенткам (Parry Smith W.R. et al.; Escobar M.F. et al., 2022; Samir, G.M., 2023).

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 (Zewdu, D., 2023).

Одним из способов фармакологического уменьшения объёма кровопотери является использование терлипессина – синтетического полипептида, аналога гормона задней доли гипофиза вазопрессина, агониста V1-вазопрессиновых рецепторов. Вазопрессин – это гормон, структурно сходный с окситоцином. Фармакологическое действие терлипессина реализуется как сумма фармакологических эффектов его активных метаболитов.

### **Степень разработанности темы исследования**

Местное введение терлипессина (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 (Kato S. et al., 2014; McDougall A.R.A. et al., 2022).

Действие препарата реализуются 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 терлипессина, описанная ранее рядом авторов, с целью снижения риска возможного отрицательного системного влияния препарата (Ghotbizadeh Vhdani F. et al., 2021; Matasariu D.R. et al., 2021).

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-вазопрессинового рецептора (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 объема 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 терлипрессина 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 объема 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 профилактики кровотечения при кесаревом сечении у пациенток группы риска. Выявлено, что увеличение ЧСС и снижение УИ сопряжено с увеличением вероятности послеродового кровотечения. Продемонстрировано, что негативные эффекты факторов риска послеродовых кровотечений (осложненная и многоплодная беременность, экстракорпоральное оплодотворение, тазовое предлежание), могут быть устранены введением терлипрессина.

Предложена прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения более 1000 мл у пациенток, интраоперационно не получающих терлипрессин, 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 терлипрессин, 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 терлипрессина.

### **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 терлипрессина 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 терлипрессина 0,2 мг может быть использована для профилактики и уменьшения объёма 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 терлипрессина для профилактики и уменьшения объёма 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 объёмом 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 родильниц 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование выполнено на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, одобрено Этическим комитетом при ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России (протокол от 11.11.2021 г. №04/10).

В исследование включено 140 женщин, находившихся на лечении в Перинатальном центре БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница



№1», которые были разделены на две группы: основную (n = 105) и контрольную (n = 35).

Критерии включения: возраст женщины 20-46 лет, срок гестации 35-41 неделя.

Пациенткам основной группы интраоперационно, сразу после пересечения пуповины внутриматочно вводили терлипессин. Всем проводили утеротоническую терапию, сразу после извлечения ребенка внутривенно вводили карбетоцин в дозе 100 мкг/мл.

### Методы исследования

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>.

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.

*Статистические методы исследования.* Сравнения распределений и медиан, а также проверку статистической значимости различий между группами проводили с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса, Вилкоксона и Фридмана. Статистическая значимость различия частот тестировалась методом  $\chi^2$ . Оценка силы и статистической значимости между предполагаемыми факторами риска и откликом бинарного типа проводилась с помощью однофакторного и многофакторного анализов. Прогностические модели разрабатывались с помощью метода логистической регрессии. Прогностическую значимость оценивали с помощью ROC-анализа. Уровень статистической значимости был принят равным 0,05. Все вычисления проводились средствами статистического пакета Statistica версии 12.0, а также с использованием специализированных библиотек в программной среде R. Для разработки прогностических моделей были написаны специальные скрипты на языке R в одноименной программной среде.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Влияние агонистов V1-вазопрессиновых рецепторов (терлипрессин) на клинико-лабораторные и инструментальные показатели при кесаревом сечении у родильниц с высоким риском развития кровотечения*

Исследовано 60 пациенток, которым выполнена операция КС в плановом порядке. В 1-ю группу (контрольная) включено 30 пациенток, оперированных без применения препарата «Терлипрессин», 2-ю группу составили 30 женщин, которым интраоперационно сразу после пересечения пуповины внутриматочно вводили терлипрессин в дозе 0,4 мг.

Интраоперационные показатели САД, ДАД, среднего АД и ЧСС были стабильными, статистически значимой разницы между группами на всех этапах исследования не было. При сравнении распределений и медиан ни один из показателей кислотно-щелочного и электролитного баланса не достиг статистически значимого различия между группами. 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 большим объемом кровопотери, однако отмеченное увеличение концентрации лактата не было критическим.

Следует отметить исходную статистически значимую разницу между группами в количестве эритроцитов (3,7 [3,4 – 3,9] в контрольной группе против 3,9 [3,8 – 4,3] в основной ( $p=0,007$ )). Однако в послеоперационном периоде эти показатели отличались между группами незначимо. Уровень креатинина статистически значимо не отличался до КС и через 24 часа после операции. Относительно низкие показатели обусловлены беременностью и соответствуют норме.

Статистически значимая разница между группами была выявлена в показателях свертываемости крови. Обращает на себя внимание то, что в группе терлипрессина количество тромбоцитов исходно было меньше (181 [148 – 203] vs 235 [184 – 276],  $p=0,004$ ). Тем не менее, объем кровопотери преобладал в группе контроля, без использования терлипрессина.

Кровопотеря в I группе (контрольная) составила 870 [730 – 1200] мл, что статистически значимо на 36,8% превосходит кровопотерю в группе терлипрессина – 550 [420 – 600] мл ( $p < 0,001$ ). Использование системы для аутогемотрансфузии Cell Saver5+ потребовалось в обеих группах, в то время как гемотрансфузия проводилась только в группе контроля.

Была выявлена статистически значимая разница в потребовавшемся 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 гемодилюционного фактора на гемостаз.

*Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики  
интраоперационной кровопотери*

Исследовано 105 женщин, 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 вводился).

Показатели среднего АД и ЧСС во время операции были стабильными, различия между группами не имели статистической значимости. Различия между пациентками, получающими терлипрессин в дозе 0,2 мг, дозу терлипрессина 0,4 мг и контрольной группой, были статистически значимы только для сердечного выброса после введения терлипрессина (Рисунок 1).

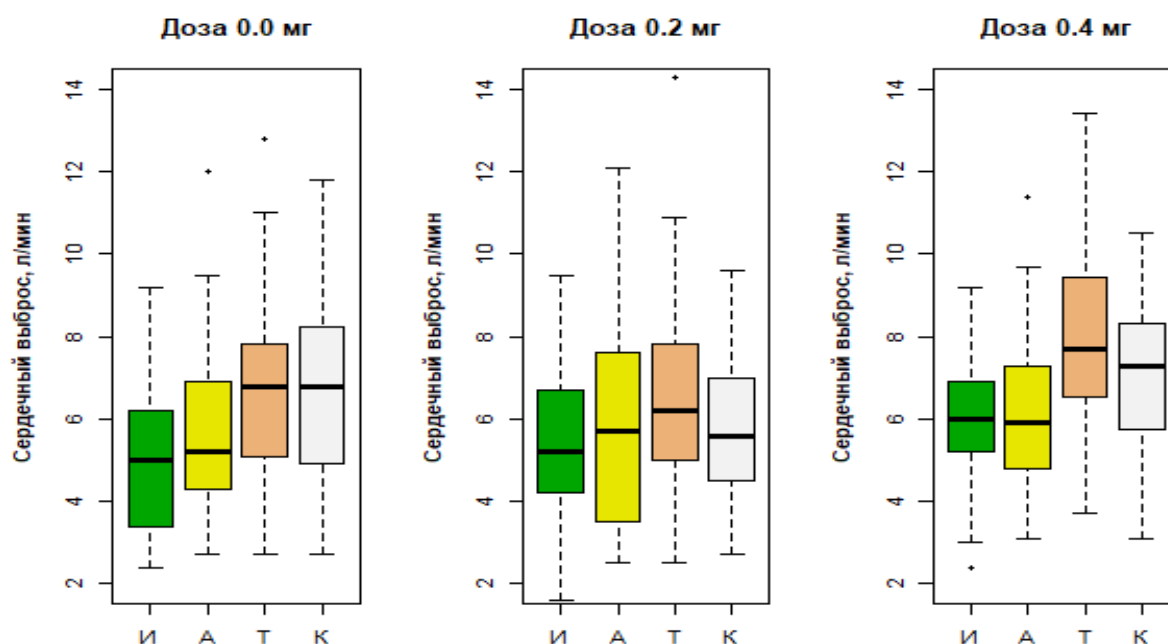


Рисунок 1 – Сравнение распределений, медиан и интерквартильного интервала сердечного выброса между этапами операции в исследуемых группах

Обращает на себя внимание и то, что в группе пациенток, которым вводили 0,2 мг терлипрессина гемотрансфузии не проводились, в то время как в группе женщин, получавших 0,4 мг терлипрессина и контрольной группе они были необходимы в 2,9% и 14,3% случаев соответственно. Концентрация лактата 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 бóльшим объемом кровопотери в этой группе. Гипонатриемии ни в одной из групп пациенток, где использовали терлипрессин, выявлено не было. Объем кровопотери в зависимости от патологии и дозы терлипрессина представлен в Таблице 1.

Таблица 1 – Объем кровопотери (мл) в зависимости от патологии и дозы терлипрессина

Заболевание	Доза терлипрессина			Р
	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
р (между заболеваниями)	0,018	1,000	0,247	–

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

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.

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.

В группе пациенток, получавших 0,2 мг терлипрессина, наибольшие значения объема кровопотери встречались при миоме матки 670 (400 – 720) мл и предлежании плаценты 535 (350 – 665) мл. Самый низкий объем кровопотери 460 (340 – 520) мл, наблюдался при наличии двух и более рубцов на матке.

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

#### *Факторы риска и предикторы послеродовых кровотечений и возможности использования терлипрессина с целью их коррекции*

С целью изучения влияния терлипрессина на частоту и тяжесть периперационных акушерских кровотечений, идентификации факторов риска акушерских кровотечений, объемом около 1 литра и более исследовано 105 беременных, которые были рандомизированы на 2 группы: в I группу (группа Т) вошли 70 женщин, которым вводили 0,4 мг терлипрессина и 35 пациенток, которым его не вводили (группа К).

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.

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 пациенток прослеживается аналогичная тенденция, статистически значимые различия между группами отсутствуют.

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 ( $p < 0,05$ )).

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. 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 ( $p < 0,001$ ).

С помощью однофакторного анализа установлено, что только ЧСС, УИ и ШИ статистически значимо ассоциированы с кровопотерей более 1000 мл. Увеличение ЧСС на единицу измерения 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 ( $p = 0,017$ ). 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 (Таблица 2).

ЧСС, равная 86 ударам в минуту и более, обладает максимально высокой специфичностью (85,7%) и чувствительностью (70%). Увеличение ЧСС на 5 ударов в минуту более 86 сокращений/минуту ассоциировано с увеличением ОШ кровотечения объемом более 1000 мл в 2,6 раза.

Таким образом, сочетание осложнённой и/или многоплодной беременности, тазового предлежания плода, предлежания плаценты, миомы матки, ЧСС 86 ударов в минуту и более являются предиктором массивного послеродового

кровотечения (чувствительность 70%; специфичность 85,7%).

Таблица 2 – Пороговые значения целевой специфичности исходного ЧСС в прогнозировании массивных кровотечений около 1 литра 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

С целью исключения малоинформативных показателей проведён заключительный этап анализа, который установил, что статистически значимыми факторами риска кровотечения объёмом более 1000 мл являются только ЧСС и УИ до операции (Таблица 3). Прогностическая формула для оценки риска 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.

Таблица 3 – Коэффициенты прогностической формулы для оценки риска кровопотери  $\geq 1000$  мл.

Показатели	Коэффициент (CO)	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

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

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

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%. Полученное значение показателя AUC (Рисунок 2) свидетельствует о хорошей прогностической эффективности данной формулы.

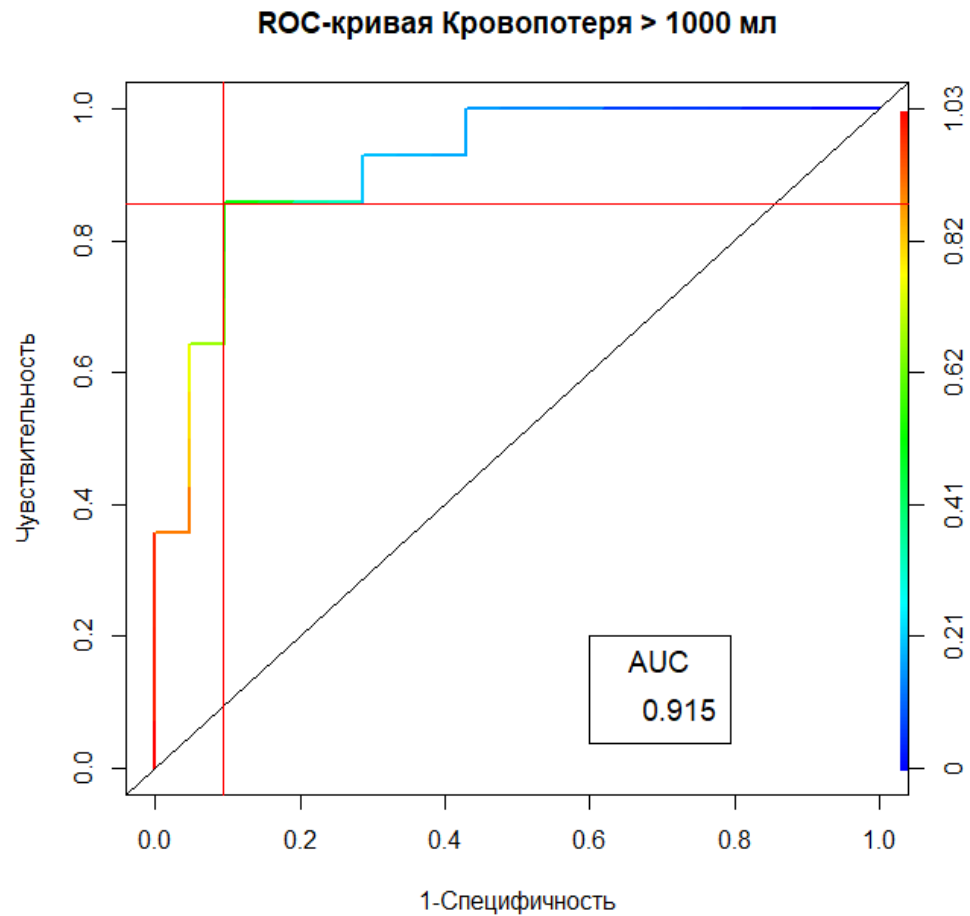


Рисунок 2 – ROC-кривая прогностической формулы оценки риска кровопотери более 1000 мл при выбранном пороге классификации 0,513

На основании результатов исследования был разработан и оценён протокол профилактики и уменьшения объёма кровопотери при выполнении операции кесарева сечения у пациенток групп высокого риска с применением терлипессина (Рисунок 3).

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

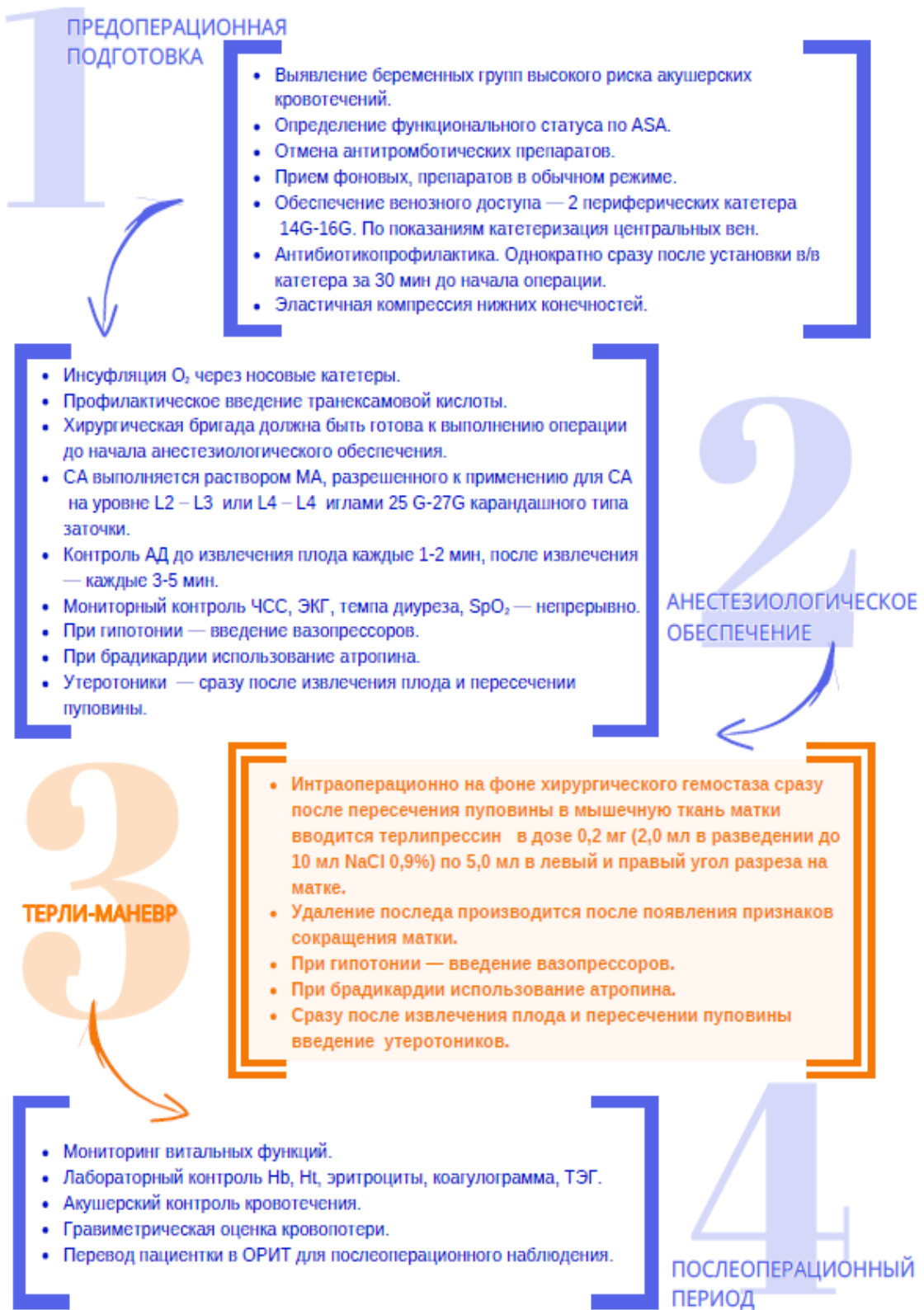


Рисунок 3 – Протокол профилактики кровопотери при КС у женщин высокого риска возникновения кровопотери



## ВЫВОДЫ

1. Использование терлипрессина 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 терлипрессина 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 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.
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 объемом 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 терлипрессин, 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 терлипрессина.

## 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 РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Александрович, Ю.С. Применение терлипрессина с целью уменьшения кровопотери при кесаревом сечении / Ю.С. Александрович, **А.В. Ростовцев**, Е.С. Кононова, О.В. Рязанова, Т.И. Акименко // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2018. – Т.15, №6. – С. 20-27. (ВАК)
2. Александрович, Ю.С. Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве / Ю.С. Александрович, **А.В. Ростовцев**, Е.С. Кононова, К.В. Пшенисцов, Т.И. Акименко // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2020. – Т. 17, № 4. –С. 78-84. (ВАК)
3. Распопин, Ю.С. 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, **А.В. Ростовцев**, Н.В. Артымук, А.С. Оленев, Ю.С. Александрович, И.В. Молчанова, О.Н. Новикова // **Вопросы**

гинекологии, акушерства и перинатологии.– 2021. – Т. 20, №1. – С. 11-21. (Scopus)

4. Распопин, Ю.С. 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.В. Ростовцев**, Н.В. Артымук, А.С. Оленев, В.Б. Цхай, Ю.С. Александрович, И.В. Молчанова, О.Н. Новикова, Н.Ю. Пылаева // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. – Т. 20, №2.– С. 26-33. (Scopus)

5. Распопин, Ю.С. 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, **А.В. Ростовцев**, Н.В. Артымук, А.С. Оленев, В.Б. Цхай, Ю.С. Александрович, И.В. Молчанова, О.Н. Новикова, Н.Ю. Пылаева // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. – Т. 20, №6. – С. 20-29. (Scopus)

6. Александрович, Ю.С. Утеротоническая терапия при гипотоническом послеродовом кровотечении / Ю.С. Александрович, **А.В. Ростовцев**, О.В. Рязанова, Т.И. Акименко, К.В. Пшениснов // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2022. – Т. 19, №6.– С. 97-105. (ВАК, Scopus)

7. Патент на изобретение RU 2 709 819 С1 «Способ уменьшения кровопотери при оперативном родоразрешении у родильниц высоких групп риска». Автор(ы): **Ростовцев Андрей Викторович** (RU), Кононова Елена Сергеевна (RU) Заявка: 2018127998, 31.07.2018. Дата регистрации: 23.12.2019 г.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АК – акушерские кровотечения

АлТ – аланинаминотрансфераза

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

дАД – диастолическое артериальное давление

ДБРМ – два и более рубца на матке

КС – кесарево сечение

КСЭА – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия

МНО – международное нормализованное отношение

ССС – системное сосудистое сопротивление

МПБ – многоплодная беременность

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 пульсирующем кровотоке