На правах рукописи

БАБЛОЯН АРАМАИС ГАГИКОВИЧ

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

14.01.01 - акушерство и гинекология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава РФ).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Цахилова Светлана Григорьевна**

Официальные оппоненты:

Баев Олег Радомирович – доктор медицинских наук, профессор (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации), первое родильное отделение, заведующий отделением

Озолиня Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации), кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущее учреждение:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно - исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится « 23 » июня 2021 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а) и на сайте http://dissov.msmsu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор **АКУЛЕНКО Лариса Вениаминовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия прослеживается достаточно четкая тенденция к значительному расширению показаний к кесареву сечению (КС), при этом увеличение частоты выполнения этого вмешательства позволило значительно снизить уровень перинатальных потерь [Мехедко В.В., 2014; Радзинский В.Е. и др., 2015; Takmaz T. etal., 2020]. Частота выполнения КС в Российской Федерации составляет 25-26%, в перинатальных центрах величина этого показателя составляет от 50 до 60% [Гришкин И.В. и др., 2019]. Тенденция к увеличению этого показателя обусловлена меняющимися показаниями к операции, среди которых в последнее десятилетие приоритетными являются абсолютные показания в интересах плода. Однако, по данным ряда исследователей, дальнейший рост частоты выполнения КС существенно не влияет на перинатальные показатели, но увеличивает материнскую заболеваемость и смертность [Лебедева Н.В., Морозова Ю.В., 2016; Серова О.Ф.и др., 2018,Carrillo-GauginS., Torres-GomezL.G., 2016]. Высокой остается частота операционных осложнений после КС, в связи с этим актуальной является необходимость совершенствования методов их профилактики. С этой целью достаточно давно применяется утеротонический препарат окситоцин [Гусева Е.М. 2014; Иванников С.Е. и др., 2014;Сарбасова А.Е. и др.2016;Синчихин С.П. и др., 2017;ElfayomyA.K., 2015; ColeN.M. etal., 2016,]. Но из-за короткого периода полураспада этого препарата (10–15 мин) его введение требуется производить как в течение выполнения операции, так и в раннем послеоперационном периоде, поскольку именно в этот период наблюдается высокая частота послеродовых кровотечений (ПРК) [Остроменский В.В., Борисов А.В. 2017; Субханкулова А.Ф.Фаткуллин И.Ф., 2016; Шифман Е.М. и др., 2018; Михельсон Э.Ю. и др., 2020;Armbruster D. etal., 2018].

Относительно недавно к применению в клинической практике было предложено лекарственное средство (ЛС) карбетоцин – синтетический аналог человеческого окситоцина со структурными модификациями, способствующие удлинению периода его полураспада в организме, что в свою очередь способствует увеличению длительности фармакологического эффекта препарата в 4–10 раз, обладает более пролонгированным действием[Стрижаков А.Н. и др., 2015;SchrammeA.R. etal., 2008]. Карбетоцин—утеротонический препарат длительного действия, который рекомендуют вводить однократно внутривенно [DykensE.M. etal., 2018; JagielskaI. etal., 2015]. После

внутривенного введения карбетоцина развивается тетанические сокращение матки в течение 2 минут с последующими ритмическими сокращениями в течение 2 часов. При внутримышечном введение карбетоцина отмечается тетанические сокращение матки в течение от 5 до 15 минут, с последующими ритмическими сокращениями в течение 2 ч [MuggletonE., 2018].

Степень разработанности темы исследования

На современном этапе особое внимание уделяется акушерским кровотечениям. Послеродовые кровотечения являются одними из ведущих факторов в структуре материнской смертности в мире: 25 % в мире, в Российской Федерации -16%. В течение последних 10 лет не отмечается тенденции к снижению этого показателя. Основной причиной являются гипо- и атонические кровотечения. Своевременная профилактика послеродовых кровотечений дает нам возможность значительно снизить материнскую смертность. В ряде сообщений авторы отмечают, что для профилактики кровотечения после выполнения КС препарат используется в дозе 100 мкг внутривенно [Шакурова Е.Ю. и др., 2016;Su L.L. etal., 2012, BrzozowskaM. etal., 2015]. Полагают, что карбетоцин следует применять у родильниц при абдоминальном родоразрешении, при наличии хотя бы одного или нескольких факторов риска послеродовых кровотечений [Беломестнов С.Р. и др., 2015; Дьяконов С.А., Бриль Ю.А., 2019;Reyes O.A., Gonzalez G.M., 2011;Jin X.H. etal., 2019; Maged A.M. etal.,2020].

В настоящее время не разработаны четкие показания к использованию карбетоцина у беременных с высоким риском развития кровотечений, отсутствуют данные доказательных исследований по оценке эффективности и безопасности применения этого ЛС у рассматриваемой группы пациенток. [Белоцерковцева Л.Д. и др., 2014; 2015; Эльгафор Э.Ш., 2015; Ибрахим Х.А. и др., 2017; MannaertsD. Et al., 2018,Maged A.M. et al., 2020;] Не охарактеризовано влияние препарата на гематологические и биохимические показатели женщин с высоким риском ПРК, не оценено влияние применения данного подхода на потребность в дополнительном применении утеротоников в послеоперационном периоде, не изучена частота развития побочных эффектов у данного контингента пациенток при использовании карбетоцина.

Цель исследования

Оптимизация методов профилактики и лечения послеродовых кровотечений при абдоминальном родоразрешении утеротоническими препаратами (карбетоцин, окситоцин) у пациенток с высоким акушерским и перинатальным риском.

Задачи исследования

1) Провести ретроспективный анализ частоты акушерских кровотечений после кесарева сечения.
2) Изучить факторы риска послеродовых кровотечений при абдоминальном родразрешении (кесарево сечение) на основании данных клинико-лабораторного обследования.
3) Оценить показатели системы гемостаза и биохимического статуса у беременных до выполнения кесарева сечения и в послеоперационном периоде.
4) Исследовать эффективность и безопасность применения карбетоцина для профилактики и лечения послеоперационных кровотечений.

Научная новизна исследования

Впервые проведен анализ клинической эффективности применения карбетоцина с целью профилактики послеоперационных кровотечений у беременных при абдоминальном родоразрешении с высоким риском развития этих осложнений. Получены новые данные о частоте побочных явлений при применения препарата у пациенток, которым выполняется кесарево сечение. Выявлены факторы риска развития кровотечений при абдоминальном родоразрешении, охарактеризован коагулопатический потенциал крови, гематологический и биохимический статус беременных с высоким риском развития кровотечений до выполнения кесарева сечения и в раннем послеоперационном периоде.

Теоретическая и практическая значимость исследования

По результатам исследования охарактеризована эффективность применения карбетоцина в профилактике кровотечений при абдоминальном родоразрешении по сравнению со стандартными алгоритмами. Полученные данные позволяют снизить частоту кровотечений у беременных с высоким риском их развития при выполнении кесарева сечения. Уточнены показания и противопоказания к применению карбетоцина при акушерских кровотечениях. Определена тактики проведения профилактики послеродовых кровотечений у беременных при абдоминальном родоразрешении. Внедрение предложенного метода профилактики в клиническую

практику способствует улучшению перинатальных исходов у беременных с высоким риском развития кровотечений.

Положения, выносимые на защиту

1) Массивные акушерские кровотечения после кесарева сечения возникают вследствие гемокоагуляционных нарушений из-за срыва компенсаторных механизмов в системе гемостаза, осложненного течения беременности (ПЭ, ПОНРП, предлежания плаценты, многоводия, крупный плод, гипотонии матки)
2) Применение карбетоцина для профилактики акушерских кровотечений у пациенток группы высокого риска сопровождается более благоприятным течением послеоперационного периода, нормализацией гемодинамических показателей, системы гемостаза, отсутствием нарушений метаболических функций печени, уменьшением частоты побочных явлений.
3) Однократное введение карбетоцина для профилактики кровотечений после кесарева сечения позволяет достичь длительного выраженного утеротонического эффекта, что способствует уменьшению частоты и объема кровопотери, использование дополнительных методов остановки кровотечения, выполнения радикальных операций по сравнению с применением окситоцина.

Личный вклад автора

Состоит в непосредственном участии во всех этапах выполнения диссертационного исследования: проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, показана степень разработанности темы, сформулирована цель диссертации, сформирован подход к решению поставленных задач. Автором лично проведено обследование и ведение 79 беременных в рамках проспективного наблюдения, а также 42 беременных в рамках ретроспективного исследования. Самостоятельно произведен анализ полученных результатов и их статистическая обработка, на основании чего автором сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01- «акушерство и гинекология».

Апробация результатов

Материалы диссертации доложены на XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2019), XIII Международном

конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019), XXV конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2019), XLII итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, 2020).Предварительное слушание диссертации состоялось на научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета ФГБОУ ВО«МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России 30 июня 2020 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демихова ДЗМ», а также в программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре и повышения квалификации врачей кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 5 работ – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 18 рисунками. Список литературы содержит 218 источников, из них 71 отечественных и 147 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии стоматологического факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова в период с сентября 2017 - 2020 гг. Проанализированы данные 121 пациентки - 42 беременных ретроспективно и 79 женщин в рамках проспективного исследования.

При сборе материала исследования использовались следующие критерии включения: возраст беременных женщин от 18 до 40 лет; наличие одного или нескольких показаний к проведению родоразрешения путем операции кесарева

сечения (предлежание плаценты; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; рубец на матке; угрожающий или начавшийся разрыв матки; крупный плод; многоводие; многоплодие); письменное добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование являлись: возраст моложе 18 лет; отсутствие факторов высокого риска развития послеродового кровотечения после оперативного родоразрешения путем КС из числа изложенных выше; наличие одного или нескольких противопоказаний для применения окситоцина или карбетоцина (анамнестические данные о реакциях гиперчувствительности к вышеперечисленным препаратам или любым сопутствующим компонентам препаратов; наличие тяжелой почечной недостаточности; выраженное нарушение функции печени; эпилепсия; тяжелая экстрагенитальная патология); отказ от рекомендованного оперативного родоразрешения путем операции КС или других процедур; отказ от участия в настоящем исследовании.

Критериями исключения для пациенток всех групп исследования являлись: хромосомные аномалии у плода, врожденные пороки развития у плода, антенатальная гибель плода.

Использован трехэтапный дизайн исследования, представленный на рисунке 1. Первая часть работы спланирована как проспективное рандомизированное исследование с активным контролем и дополнительным ретроспективным контролем, направленное на оценку целесообразности проведения профилактики послеродовых кровотечений у беременных в когорте высокого риска их развития и сравнение эффективности и безопасности предложенного алгоритма профилактики и лечения акушерских кровотечений после операции КС по сравнению со стандартным подходом. Вторая часть работы посвящена определению факторов риска развития послеродовых кровотечений при выполнении операции КС.

На первом этапе работы сопоставлены результаты ведения обследованных беременных 3 групп:

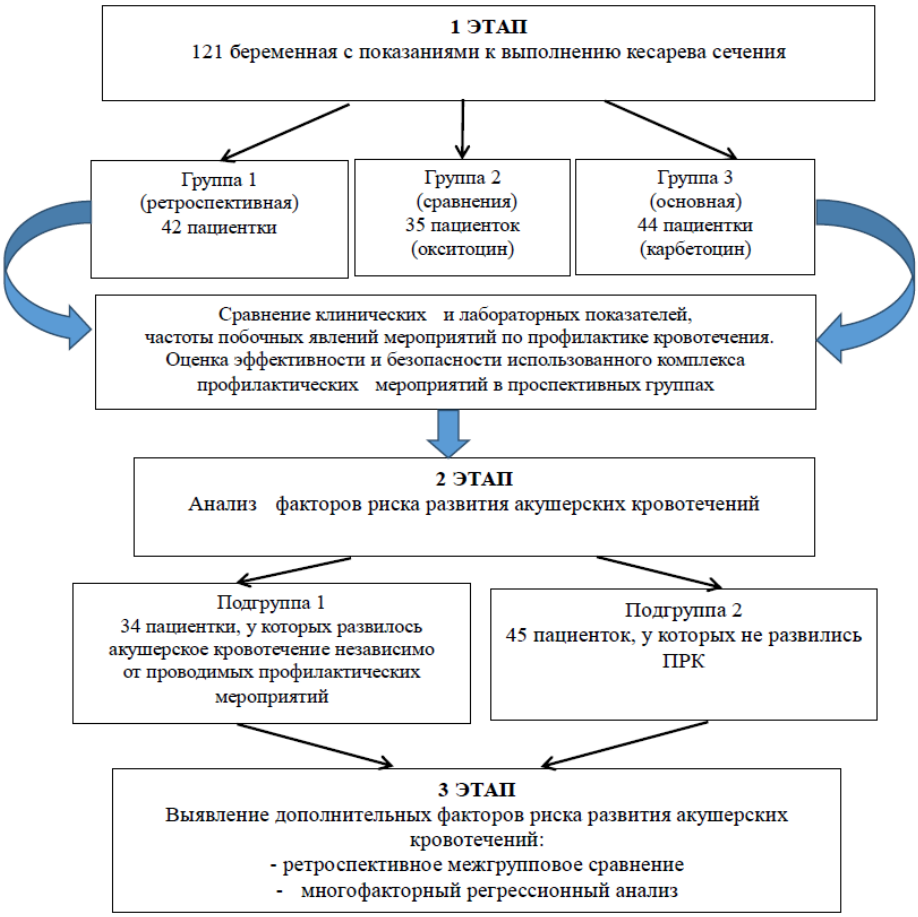

Рисунок 1. Дизайн исследования

Группу 1 (ретроспективную - данные получены на основании изучения архивной документации) составили 42 пациентки. С помощью ретроспективного анализа выявлена группа пациенток высокого риска по развитию послеродовых кровотечений после оперативного родоразрешения путем КС. Этим пациентам проводилось лечение послеродовых кровотечений. В рамках проспективного исследования 79 женщин были рандомизированы в 2 группы:

В группу 2 (сравнения) были включены 35 пациенток высокого риска развития акушерского кровотечения с показаниями к проведению КС, в ходе ведения которых применялся стандартный протокол профилактики и лечения акушерских кровотечений с использованием окситоцина;

В группу 3 (основную) были включены 44 пациентки с высоким риском развития акушерского кровотечения с показаниями к проведению КС, в ходе ведения которых была использована предложенная намитактика проведения профилактики послеродовых кровотечений с использованием карбетоцина.

Пациентки всех трех групп были сопоставимы по клиническим характеристикам. Была выполнена сравнительная оценка эффективности и безопасности использованного комплекса мероприятий в рамках различных подходов.

Задачей второго этапа исследования был анализ факторов риска развития акушерских кровотечений в когорте беременных, направляемых на оперативное родоразрешение в соответствии с показаниями для выполнения операции КС. Для ее решения в проспективной когорте участниц исследования на момент окончания наблюдения были выделены две подгруппы:

1) подгруппа 1 (ПРК) - 34 пациентки, у которых развилось акушерское кровотечение независимо от проводимых профилактических мероприятий;
2) подгруппа 2 (без ПРК) - 45 пациенток, у которых не развилось кровотечение в исходе операции КС.

На третьем этапе работы проводили поиск дополнительных факторов риска развития акушерских кровотечений путем ретроспективного межгруппового сравнения по ряду анамнестических, клинических и лабораторных показателей с последующей проверкой значимости выявленных ассоциаций в ходе многофакторного регрессионного анализа. Средний возраст пациенток основной группы и группы сравнения существенно не различался и составил 29,5±8,6 года и 30,3±5,9 года, соответственно, в ретроспективной группе - 33,3±7,2 года. Все беременные, включенные в настоящую работу, во время беременности прошли полное клинико-лабораторное обследование, выполнялась оценка периоперационного риска в соответствии с протоколом ведения родов. В послеродовом периоде проводился мониторинг состояния пациенток, при необходимости – терапия осложнений родов, а также оценка эффективности и безопасности проводимой терапии. Проводили наружное акушерское исследование с применением приемов Леопольда- Левитского для определения положения, предлежания и позиции плода, а также определение уровня стояния головки плода над входом в малый таз, определение предполагаемой массы плода, изучение наружных размеров таза. Всем пациенткам выполняли лабораторные исследования: общие анализ крови с применением автоматического гемоанализатора и определением концентрации гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, тромбоцитов; биохимическое исследование крови с применением автоматического биохимического анализатора крови с для определения уровня гликемии, общего белка, печеночных ферментов,

билирубина, сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации и электролитов, оценка системы гемостаза с применением автоматического коагулометра и определением протромбина по Квику, АЧТВ, тромбинового времени, фибриногена, а также времени кровотечения по Duke; исследование крови методом иммуноферментного анализа на инфекции ВИЧ, гепатиты В и С, а также на инфекцию T. pallidum. Выполняли клинический анализ мочи с применением автоматического анализатора.

Основными методами инструментальной диагностики в настоящем исследовании были ультразвуковое исследование с применением методики ультразвуковой допплерографии и кардиотокография плода (аппарат экспертного класса General Electric Voluson E8, США). Кардиотокография проводилась с применением акушерского фетального монитора Dixion Overtone 6900 (Россия) с целью анализа функционального состояния плода на основании оценки его сердечной деятельности в покое и на фоне спонтанных шевелений. Сравнительный анализ эффективности стандартной и предложенной тактики проведения профилактики и лечения послеродовых кровотечений после КС проводили на основании показателей частоты развития послеродовых кровотечений в проспективных группах исследования, а также их распределения по тяжести. Родоразрешение посредством операции кесарева сечения и стандартная профилактика послеродовых кровотечений проводились в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями (протоколом) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (Москва, 2014 г.).

Протокол профилактики послеродового кровотечения после кесарева сечения у всех пациенток включал следующие мероприятия:

1) применение утеротоников;
2) введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/мл у женщин с исходными нарушениями гемостаза;
3) проведение аутоплазмотрансфузии;
4) выполнение интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов с применением системы «CellSaver® 5+».

Стандартный протокол в качестве профилактической утеротонической терапии непосредственно после извлечения плода, направленной на минимизацию

кровопотери, предусматривал медленное внутривенное введение со скоростью 40 капель в минуту 500-1000 мл раствора, содержащего 10-20ЕД окситоцина на физиологическом растворе. При развитии кровотечения оказание помощи пациенткам осуществляли в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения № 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями на 21 февраля 2020 г.). В рамках данного приказа при развитии послеродового кровотечения необходимо увеличивать дозы препаратов до терапевтических (максимальная допустимая доза окситоцина составляла 60 ЕД).

В предложенном и апробированном нами протоколе было предусмотрено применение вместо окситоцина препарата карбетоцина, повышающего тонус и сократительную активность миометрия. Фармакологические свойства карбетоцина позволяют ограничить общую дозу вводимого препарата однократным внутривенным введением 1 мл раствора, содержащего 100 мкг действующего вещества, что приблизительно эквивалентно 50 ЕД окситоцина.

В условиях неэффективности медикаментозных мер на втором этапе проводили управляемую баллонную тампонаду матки или накладывали компрессионные швы, продолжая при этом инфузионно-трансфузионную терапию.

При неэффективности данных манипуляций на третьем этапе по показаниям проводили перевязку или эмболизацию маточных артерий или гистерэктомию.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10 и MicrosoftExcel 2016. Непрерывные количественные показатели (возраст, масса тела, количественные показатели акушерского анамнеза и лабораторные параметры) были представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Для дискретных показателей (возрастная группа, анамнестические данные, развитие кровотечений и нежелательных явлений) было определено абсолютное количество субъектов с определенным признаком и рассчитана частота встречаемости признака в процентах от числа субъектов в соответствующей группе. С учетом непараметрического распределения ряда показателей (проверка на нормальность распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка) и значительных межгрупповых различий по величине дисперсии для межгрупповых сравнений применяли непараметрические

статистические методы. Так, анализ межгрупповых различий по количественным параметрам проводился с применением непараметрического рангового критерия Манна-Уитни. Межгрупповые различия по частотным показателям выполняли с использованием критерия хи-квадрат или же точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 10 в ячейках таблицы 2×2).

Дополнительное определение факторов риска развития послеродовых кровотечений после кесарева сечения во второй обсервационной части исследования проводилось в два этапа. Сначала были выделены подгруппы по признаку развившегося или неразвившегося кровотечения, между которыми были проанализированы все различия по показателям – потенциальным факторам риска. На следующем этапе параметры, для которых были обнаружены различия, были включены в многофакторную регрессионную модель для оценки силы влияния на изучаемый исход (развитие послеродового кровотечения). Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,1 при оценке нормальности распределения с применением критерия Шапиро-Уилка и 0,05 при использовании остальных методов статистической обработки данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные пациентки были сопоставимы по клинико-анамнестической характеристике. Показанием к проведению КС были следующие: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, рубец на матке, ПЭ, предлежание плаценты, крупный плод, многоводие, многоплодие. Статистически значимых различий по частоте различных показаний к выполнению КС отмечено не было.

Оценка частоты послеродовых кровотечений в группах исследования показала, что в группе 1 частота развития кровотечений была максимальной - 64,3 %. Значение этого показателя в группе 2 было ниже - 54,3%, однако статистически значимых отличий по сравнению с группой 1 отмечено не было ($p>0,05$). В то же время в группе 3, где был использован карбетоцин, значение данного показателя составило 31,8% и было статистически значимо ниже ($p<0,05$) соответствующих уровней в первой и второй группах. Оценка объема ПРК показала, что в группе 3 - у пациенток, которым вводился карбетоцин, объем кровотечений был ниже по сравнению с группами 1 и 2 (таблица 1). При этом в группах 1 и 2 было соответственно 2 (4,8%) и 1 случай (2,9%) кровотечений объемом более 2000 мл, в то время как в группе 3 такого объема кровопотери отмечено не было.

Таблица 1

Объем кровопотери в группах беременных в зависимости от использованного метода профилактики кровотечений (n=121)

Характеристика кровотечения	Группа 1 (ретроспек-тивная) n=42		Группа 2 (сравнения) n=35		Группа 3 (основная) n=44	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Не было	15	35,7	16	45,7	30	68,2*#
500-999 мл	11	26,2	8	22,9	7	15,9
1000-1499 мл	8	19,0	5	14,3	4	9,1
1500-1999 мл	6	14,3	5	14,3	3	6,8
2000 и более мл	2	4,8	1	2,9	-	-
Всего кровотечений	27	64,3	19	54,3	14	31,8*#

* - статистически значимые различия ($p<0,05$) относительно показателя группы 1 (критерий χ^2)

- статистически значимые различия ($p<0,05$) относительно показателя группы 2 (критерий χ^2)

Кровопотери объемом 1500-2100 мл диагностированы у 6 (14,3%) и 5 (14,3 %) пациенток 1 и 2 групп, тогда как в группе 3 были отмечены только в 3 случаях (6,8%). Объем кровопотери от 1000 до 1500 мл был зафиксирован в 8 случаях (19,0%) в группе 1, у 5 пациенток (14,3%) группы 2, а также у 4 пациенток (9,1%) третьей группы. Кровопотери объемом до 1000 мл также несколько реже наблюдались в группе 3 - у 7 пациенток (15,9%), в то время как в группах 1 и 2 значения этого показателя составили соответственно 11 (26,2%) и 8 (22,9%) случаев. При этом, несмотря на то, что статистически значимых межгрупповых различий по частоте кровотечений различного объема отмечено не было, относительное количество пациенток, у которых не развились кровотечения после КС, в группе 3 составило 68,2% (30 пациенток) и было статистически значимо выше ($p<0,05$), чем в группах 1 и 2, где значения этого показателя составили соответственно 15 (35,7%) и 16 (45,7%) случаев.

Анализ гемодинамических показателей клинического анализа крови перед оперативным родоразрешением показал, что у обследованных беременных не

наблюдалось клинически значимых отклонений от референсных значений, а также значимых межгрупповых различий. Оценка изменений уровня гемоглобина показала, что после операции среднее значение этого показателя в группе 3 составило 112,8±15,6 г/л и было статистически значимо выше ($p<0,05$), превышая на 70,0% и 38,7 % соответствующие уровни показателя в группах 1 и 2, которые составили соответственно 66,4±10,5 и 81,3±9,7 г/л Через 1 сутки после КС величина этого показателя несколько увеличилась во всех группах, однако выявленные соотношения сохранились, уровень гемоглобина у пациенток третьей группы был достоверно больше ($p<0,05$), чем в первой и второй группах соответственно на 58,3% и 32,4 %. Анализ динамики гематокрита свидетельствовал о закономерном снижении этого параметра после операции, его величина в группе 3 составила 37,0±4,2 % и было статистически значимо выше ($p<0,05$), чем в группах 1 и 2, которые составили соответственно 22,5±3,1 и 25,2±2,8 %. Величина данного показателя в группе 3 превышала уровни в первой и второй группах соответственно на 64,4% и 46,8 %. Спустя 24 ч после операции величина этого показателя возросла во всех группах пациенток, при этом установленные соотношения сохранились, значение гематокрита у пациенток группы 3 было существенно выше, чем в группах 1 и 2 - на 59,4% и 47,0 % соответственно.

Оценка количества эритроцитов показала, что после КС значение этого показателя в группе 3 составило $3,58±0,46*10^{12}$/л было статистически значимо выше ($p<0,05$), превышая на 58,4% и 47,3 % соответствующие уровни показателя в группах 1 и 2, которые составили соответственно 2,26±0,31 и $2,43±0,62 *10^{12}$/л.

Спустя 24 ч после КС количество эритроцитов несколько повысилось у большинства пациенток, при этом выявленные соотношения сохранились, у пациенток третьей группы значение показателя было статистически значимо выше ($p<0,05$), чем в группах 1 и 2, соответственно на 49,8% и 45,3 %. Сравнение биохимических параметров перед оперативным родоразрешением показало, что у пациенток, включенных в исследование, не наблюдалось клинически значимых отклонений от референтных значений, также не было отмечено статистически значимых межгрупповых различий биохимических параметров. Оценка показателей биохимического анализа крови непосредственно после оперативного родоразрешения, показала, что уровни общего белка и железа в периферической крови обследуемых женщин были статистически значимо выше ($p<0,05$) соответствующих значений в

в группе 3. В остальном выраженных межгрупповых различий по этим параметрами отмечено не было. Сравнение частоты пациенток, у которых не развилось ПРК после выполнения КС, было выше в группе, где для профилактики кровотечения был использован карбетоцин - 30 родильниц (68,2 %). Значение этого показателя было достоверно выше ($p<0,05$) соответствующих уровней в группах 1 и 2, где их значения составили соответственно 35,7% (15 пациенток) и 45,7% (16 пациенток). В качестве важнейшего критерия эффективности мероприятий по профилактике кровотечений в группах пациенток, включенных в исследование, рассматривали наряду с собственно фактом кровотечения также частоту перевода пациенток на выполнение ‹‹радикальных» операций (гистерэктомия без удаления придатков). Сравнительный анализ показал, что в группе 1 (ретроспектвной) было переведено на «радикальную операцию» 17 пациенток (40,5%). В группе 2, в которой для профилактики кровотечения применяли окситоцин, были переведены на радикальную операцию 10 пациенток (28,6%), в то время, как в группе 3, у пациенток, которым вводили карбетоцин, значение этого показателя было статистически значимо ниже ($p<0,05$), чем в группах 1 и 2: на радикальную операцию было переведено только 4 пациентки (9,1%) (рисунок 2).

Другим критерием эффективности мероприятий по профилактике кровотечений в группах пациенток, включенных в исследование, является, по нашему мнению, такой показатель, как частота проведения процедур гравитационной хирургии крови (CellSaver), гемотрансфузии, в группах пациенток в зависимости от использованного метода профилактики послеродовых кровотечений.

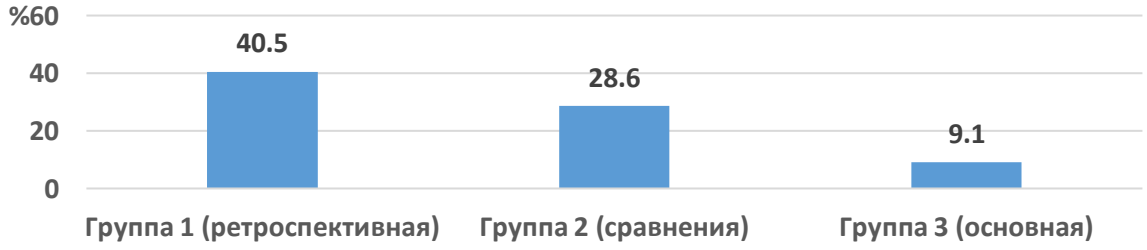

Рисунок 2. Частота перевода пациенток на радикальную операцию в группах в зависимости от использованного метода профилактики кровотечений.

Примечание: * - статистически значимые различия ($p<0,05$) относительно показателя группы 1 (критерий χ^2); # - статистически значимые различия ($p<0,05$) относительно показателя группы 2 (критерий χ^2)

Как видно из таблицы 2, группе пациенток, которым использовался для профилактики окситоцин, эта процедура проводилась в 9 случаях (25,7%), тогда как в группе, где применялся карбетоцин, только у 1 пациентки (2,3%) были использованы методы гравитационной хирургии крови (2,3%), то есть статистически значимо реже ($p<0,05$). При этом 5 пациенткам (17,5%) группы 2 была произведена аутогемотрансфузия при помощи системы CellSaver, в 4 случаях (11,4%) выполнялось переливание компонентов крови. В то же время в группе 3 аутогемотрансфузия была осуществлена только в одном случае (2,3%), переливание компонентов крови не производилось.

Таблица 2

Частота проведения процедур гравитационной хирургии крови в группах пациенток в зависимости от использованного метода профилактики послеродовых кровотечений (n=79)

Характеристика кровотечения	Группа 2 (сравнения) n=35		Группа 3 (основная) n=44	
	абс.	%	абс.	%
Все виды гемотрансфузии	9	25,7	1	2,3*
Гравитационная хирургия крови, (аутогемотрансфузия)	5	17,5	1	2,3*
Переливание компонентов крови	4	11,4	-	-

Примечание:

*статистически значимые различия ($p<0,05$) относительно показателя в группе 2 (критерий χ^2)

Оценка частоты развития побочных явлений на фоне активной профилактики послеродовых кровотечений в проспективных группах показала, что в группе сравнения чаще, чем в основной группе, наблюдались тошнота, повышение артериального давления,головная боль,приливы (гиперемия лица).При этом значимых различий по частоте отдельных нежелательных явлений отмечено не было. Однако их общая частота составила в группе 2 (сравнения) 54,3% (19 случаев) и была статистически значимо ($p<0,05$) выше соответствующего показателя в группе 3 (основной) - 29,6% (13 случаев). Анализ факторов риска кровотечений. На следующем этапе исследования было выполнено сравнение показателей 79 пациенток проспективных групп. Средняя масса тела пациенток разных подгрупп достоверно не

различалась. Сравнение распределения пациенток по частоте сопутствующих соматических заболеваний показало, что в подгруппе 1 несколько чаще выявлялись нарушения толерантности к глюкозе и ожирение, однако статистически значимых отличий по этим показателям отмечено не было. Следует отметить, что в подгруппе 1 было 6 пациенток (17,6%) с наследственной коагулопатией, тогда как в подгруппе 2 таких пациенток не было. Не было отмечено статистически значимых отличий при сравнении частоты наличия сопутствующих заболеваний, по показателям возраста менархе и начала половой жизни, а также по характеристике менструального цикла. Анализ характеристик паритета пациенток в зависимости от развития послеродовых кровотечений показал, что в подгруппе 1 все пациентки были повторнобеременные, в том числе 24 (70,6%) первородящих и 10 (29,4%) - повторнородящих. В то же время в подгруппе 2 количество первобеременных составило 9 (20,0%), повторнобеременных первородящих - 23 (51,1%), значения показателей были статистически значимо больше ($p<0,05$), чем в подгруппе 1. При этом частота повторнородящих женщин в этих подгруппах не различалась. Сравнение частоты патологии беременности в анамнезе и развитие послеродовых кровотечений показало, что у пациенток подгруппы 2, у которых не были диагностированы кровотечения, достоверно реже ($p<0,05$), чем у пациенток подгруппы 1 с развившимися послеродовыми кровотечениями, наблюдались такие осложнения, как угроза прерывания беременности, спонтанный аборт, преэклампсия, гестационный сахарный диабет и кровотечение в анамнезе. Кроме того, у пациенток подгруппы 1 в анамнезе были такие осложнения, как внематочная и неразвивающаяся беременность, в подгруппе 2 таких осложнений в анамнезе отмечено не было. Анализ распределения беременных по показаниям к проведению кесарева сечения показал, что аномалии родовой деятельности достоверно чаще ($p<0,05$) отмечалась у пациенток подгруппы 2, чем в подгруппе 1, соответственно у 11 (24,4%) и у 2 женщин (5,9%) (таблица 3).

Предлежание плаценты и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, напротив, чаще выявлялись у пациенток подгруппы 1, чем в подгруппе 2, при этом статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было. Частота таких показаний к выполнению КС, как преэклампсия и несостоятельность рубца на матке существенно не различалась в зависимости от ПРК.

Таблица 3

Распределение пациенток по показаниям к выполнению кесарева сечения в зависимости от развития послеродовых кровотечений.

Осложнения родов	Подгруппа 1 n=34		Подгруппа 2 n=45	
	абс.	%	абс.	%
Аномалии родовой деятельности	2	5,9	11	24,4*
Предлежание плаценты	7	23,8	6	13,3
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	12	40,8	16	35,6
Преэклампсия	4	11,8	6	13,3
Несостоятельность рубца на матке	6	17,6	9	20,0

Примечание:

* - статистически значимые различия ($p<0,05$) относительно показателя в подгруппе 1 (критерий χ^2)

Сравнительный анализ показателей коагулограммы перед оперативным родоразрешением в подгруппах пациенток показало, что концентрация фибриногена составила 3,74±1,16 г/л в подгруппе 1, в то время как в подгруппе 2 значение этого показателя было статистически значимо выше ($p<0,05$) - 5,29±0,94 г/л. Величина АЧТВ у пациенток с развившимися послеродовыми кровотечениями составила 29,7±5,9 с, тогда как в подгруппе женщин, у которых не было кровотечений, уровень данного показателя был достоверно ниже ($p<0,05$) - 20,3±3,3 с. Значения показателей протромбинового и тромбинового времени составили в первой подгруппе соответственно 16,2±3,1 и 26,1±5,3 с, во второй подгруппе их величины были статистически значимо ниже ($p<0,05$) и составили соответственно 12,2±2,6 и 18,0±2,9 с. Время кровотечения по Duke также было достоверно ниже у пациенток без послеродовых кровотечений по сравнению с уровнем данного параметра в подгруппе женщин с развившимися кровотечениями - (3,07±0,68 и 4,56±1,21; $p<0,05$).

Сравнение показателей биохимического анализа крови перед оперативным родоразрешением свидетельствовало о том, что все показатели в обеих подгруппах были практически на одном уровне, статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было. Результаты многофакторного регрессионного анализа. На заключительном этапе исследования были выполнен многофакторный регрессионный

анализ в отношении развития послеродовых кровотечений после кесарева сечения, результаты которого приведены в таблице 4. Представленные результаты свидетельствуют, что наиболее значимыми факторами развития ПРК у пациенток, которым выполняется КС, являются следующие клинико-анамнестические характеристики: возраст роженицы старше 37 лет, наличие значимых нарушений углеводного обмена, ожирение, наследственные коагулопатии, кесарево сечение в анамнезе, миома матки, первые роды при повторной беременности, спонтанный аборт в анамнезе, ПЭ при предшествующей беременности, послеродовое кровотечение в анамнезе, многоплодие, многоводие, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Также существенный вклад в развитие ПРК у женщин, которым выполняется абдоминальное родоразрешение, вносят характеристики состояния системы гемостаза, в частности, уровень фибриногена ниже 4 г/л, величина АЧТВ более 25 с, протромбинового времени - свыше 15 с, уровень тромбинового времени выше 24 с, а также длительность кровотечения по Duke более 3,5 мин., АЧТВ более 25 с, протромбинового времени -свыше 15 с, уровень тромбинового времени выше 24 с, а также длительность кровотечения по Duke более 3,5 мин.

Таблица 4

Многофакторный регрессионный анализ в отношении развития кровотечений в исходе кесарева сечения

Фактор	ОШ [95% ДИ]	p
Возраст роженицы старше 32 лет	1,17 [0,78-3,12]	0,219
Возраст роженицы старше 37 лет	1,39 [1,01-6,48]	0,045*
Наличие значимых нарушений углеводного обмена	1,47 [1,17-7,62]	0,026*
Ожирение	1,22 [1,09-5,59]	0,044*
Наследственные коагулопатии	4,45 [1,87-9,94]	<0,001*
Кесарево сечение в анамнезе	1,30 [1,05-3,48]	0,040*
Эндометриоз	1,08 [0,66-2,72]	0,085
Миома матки	1,37 [1,23-4,51]	0,033*
Предшествующее бесплодие	1,10 [0,85-3,31]	0,064
Первые роды при повторной беременности	1,65 [1,31-5,73]	0,006*
Спонтанный аборт в анамнезе	1,41 [1,09-3,81]	0,030*
Угроза прерывания при предшествующей беременности	1,05 [0,93-2,29]	0,059
ПЭ при предшествующей беременности	1,56 [1,12-6,05]	0,021*
Гестационный сахарный диабет в анамнезе	0,99 [0,41-1,89]	0,651
Послеродовое кровотечение в анамнезе	1,74[1,35-8,46]	0,003*
Многоплодие	3,61 [1,78-9,37]	<0,001*
ОРЗ в III триместре	1,13 [1,00-2,86]	0,053
Многоводие	1,58 [1,06-3,19]	0,042*
Предлежание плаценты	1,14 [0,97-4,16]	0,055
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1,49 [1,10-3,91]	0,035*
Уровень фибриногена ниже 4 г/л	2,18 [1,29-6,23]	0,015*
УровеньАЧТВ выше 25 с	2,35 [1,43-7,14]	0,010*
Уровень протромбинового времени более 15 с	1,73 [1,31-4,19]	0,019*
Уровень тромбинового времени более 24 с	1,59 [1,18-3,81]	0,025*
Время кровотечения по Duke более 3,5 мин	1,84 [1,27-5,09]	0,008*

Примечание:

* - статистически значимая ассоциация фактора с исходом (развитием ПРК) в многофакторном регрессионном анализе

Среди причин, приводящих развитию ПРК у женщин, которым выполняется абдоминальное родоразрешение, является нарушение системы гемостаза, в частности, уровень фибриногена ниже 4 г/л, величина АЧТВ более 25 с, протромбинового времени-свыше 15 с, уровень тромбинового времени выше 24 с, а также длительность кровотечения по Duke более 3,5 мин.

ВЫВОДЫ

1) Значимыми факторами развития послеродовых кровотечений у пациенток после кесарева сечения, являются следующие клинико-анамнестические характеристики: преэклампсия при предшествующей беременности, послеродовое кровотечение в анамнезе, многоплодие, многоводие, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, возраст роженицы старше 37 лет, ожирение, кесарево сечение в анамнезе, рубец на матке, миома матки.

2) Клинико-лабораторными факторами прогноза вероятности развития послеродовых кровотечений у женщин, которым выполняется абдоминальное родоразрешение, являются следующие показатели системы гемостаза:уровень фибриногена - ниже 4 г/л, АЧТВ-более 25 с, протромбинового времени - свыше 15 с, тромбинового времени-свыше 24 с, длительность кровотечения по Duke-более 3,5 мин.

3) Использование карбетоцина с целью профилактики кровотечений после кесарева сечения сопровождается более благоприятной (по сравнению с применением окситоцина) динамикой показателей клинического анализа крови и показателей свертывающей системы крови: повышением уровня гемоглобина на 30,5-51,9%, гематокрита на 28,9-39,6%, количества эритроцитов на 42,5-49,2%, протромбиновоговремени на 10,0-38,8%, фибриногена на 60,7-64,7%, снижением уровня АЧТВ на 10,4-27,7%, длительности кровотечения по Duke на 10,6-25,0 %, СОЭ на 34,4-52,3% в течение суток после выполнения операции.

4) Применение карбетоцина в качестве средства профилактики кровотечений у пациенток после абдоминального родоразрешения способствует достоверному снижению частоты кровотечений по сравнению с использованием окситоцина (в 1,8 раза), релапаротоми (в 3,1 раза),уменьшением объема кровотечения (в 2,5 раза), проводимых процедур гравитационной хирургии крови (в 11,2 раза), меньшей частотой

побочных явлений по сравнению с использованием окситоцина (в 1,8 раза), что подтверждает удовлетворительную безопасность использования карбетоцина после выполнения кесарева сечения. Не было отмечено клинически значимых отклонений биохимических показателей от референсных значений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Карбетоцин целесообразно использовать в комплексе мероприятий по профилактике кровотечений у родильниц, которым выполняется кесарево сечение. Препарат рекомендуется вводить в дозе 100 мкг внутримышечно или внутривенно только после извлечения плода для профилактики кровотечения во время кесарева сечения. Препарат вводится однократно (повторная доза не раньше, чем через 3 часа). Максимальный эффект достигается через 10-15 мин и длится 2-3 часа.

2) При использовании карбетоцина не рекомендуется назначение окситоцина (опасность развития жизнеугрожающей аритмии).При необходимости выполнения абдоминального родоразрешения в рамках оценки риска развития кровотечений рекомендуется учитывать показатели состояния системы гемостаза, а также следующие клинико-анамнестические характеристики: возраст роженицы старше 37 лет, метаболический синдром, кесарево сечение в анамнезе, миома матки, преэклампсия при предшествующей беременности, послеродовое кровотечение в анамнезе, многоплодие, многоводие, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предложение плаценты.

3) В группу высокого риска по развитию акушерских кровотечений относятся беременные с аномалией прикрепления плаценты, с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, рубцом на матке, преэкламисией, гипотонией, нарушениями состояния системы гемостаза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Баблоян А.Г.,Цахилова С.Г., Сакварелидзе Н.Ю., Пихут П.П., Зыкова А.С., Моргоева А.А., Хаджимба Д.Р. Профилактика акушерских кровотечений у пациенток групп высокого риска. Современная лечебная тактика // **Проблемы репродукции** – 2019 – Т. 25, №5. – С. 100-109.
2. Пихут П.П., Цахилова С.Г**.,** Баблоян А.Г., Королева О.А. Современные подходы в лечении послеродовой железодефицитной анемии. **Проблемы репродукции**. 2021;27(1):108-113. https://doi.org/10.17116/repro202127011108

3. Баблоян А.Г., Цахилова С.Г. Профилактика акушерских кровотечений с использованием окситоцина и карбетоцина у беременных группы высокого риска // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание.** - 2020. - № 5.
4. Пихут П.П., Цахилова С.Г., Баблоян А.Г. Критические состояния у матери и плода: лечение железодефицитной анемии у родильниц // **Вестник новых медицинских технологий.** Электронное периодическое издание. - 2020. - №5.
5. Баблоян А.Г., Цахилова С.Г., Апресян С.В., Пихут П.П. Клиническое значение эффективности и безопасности применения утеротоников для профилактики акушерских кровотечений у беременных группы высокого риска // **Эффективная фармакотерапия**. - 2020. - Т. 16, № 28. -С. 12-17.
6. Пихут П.П., Цахилова С.Г., Баблоян А.Г. Лечение железодефицитной анемии легкой степени тяжести // Сборник научных трудов XLII итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ имени А .И. Евдокимова. - М., 2020. - С. 19-20.
7. Баблоян А.Г.,Цахилова С.Г., Пихут П.П. Оптимизация мер по профилактике акушерских кровотечений после операции кесарева сечения // Тез. докл. XX юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». - М., 2019. – С.11.
8. Баблоян А.Г.,Цахилова С.Г., Пихут П.П. Оптимизация лечения акушерских кровотечений после операции кесарева сечения // Тез. докл. XIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2019. – С. 227-228.
9. Пихут П.П.,Цахилова С.Г., Баблоян А.Г. Лечение железодефицитной анемии в послеродовом периоде // Тез докл. XXV конф. «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». – М., 2019. – С. 122-123.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АЧТВ - активированное частичное тромбиновое время

ДИ - доверительный интервал

ЛС - лекарственно средство

ПЭ-преэклампсия

ОШ-отношение шансов

ПРК-послеродовые кровотечения

КС - кесарево сечение

Подписано в печать 24.03.2021 г.
Формат А5 Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз. Заказ № 89459
Типография ООО «Впечать»
127051, г. Москва, 2-й Колобовский переулок, д. 9/2 стр. 1