

Распопин Юрий Святославович

**ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РОДИЛЬНИЦ С
МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ НА ОСНОВЕ РОТАЦИОННОЙ
ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Грицан Алексей Иванович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Шифман Ефим Муневич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Григорьев Евгений Валерьевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой)

доктор медицинских наук, профессор

Шень Наталья Петровна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клиничко-лабораторной диагностики ИНПР, заведующий кафедрой)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отто» (г. Санкт-Петербург)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/523>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. На сегодняшний день послеродовые кровотечения остаются такой же значимой причиной материнской летальности и заболеваемости, как экстрагенитальная патология и гипертензивные расстройства во время беременности (Willcox M. L. et al., 2020). Нарушения в системе гемостаза хотя и занимают последнее место в структуре причин развития акушерских кровотечений, являются наиболее опасным и грозным состоянием у родильниц, требующим быстрой диагностики и при необходимости принятия решений о ее коррекции с применением донорских препаратов крови и концентратов факторов свертывания крови. К тому же массивная кровопотеря с потерей факторов свертывания крови и развитие дилуционной коагулопатии вследствие интенсивной терапии плазмозаменителями, как правило, сопровождаются нарушением в системе гемостаза (Куликов А. В. и др., 2017). В последнее десятилетие для ургентной оценки системы гемостаза все большей популярностью пользуются интегральные тесты, такие как тромбоэластография и ротационная тромбоэластометрия. Недавний систематический обзор (Amgalan A. et al., 2020) продемонстрировал, что оба теста потенциально полезны для быстрой диагностики коагулопатии и помогают снизить частоту необоснованных случаев переливания донорских препаратов крови, а те различия, которые есть между тестами, можно объяснить разными активаторами свертывания крови, используемыми в приборах, что и ограничивает прямое сопоставление тестов. Таким образом, использование РОТЭМ как метода диагностики коагулопатии во время акушерского кровотечения представляется актуальным (McNamara H. et al., 2019).

Степень разработанности темы исследования. Использование РОТЭМ для диагностики коагулопатии во время акушерских кровотечений одобрено клиническими рекомендациями МЗ РФ «Профилактика, алгоритм введения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях». Но при этом в данном документе отсутствуют ссылки на референсные показатели данного метода, нет прямого руководства применения тех или иных тестов РОТЭМ и их интерпретации. Производитель ROTEM® компания Tem Group (Мюнхен, Германия) также не предоставил строгих референсных значений показателей ни для беременных, ни для небеременной популяции. Анализ многочисленных работ показывает, что показатели ROTEM вариабельны и для небеременной популяции.

Таким образом, референсные значения ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц не исследованы, что подтверждается отсутствием в современной литературе систематических обзоров и мета-анализов, посвященных данной проблеме, и требуют дальнейшего изучения.

Кроме нарушений гемостаза, возникающих часто на фоне уже состоявшегося или продолжающегося послеродового кровотечения, самой частой причиной остаётся атония матки. На её долю приходится почти 90 % всех случаев послеродовых кровотечений и в течение долгого времени не наблюдается серьезной тенденции к улучшению этих драматических показателей. Поэтому, продолжается поиск эффективных средств

профилактики и периоперационной интенсивной терапии атонических маточных кровотечений во время операции КС.

Цель исследования. Повысить качество и результативность интенсивной терапии родильниц с акушерскими кровотечениями путем обоснования и разработки диагностической и лечебной программы с использованием ротационной тромбоэластометрии.

Задачи исследования

1. Определить интервалы нормальных показателей РОТЭМ для беременных, родильниц и рожениц для использования в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений.

2. Выполнить мета-анализ публикаций, описывающих референсные значения тестов РОТЭМ у беременных и рожениц, и провести сравнение полученных данных с аналогичными показателями, исследованными в когортах женщин Красноярского края.

3. Разработать алгоритм применения РОТЭМ при акушерском кровотечении на основании определенных показателей референсных значений и определить его эффективность для диагностики наличия коагулопатии и проведения индивидуально направленной трансфузионной терапии.

4. Провести анализ эффективности и безопасности введения терлипрессина в толщу миометрия в качестве адъюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции кесарево сечение.

5. Разработать и внедрить программу персонифицированной диагностики и интенсивного лечения родильниц с массивными акушерскими кровотечениями с использованием ротационной тромбоэластометрии.

Научная новизна. Установлены интервалы нормальных значений показателей РОТЭМ в когортных группах женщин Красноярского края и тождество этих данных с данными мета-анализа, позволяющие использовать их в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений.

Доказано наличие клинико-лабораторных параллелей между показателями параметров ротационной тромбоэластометрии и традиционными лабораторными тестами коагуляции.

Разработан и научно обоснован алгоритм диагностики и коррекции коагулопатии на основе ротационной тромбоэластометрии при массивном послеродовом кровотечении.

Доказана эффективность ургентной диагностики коагулопатии в акушерстве при помощи ROTEM при проведении индивидуально направленной трансфузионной терапии.

Показана эффективность и подтверждена безопасность введения терлипрессина в толщу миометрия в качестве адъюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции КС.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложены для использования в повседневной анестезиолого-реанимационной практике интервалы

нормальных значений показателей РОТЭМ в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений.

Предложено использовать оригинальный алгоритм диагностики и коррекции системы гемостаза при акушерских кровотечениях, позволяющий значительно уменьшить частоту и объёмы трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) и конкретизировать показания для применения транексамовой кислоты.

При проведении анестезиологического обеспечения операции кесарево сечение в качестве адъювантов терапии предложено использовать введение терлипрессина в толщу миометрия.

Для практического здравоохранения разработана программа персонифицированной профилактики и интенсивного лечения родильниц с акушерскими кровотечениями с использованием ротационной тромбоэластометрии.

В целом, значимость заключается в том, что полученные в ходе исследования результаты помогут врачам анестезиологам-реаниматологам быстро оценить характер состояния системы гемостаза при послеродовом кровотечении при помощи ротационной тромбоэластометрии. Это, в свою очередь, позволит в короткий промежуток времени определить наличие или отсутствие коагуляционных расстройств и при наличии патологии коагуляции своевременно и индивидуально-ориентированно возместить недостающие факторы свертывания крови.

Ургентная лабораторная оценка гемостаза с помощью интегральных методов позволит как в периоперационный период, так и в процессе проведения интенсивного лечения снизить необоснованное в количественном и качественном отношении введение донорских препаратов крови, что позволит избежать осложнений, связанных с их применением, и сэкономить ресурсы.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка показателей ротационной тромбоэластометрии у родильниц с акушерскими кровотечениями должна основываться на определенных в ходе исследования референсных значениях в когортах женского населения и в мета-анализе.

2. Применение оригинального алгоритма диагностики и коррекции коагулопатии при акушерском кровотечении с использованием ротационной тромбоэластометрии позволяет снизить необоснованное использование трансфузионных сред, проводить интенсивную терапию непосредственно недостающих факторов свертывания крови.

3. В процессе анестезиологического обеспечения операций кесарево сечение для снижения объема кровопотери у беременных с высокими факторами риска в качестве адъюванта эффективно и безопасно использовать терлипрессин путем его введения в толщу миометрия.

Методология и методы исследования. В работе использованы различные принципы научного постижения. Проведен системный анализ имеющейся проблемы: отсутствие ургентной диагностики патологии системы гемостаза при послеродовых кровотечениях. Методологической основой послужил системный подход. Исследования, представленные в

научных работах отечественных и зарубежных исследователей, о применении интегральных методов оценки гемостаза у пациентов с тяжелой травмой, кровотечениями на фоне врожденных коагулопатий, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозами и тромбофилиями, а также труды в области интенсивной терапии, гематологии, исследований *in vitro*, посвященные изучению функциональных особенностей системы гемостаза, составили основу для методологии и теоретической части исследования. Большое значение в теоретическом и практическом аспекте имели исследования и концепции, обобщающие принципы существующих в мире методов исследования системы гемостаза. Большой интерес представляли исследования, посвященные диагностике гемостаза, а также профилактике и лечению массивных послеродовых кровотечений с помощью современных лабораторных методов диагностики.

Для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого от 27 сентября 2018 года (протокол № 85/2018).

Степень достоверности. Работа построена на четко выверенной методологической базе и методах исследования, относительно ее предмету, целям и задачам. Данные проведенных клинических исследований доказательны и убедительны, что подтверждает тщательность выборки пациенток, анализа и статистической обработки полученных данных, обеспечивающих надежность основных выводов. В ходе мета-анализа и систематического обзора были использованы адекватные методики сбора первичной информации и ее обработки. Применены современные методы анализа и обработки статистических данных, что способствовало повышению степени достоверности результатов исследования. Результаты проведенного исследования соответствуют существующим положениям, выводы сопоставлены с данными других исследователей. Разработанные методы и модели апробированы.

Апробация работы. Материалы исследования представлены на Первом Всероссийском конгрессе по кровотечениям и тромбозам в акушерстве (Москва, 2019), на 18-м съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Москва, 2019), на 4-м съезде ассоциации акушерских анестезиологов (Москва, 2020), на 10-й Всероссийской (юбилейной) конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2020), на 19-м съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2020), на конгрессе памяти академика Б. Р. Гельфанда (Москва, 2020), на 5-й Всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (он-лайн-формат, 25–27 мая 2021 года), на 4-м пленуме правления АААР (он-лайн-формат, 7 октября 2021), на 19-м съезде общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (Москва, 2021).

Внедрение результатов работы в практику. Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, в практической работе Красноярского краевого

клинического центра «Охраны материнства и детства», в родильных домах города Красноярск. Основные положения диссертации вошли в клинические рекомендации МЗ РФ: «Послеродовые кровотечения» (2021), «Профилактика и лечение геморрагических осложнений, связанных с применением антитромботических препаратов на этапах обезболивания родов и операции кесарево сечение» (2021).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 12 статей в журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 10 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Указатель литературы включает 185 источников, из которых 146 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 46 таблиц и 21 рисунка.

Личный вклад автора. Личное участие автора в исследовании выразилось в определении замысла и основной идеи работы, в сборе и анализе клинического материала, статистической обработке результатов исследования в соответствии с правилами, которые обеспечивают надежность полученных результатов и изложенных выводов. Результаты проведенного исследования сформулированы и опубликованы лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проводили на кафедре анестезиологии и реаниматологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. А. И. Грицан) и ее клинической базе – Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства (главный врач В. Н. Янин).

На первом этапе, для определения референсных значений РОТЭМ, были включены 258 женщин, проживающих в Красноярском крае, затем в процессе отбора исключены 29 женщин: 21 – не дали добровольного согласия на проведение исследования, а 8 – имели соматическую патологию системы гемостаза (Рисунок 1). Одновременно с РОТЭМ оценивались стандартные показатели коагуляционных тестов.

Все женщины на первом этапе исследования были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, виду родоразрешения и объему кровопотери во время родов.

На втором этапе проведен систематический обзор и мета-анализ референсных показателей у беременных и рожениц в соответствии с протоколами PRISMA и ФГБУ «ЦЭКМП» (Рисунок 2). Был выполнен поиск статей, опубликованных на английском языке с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2020 г. в базах данных библиотек PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) и на русском языке

с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2020 г. в Академии Google (Google Scholar). Поисковый запрос включал следующие слова: на английском – «ROTEM obstetric», «Thromboelastometry obstetric», «ROTEM pregnancy» и «Thromboelastometry pregnancy», на русском – «ROTEM показатели у беременных», «Тромбоэластометрия показатели у беременных», «ROTEM показатели у родильниц», «Тромбоэластометрия показатели у родильниц».

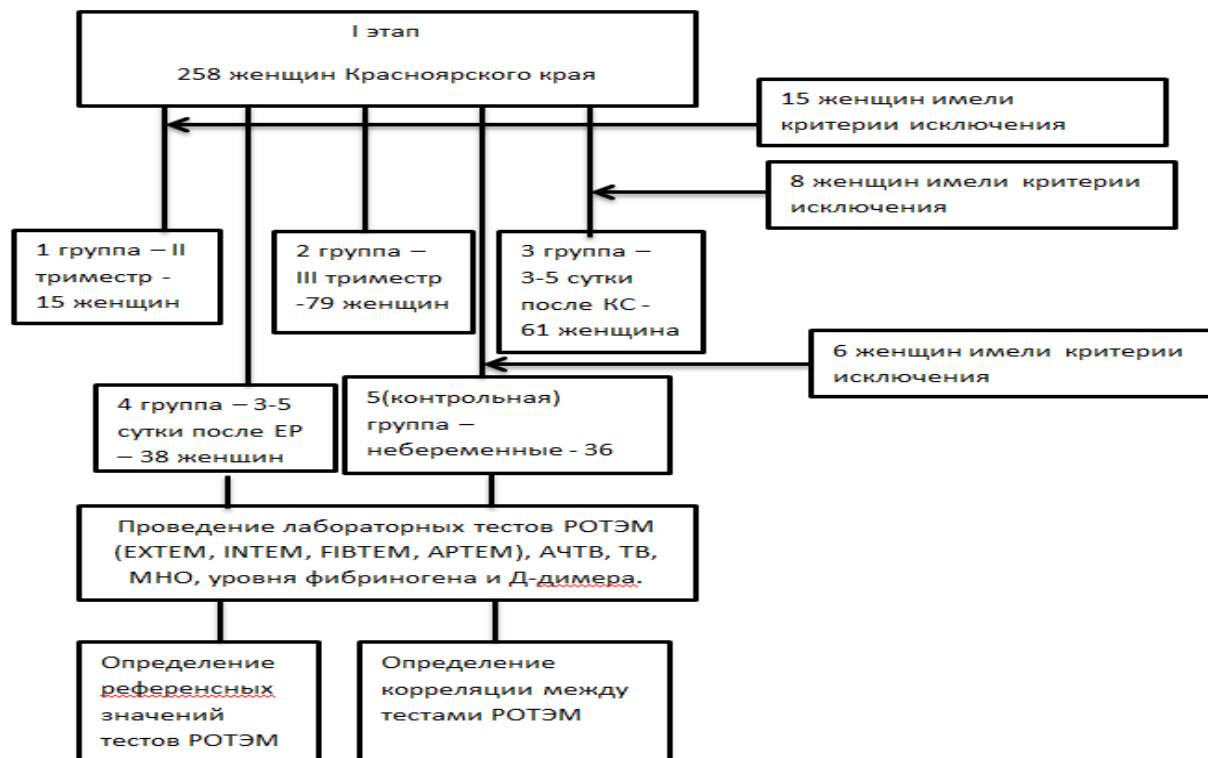


Рисунок 1 – Дизайн первого этапа исследования

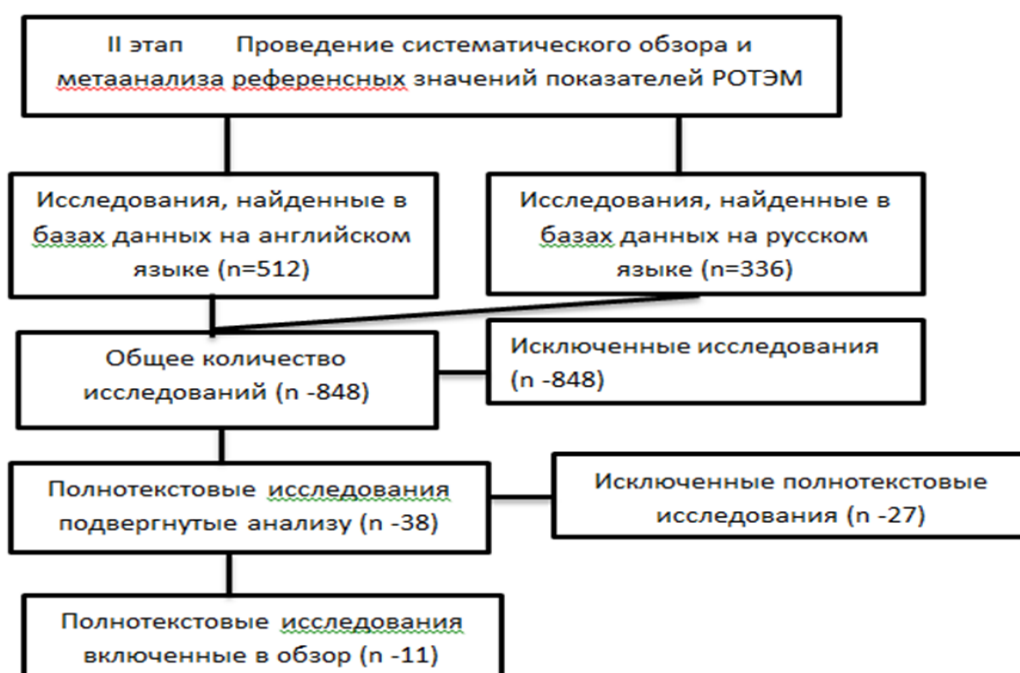


Рисунок 2 – Описание второго этапа исследования

Конечными точками мета-анализа являлись средние показатели тестов ROTEM и их стандартные отклонения, и средние ошибки с определением их референсных значений (2,5–97,5 % ДИ). Полученные результаты сравнили с аналогичными результатами женщин Красноярского края.

На третьем этапе исследования на основании референсных значений, полученных на первом и втором этапах, а также с учетом литературных данных в КГБУЗ КККЦОМД был разработан и внедрен алгоритм диагностики и коррекции коагулопатии при акушерском кровотечении с использованием РОТЭМ (Рисунок 3). Группы были сопоставимы по антропометрическим показателям.

Интенсивная терапия коагулопатии проводилась, учитывая лабораторные изменения системы гемостаза и клинической картины кровотечения: ее скорости, массивности и объема кровопотери. Критерии для начала трансфузионной терапии СЗП в 6 группе: гАЧТВ и МНО более 1,5 от нормы; объем кровопотери более 25–30 % ОЦК с нестабильной гемодинамикой. Показания для трансфузии тромбоконцентрата – уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, криопреципитата – уровень фибриногена по Клаусу менее 2,0 г/л. Принимались также во внимание клиническая картина, скорость и объём кровотечения, показатели гемодинамики, в частности шоковый индекс.

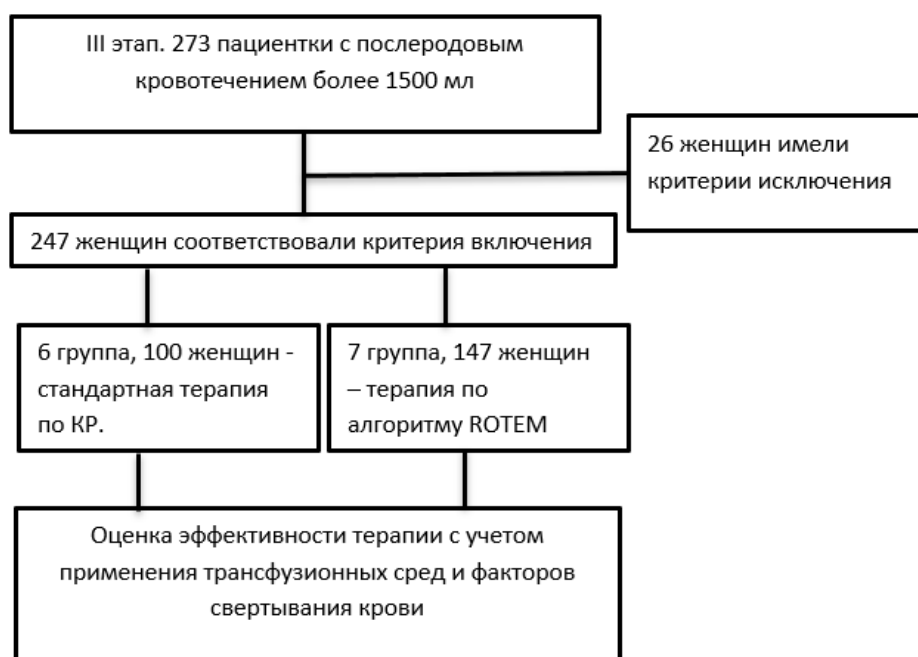


Рисунок 3 – Структура третьего этапа исследования

В 7-й группе кроме стандартных лабораторных тестов определены параметры РОТЭМ, тестов EXTEM и FIBTEM, по которым и проведена коррекция нарушений в системе гемостаза. Для оценки эффективности введенного алгоритма были определены объемы трансфузии СЗП, криопреципитата, тромбомассы, эритроцитарной массы, факторов

свертывания крови, а также производилась регистрация различных осложнений и лабораторных показателей.

На четвертом этапе проведено многоцентровое всенаправленное когортное исследование под названием «Terli-Bleed» по определению эффективности и безопасности применения препарата терлипрессин в качестве адъюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции КС, частоты осложнений у родильниц с высокими факторами риска развития массивных и тяжелых послеродовых кровотечений (Рисунок 4).

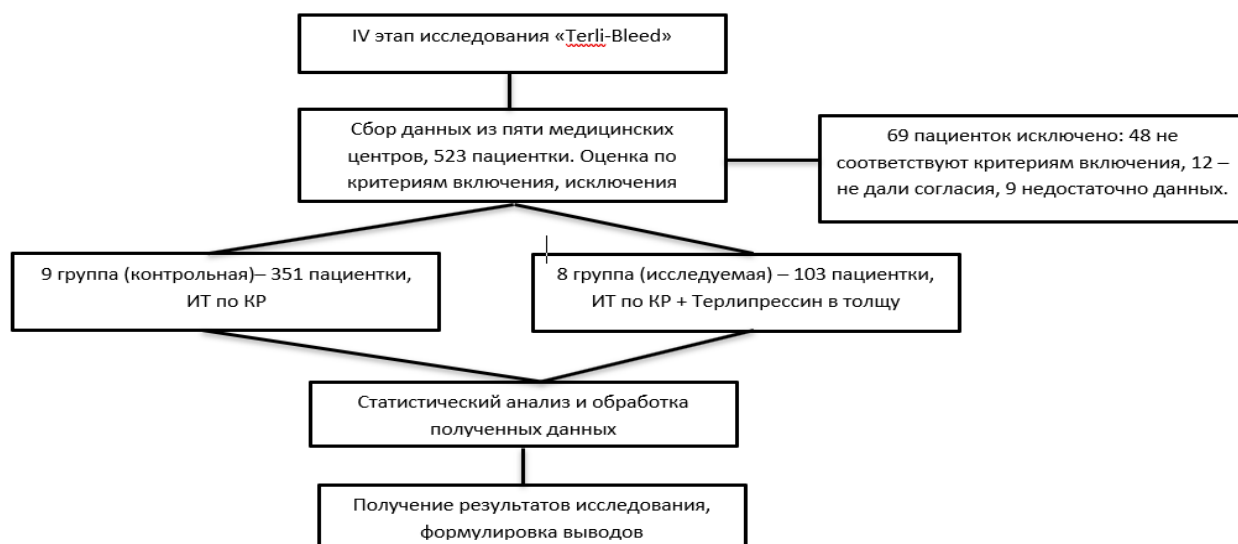


Рисунок 4 – Структура четвертого этапа исследования

Все женщины были родоразрешены путем операции КС. Операции были выполнены как в условиях регионарной, так и общей анестезии. Оценка объема кровопотери проводилась гравиметрическим методом, путем прямого сбора крови в градуированные ёмкости, совместно с взвешиванием пропитанных кровью салфеток и операционного белья. Контроль измеряемых параметров проводился трижды: первый этап – T0, за 24 часа до операции; второй этап – T1, сразу после операции; третий этап – S1, на следующий день, через 24 часа после операции кесарево сечение. Группы были сопоставимы по возрасту, росту и весу.

Для оценки эффекта препарата терлипрессин оценивались объем послеродовой кровопотери, необходимость проведения дополнительных методов хирургического гемостаза, необходимость проведения гистерэктомии, необходимость введения утеротоников второй линии, необходимость проведения релапаротомий, оценка центральной гемодинамики и ШИ, оценка первичного гемостаза, необходимость и интенсивность ИТТ, необходимость применения факторов свертывания крови.

Методы статистического анализа данных. Проверку на значимость отклонения от нормального закона распределения вероятности количественных признаков проводили с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка в зависимости от объема проверяемой выборки. Для проверки гипотезы о различии средних двух групп применяли

Т-критерий Стьюдента для независимых выборок в случае соответствия распределений обеих переменных условиям применения параметрических критериев. Для исследования взаимосвязи между показателями использовали корреляционный анализ с расчетом парного коэффициента корреляции по Пирсону для нормально распределенных пар показателей или по Спирмену, если распределение хотя бы одного показателя из пары статистически значимо отклонялось от нормального закона. Уровень статистической значимости при проверке гипотезы о различии средних или о значимости эффекта был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Определение референсных интервалов показателей ротационной тромбоэластометрии у беременных и родильниц (на примере Красноярского края). В результате исследования определены референсные интервалы показателей ротационной тромбоэластометрии. В таблицах 1, 2 и 3 представлены интервалы референсных показателей ROTEM тестов EXTEM, FIBTEM и основных показателей коагулограммы в исследуемых группах, которые рассчитывались в зависимости от вида распределения, а также их среднее значение.

Имеются достоверные различия между женщинами 4-й группы и женщинами 2-й группы, кроме показателей EXTEM CT и INTEM CT, INTEM A20 и INTEM MCF. У женщин послеродового периода различий между параметрами ROTEM нет вне зависимости от способа родоразрешения.

Не было найдено сильной корреляции между такими параметрами, как МНО и СТ EXTEM, АЧТВ и СТ INTEM. Зато обнаружена корреляция между показателями плотности сгустка (A5, A10, A20, MCF) в тесте FIBTEM и уровнем фибриногена по Клаусу (Таблица 4).

Таблица 1 – Референсные интервалы показателей ROTEM, тест EXTEM

Параметры	Группы исследования				
	1-я группа Хср [РИ мин–макс]	2-я группа Хср [РИ мин–макс]	3-я группа Хср [РИ мин–макс]	4-я группа Хср [РИ мин–макс]	5-я группа Хср [РИ мин–макс]
СТ	55 [43–69]	55 [45–68]*	56 [43–70]*	53 [39–68]*, ^t	59 [43–79]
CFT	64 [47–81]*	61 [34–81]*	55 [35–74]*, ^{x,f}	55 [38–71]*, ^{x,f}	82 [50–113]
α	77 [73–81]*	78 [72–84]*	79 [76–83]*, ^x	79 [75–82]*, ^x	74 [68–79]
A5	51 [44–57]*	53 [42–64]*, ^x	57 [47–66]*, ^{x,f}	56 [46–65]*, ^{x,f}	45 [36–54]
A10	60 [55–66]*	63 [53–73]*, ^x	66 [58–74]*, ^{x,f}	65 [56–73]*, ^{x,f}	55 [46–63]
MCF	67 [61–73]*	69 [61–77]*, ^x	71 [64–78]*, ^{x,f}	70 [63–78]*, ^x	62 [55–69]
ML	13 [3–22]*	10 [0–20]*, ^x	10 [0–19]*, ^{x,f}	9 [0–18]*, ^{x,f}	12 [0–20]
Примечание. Оценка статистически значимых различий между параметрами различных групп: * – $p < 0,05$ с контрольной группой, ^x – $p < 0,05$ с 1-й группой, ^f – $p < 0,05$ со 2-й группой, ^t – $p < 0,05$ с 3-й группой.					

Таблица 2 – Референсные интервалы показателей ROTEM, тест FIBТЕМ

Параметры	Группы исследования				
	1-я группа Хср [РИ мин–макс]	2-я группа Хср [РИ мин–макс]	3-я группа Хср [РИ мин–макс]	4-я группа Хср [РИ мин–макс]	5-я группа Хср [РИ мин–макс]
СТ	39 [31–79]*	39 [32–74]*, ^x	37 [32–63]*, ^{x,f}	39 [31–59]*, ^x	37 [33–80]
α	79 [50–83]*	75 [68–82]*, ^x	73 [58–79]*, ^{x,f}	78 [65–83]*, ^x	73 [52–82]
A5	18 [13–23]*	21 [13–29]*, ^x	23 [16–31]*, ^{x,f}	22 [14–29]*, ^x	13 [6–20]
A10	19 [14–25]*	23 [14–31]*, ^x	25 [18–33]*, ^{x,f}	24 [16–32]*, ^x	14 [7–21]
MCF	22 [16–27]*	25 [16–34]*, ^x	28 [20–36]*, ^x	26 [17–35]*, ^{x,t}	15 [7–23]
ML	7 [0–9]*	2 [0–6]*, ^x	5 [0–11]*, ^{x,f}	5 [0–10]*, ^x	6 [0–10]
Примечание. Оценка статистически значимых различий между параметрами различных групп: * – $p < 0,05$ с контрольной группой, ^x – $p < 0,05$ с 1-й группой, ^f – $p < 0,05$ со 2-й группой, ^t – $p < 0,05$ с 3-й группой.					

Таблица 3 – Референсные показатели лабораторных коагулометрических тестов

Параметры	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Контроль 5-я группа
	РИ мин/макс	РИ мин/макс	РИ мин/макс	РИ мин-макс	РИ мин/макс
ПТВ, %	90–125	90–129* ^x	91–143* ^{x,f}	97–145* ^{x,f}	82–130
МНО	1*	1* ^x	1* ^{x,f}	1* ^{x,f,t}	1
Фибриноген, г/л	3,3–5,2*	3,0–6,4*	4,1–6,9* ^{x,f}	3,3–6,6* ^{x,f,t}	2,3–4,1
АЧТВ (сек)	22–33*	19–38* ^x	27–39* ^{x,f}	26–36* ^{x,f,t}	27–40
Тромбоциты, * 10 ⁹	143–321*	104–376* ^x	79–359* ^{x,f}	89–362* ^{x,f}	128–364
Примечание. Оценка статистически значимых различий между параметрами различных групп: * – $p < 0,05$ с контрольной группой, ^x – $p < 0,05$ с 1-й группой, ^f – $p < 0,05$ со 2-й группой, ^t – $p < 0,05$ с 3-й группой.					

Таблица 4 – Коэффициенты корреляции взаимосвязей между параметрами теста FIBТЕМ и уровнем фибриногена по Клаусу

Параметры РОТЭМ	Уровень фибриногена		
	2-я группа	3-я группа	4-я группа
FIBТЕМ A5	0,75	0,6	0,56
FIBТЕМ A10	0,76	0,56	0,63
FIBТЕМ A20	0,73	0,63	0,71
FIBТЕМ MCF	0,74	0,65	0,65

Референсные показатели ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц: систематический обзор и мета-анализ. После поиска и отбора исследований удовлетворяющие критериям включения были отобраны 7 статей на английском языке и 4 – на русском языке, в окончательный мета-анализ вошло 1 220 беременных и рожениц.

Для всех конечных результатов тестов ROTEM рассчитано взвешенное среднее значение и референсные значения (2,5 % – 97,5 %) (Таблицы 5 и 6). Показатели теста EXTEM были получены у 1 032 беременных (см. Таблицу 5). Показатели теста FIBTEM были получены у 894 беременных (см. Таблицу 6).

При анализе полученных результатов выявлено наличие структурной и хронометрической гиперкоагуляции, характерной для физиологически протекающей беременности.

При сравнении референсных показателей ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц, полученных при проведении мета-анализа и данных собственного локального исследования на женщинах Красноярского края, не найдено существенных различий.

Таблица 5 – Показатели теста EXTEM

Показатели EXTEM	Беременные		Небеременные	
	Mean	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)	Median	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)
CT, s*	50,3	32,5–68,1	55	42–74
CFT, s	66,3	36,4–96,2	95	46–148
α angle, °	75,5	67,7–83,3	72	63–81
A5, mm	52,9	41,9–63,9	—	—
A10, mm	63,9	54,3–73,5	53	43–65
MCF, mm	73,0	62,2–83,8	60	49–71
ML, %	8,7	0,0–18,1	4	0–18

Таблица 6 – Показатели теста FIBTEM

Показатели FIBTEM	Беременные		Небеременные	
	Mean	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)	Median	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)
CT, s	48,3	29,9–66,8	51	43–69
α angle, °	76,4	67,0–85,8	—	—
A5, mm	19,7	9,0–30,4	—	—
A10, mm	21,8	14,1–29,6	14	9–24
MCF, mm	24,0	14,2–33,9	16	9–25
ML, %	1,0	0,0–3,6	—	—

Разработка и оценка эффективности применения алгоритма «ROTEM» в процессе диагностики и коррекции коагулопатии при массивном акушерском кровотечении. На основании собственного опыта и литературных данных (Goerlinger K., 2006; Huisoud C., 2009) мною был разработан и впервые апробирован в ОАР 2 КГБУЗ КККЦОМД алгоритм ургентной диагностики изменений в системе гемостаза на основе ротационной тромбоэластометрии. За основу взяты тест EXTEM, который является основным скрининговым тестом, и тест FIBTEM для определения уровня фибриногена. Принцип алгоритма представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Принцип коррекции параметров РОТЭМ при акушерском кровотечении

Параметры РОТЭМ	Причина коагулопатии	Коррекция
FIBTEM A5 < 12 мм И EXTEM A5 > 40 мм	Гипофибриногенемия	Криопреципитат 1 доза/10 кг, повторить анализ
EXTEM A5 < 40 мм И FIBTEM A5 ≥ 12 мм	Тромбоцитопения/ тромбоцитопатия	Тромбоконцентрат 1 доза/10 кг, повторить анализ
EXTEM CT > 70 сек	Снижение факторов коагуляционного каскада	СЗП 10–15 мл/кг или КПК 25 ЕД/кг, повторить анализ
EXTEM ML > 15 %	Гиперфибринолиз	Транексамовая кислота 10–15 мг/кг

При проведении статистического анализа оказалось, что медиана количества переливаемой эритроцитарной массы в группе с применением алгоритма «РОТЭМ» была меньше практически на 200 мл по сравнению с группой сравнения и критерий Манна – Уитни близок к 0,05. Статистически значимо сократилось потребление СЗП и увеличилось потребление криопреципитата более чем в 2 раза (Таблица 8) в группе применения терлипрессина.

Таблица 8 – Сравнение общего количества перелитых трансфузионных сред, Ме [Q25–Q75]

Компоненты крови	6-я группа, n = 100	7-я группа, n = 142	p
Эр масса	1 100,5 [719,3–1652,0]	902,5 [645,0–1407,0]	0,061
Свежезамороженная плазма	1 034,0 [855,3–1511,0]	713,0 [0,0–074,3]	0,0001
Криопреципитат	3 [0–5]	7 [0–8,5]	0,003
Тромбоциты	0 [0–0]	0 [0–0]	0,075

Объём и характер проводимой интенсивной ИТТ способен отразить тяжесть состояния пациенток, массивность и, соответственно, тяжесть уровня кровопотери, наличие коагулопатии (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота использования препаратов инфузионно-трансфузионной терапии в группах

Препараты	6-я группа (n = 100)		7-я группа (n = 147)		p
	n	%	n	%	
Кристаллоиды	100	100,0	147	100,0	—
Коллоиды	12	12	15	10,2	0,577
Свежезамороженная плазма	23	23	9	6,1	0,001
Эритроцитарная масса	21	21	27	18,3	0,794
Криопреципитат	8	8	32	21,7	0,093
Концентрат протромбинового комплекса	0	0,0	3	2	0,123
Коагил	1	1	4	2,7	0,561
Транексамовая кислота	46	46	29	19,7	0,0001
Аппаратная реинфузия крови	19	19	51	34,6	0,009

Обращает на себя внимание более частое использование криопреципитата в 7-й группе по сравнению с 6-й группой (21,7 % против 8 %, $p = 0,093$) и транексамовой кислоты в 2 раза чаще в 6-й группе, чем в 7-й группе (46 % против 19,7 %, $p = 0,0001$). Частота использования остальных препаратов факторов свертывания и трансфузионных сред была сопоставима в обеих группах (см. Таблицу 9).

Анализ эффективности и безопасности введения терлипрессина в толщу миометрия в качестве адъюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции кесарево сечение у беременных высокой группы риска. При сравнении анамнестических данных группы оказались не сопоставимы по наличию кровотечений в предшествующих родах, в группе с применением терлипрессина более чем в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой: 8,7 % против 3,7 %, если вычислять частоты ко всем пациенткам группы ($p = 0,038$). При анализе частоты встречаемости акушерских факторов в 9-й группе чаще встречалась многоплодная беременность (33,9 % против 21,4 %) и крупной плод (20,5 % против 10,7 %). В 8-й группе в 2 раза чаще встречалось вращение плаценты (15,5 % против 7,4 %), которое с большей вероятностью увеличивает риск развития массивных кровотечений, угрожаемых жизни.

Оценка объема кровопотери показала, что медианы в общей выборке имеют статистически значимое различие распределения между группами ($p = 0,002$). Можно отметить более низкую медиану объема кровопотери в исследуемой группе среди пациенток, которым проводилась нейроаксиальная анестезия, по сравнению с такими же пациентками из группы сравнения (Таблица 10).

Таблица 10 – Статистические параметры кровопотери в группах

Группа	Median	Min	Max	Q1	Q3	p
Вся выборка (n = 103/351)						
Группа 8	700,0	170,0	4 500,0	500,0	1 000,0	0,002
Группа 9	800,0	101,0	10 000,0	700,0	1 000,0	
Нейроаксиальная анестезия (n = 94/294)						
Группа 8	600,0	170,0	4 500,0	500,0	900,0	0,001
Группа 9	800,0	300,0	4 900,0	700,0	900,0	
Общая анестезия (n-10/57)						
Группа 8	1 100,0	700,0	3 700,0	900,0	2 000,0	0,965
Группа 9	1 000,0	560,0	10 000,0	900,0	1 800,0	

Второй, не менее важной, целью исследования была оценка безопасности применения препарата терлипрессин в акушерской практике. Практически все отмеченные осложнения имеют низкую частоту в популяции, поэтому на данной выборке с объемом в несколько сотен пациенток большинство осложнений не проявилось совсем, а те немногие, что были зарегистрированы, встречались в единичных случаях, что не позволило адекватно провести сравнительный анализ этих частот между группами.

При оценке показателей неинвазивного артериального давления не было найдено статистической значимой разницы в группах (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели систолического и диастолического артериального давления в группах

Показатели гемодинамики	Этап исследования	8-я группа (n = 103)	9-я группа (n = 351)	p
сАД, мм рт. ст.	T0	124,6 (2,6)	124,6 (11,8)	0,980
	T1	115,9 (12,6)	114,3 (10,6)	0,191
	S1	114,9 (9,9)	114,6 (10,1)	0,768
дАД, мм рт. ст.	T0	79,1 (8,7)	77,3 (8,5)	0,063
	T1	71,5 (8,8)	70,0 (9,5)	0,158
	S1	70,8 (8,1)	71,3 (8,0)	0,611
ЧСС, уд./мин	T0	82,9 (12,7)	81,2 (11,0)	0,199
	T1	81,7 (12,5)	77,6 (9,6)	0,0004
	S1	80,5 (10,4)	75,6 (10,1)	0,00003

При оценке ЧСС было обнаружено незначительные статистические различия на этапах T1 и S1. В 8-й группе медиана и интерквартильный интервал ЧСС оставались примерно на одном и том же уровне за весь период наблюдения, тогда как в контрольной группе медиана ЧСС последовательно снижалась вместе с интерквартильным размахом (см. Таблицу 11).

На всех этапах исследования была проведена оценка и сравнение различных клинико-лабораторных показателей. На этапе S1 медиана и оба квартиля уровня гемоглобина в 8-й группе были статистически значимо выше, чем в 9-й группе ($p = 0,029$). Также на этапе S1 распределение и медиана уровня тромбоцитов имеет статистически значимое различие между группами ($p = 0,0003$). На этапе S1 уровень тромбоцитов в целом заметно ниже у пациенток 8-й группы по сравнению с 9-й группой. При сравнении уровня фибриногена оказалось, что на этапах T0 и T1 медианы показателя были сходными, вариабельность была выше в 9-й группе (Рисунок 5). Однако на этапе S1 выборочная медиана концентрации фибриногена в 9-й группе существенно превышала медиану в 8-й группе, эффект статистически значим ($p < 0,0001$).

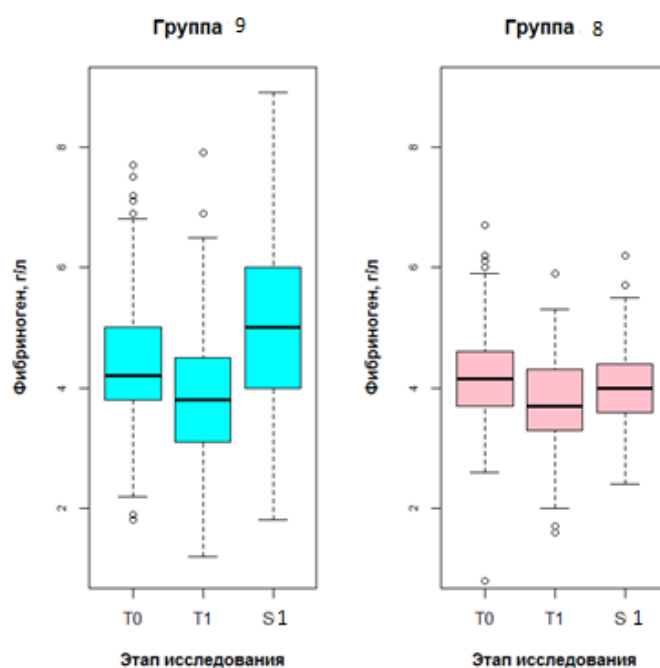


Рисунок 5 – Сравнение распределений уровня фибриногена на различных этапах исследования

В целом, на основании полученных данных в ходе исследования была разработана «Программа персонифицированной профилактики и интенсивной терапии пациенток с патологической кровопотерей с использованием РОТЭМ» (Рисунок 6).

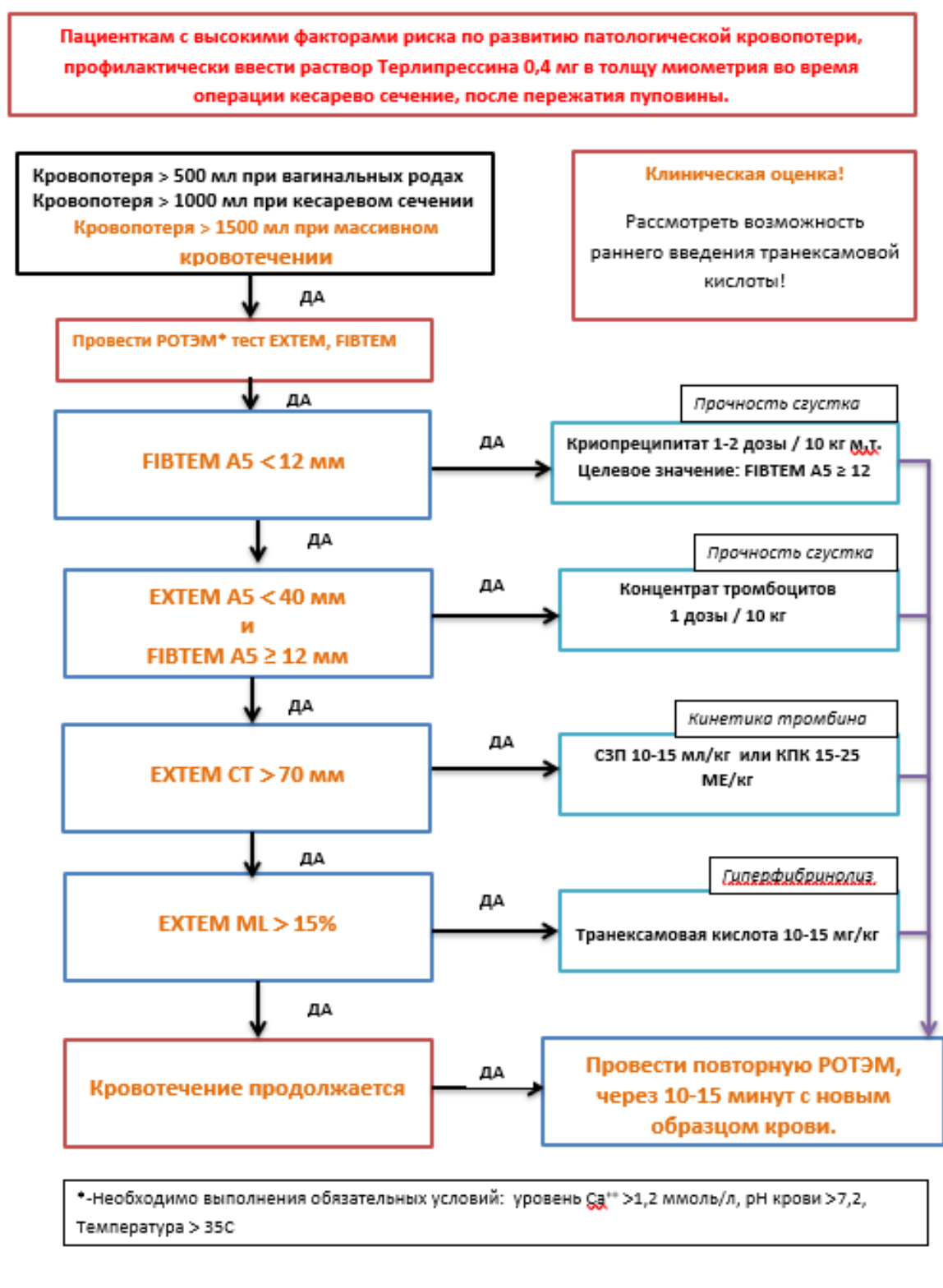


Рисунок 6 – Программа персонализированной профилактики и интенсивной терапии пациенток с патологической кровопотерей с использованием РОТЭМ

ВЫВОДЫ

1. Интервалы нормальных показателей ротационной тромбоэластометрии у небеременных женщин, в различные периоды беременности, родильниц и рожениц имеют значимые различия и должны использоваться в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений.

2. Значения тестов ротационной тромбоэластометрии, вытекающие из мета-анализа, тождественны аналогичным показателям, обнаруженным в когортах женщин Красноярского края, при этом FIBTEM может эффективно использоваться для определения потребности в дотации фибриногена при восполнении кровопотери.

3. Применение оригинального алгоритма диагностики и коррекции коагулопатии при акушерском кровотечении позволит сократить необоснованное использование свежзамороженной плазмы (в 1,45 раза), транексамовой кислоты, частоту раннего послеродового кровотечения на 4,7 %, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии два дня и более на 10,8 % (в сравнении с контролем – 23,0 % и 12,2 % соответственно).

4. В процессе анестезиологического обеспечения при операции кесарево сечение применение в качестве адъюванта введение терлипессина в толщу миометрия является безопасным и снижает объём кровопотери у беременных с высокими факторами риска по развитию послеродового кровотечения.

5. Применение программы персонифицированной диагностики и интенсивного лечения родильниц с массивными послеродовыми кровотечениями с использованием ротационной тромбоэластометрии позволяет оперативно оценить состояние системы гемостаза и обеспечить как проведение целенаправленной коррекции конкретных недостающих факторов свертывания крови, так и необоснованного введения потенциально опасных трансфузионных сред.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе проведения интенсивной терапии у пациенток с массивным послеродовым кровотечением с целью контроля над коагуляцией необходимо использовать метод ротационной тромбоэластометрии. В ургентных ситуациях целесообразно применять референсные интервалы РОТЭМ Красноярского края.

2. В повседневной клинической практике оправдано использовать обобщенные референсные интервалы показателей ROTEM во время беременности, полученных на основании систематического обзора и мета-анализа, которые могут использоваться в повседневной клинической практике.

3. Коррекция гипокоагуляции строится на следующих положениях:

а) критерием дефицита уровня фибриногена на РОТЭМ является снижение плотности сгустка в тесте FIBTEM на 5-й минуте менее 12 мм. Для коррекции дефицита необходимо провести трансфузию криопреципитата из расчета 1 доза на 10 кг массы тела. Необходимо провести контроль адекватности проведенной терапии повторением теста FIBTEM, при необходимости повторить трансфузию криопреципитата;

б) критерием наличия тромбоцитопении или тромбоцитопатии на РОТЭМ является снижение плотности сгустка на 5-й минуте в тесте EXTEM менее 40 мм, при плотности сгустка в тесте FIVTEM более 12 мм. Для коррекции дефицита необходимо провести трансфузию тромбоконцентрата из расчета 1 доза на 10 кг массы тела. Необходимо провести контроль адекватности проведенной терапии повторением теста EXTEM, при необходимости повторить трансфузию тромбоконцентрата;

в) критерием наличия дефицита плазменных факторов свертывания крови на РОТЭМ является увеличение показателя СТ – времени образования сгустка в тесте EXTEM более 70 секунд. Для коррекции дефицита необходимо провести трансфузию СЗП из расчета 10–15 мл на 10 кг массы тела. Необходимо провести контроль адекватности проведенной терапии повторением теста EXTEM, при необходимости повторить трансфузию СЗП;

г) критерием наличия гиперфибринолиза на РОТЭМ является увеличение показателя ML EXTEM более 15 %. Для коррекции избыточного фибринолиза необходимо ввести транексамовую кислоту из расчета 10–15 мг/кг и повторить тест.

4. С целью профилактики послеродовых кровотечений во время операции КС у пациенток высокой группы риска по развитию послеродового кровотечения необходимо вести терлипрессин в толщу миометрия в края раны матки после пересечения пуповины плода до отделения плаценты от плацентарной площадки в дозе 0,4 мг (4 мл), разведенный 0,9 % раствором натрия хлорида до 10 мл.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Спонтанный разрыв матки по рубцу после операции кесарево сечение в сочетании с вращением плаценты / В. Б. Цхай, А. П. Колесниченко, Ю. Г. Гарбер [и др., в том числе **Ю. С. Распопин**] // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2015. – № 4. – С. 74–78.

2. Оценка эффективности эмболизации маточных артерий в снижении интраоперационной кровопотери у беременных с полным предлежанием плаценты / В. Б. Цхай, А. В. Павлов, Ю. Г. Гарбер [и др., в том числе **Ю. С. Распопин**] // **Акушерство и гинекология**. – 2015. – № 8. – С. 59–64.

3. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (протоколы лечения) / Е. М. Шифман, А. В. Куликов, Д. Н. Проценко [и др., в том числе **Ю. С. Распопин**] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 81–100.

4. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях / Е. М. Шифман, А. В. Куликов, А. М. Роненсон [и др., в том числе **Ю. С. Распопин**] // **Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова**. – 2019. – № 3. – С. 9–33.

5. Референсные интервалы параметров ротационной тромбоэластометрии у беременных и родильниц Красноярского края: одноцентровое рандомизированное исследование / **Ю. С. Распопин**, В. В. Потылицина, А. И. Грицан [и др.] // **Тромбоз, гемостаз и реология**. – 2020. – № 3. – С. 47–54.

6. Профилактика и лечение геморрагических осложнений, связанных с применением антитромботических препаратов на этапах обезболивания родов и операции кесарево сечение. Методические рекомендации / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, Е. В. Ройтман [и др., в том числе **Ю. С. Распопин**] // **Анестезиология и реаниматология**. – 2021. – № 2. – С. 6–18.
7. Референсные показатели ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц: систематический обзор и мета-анализ / А. М. Роненсон, Е. М. Шифман, А. В. Куликов **Ю. С. Распопин** // **Анестезиология и реаниматология**. – 2021. – № 3. – С. 28–40.
8. 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.
9. 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 [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 26–32.
10. ROTEM parameters during pregnancy: A meta-analysis / A. M. Ronenson, E. M. Shifman, A. V. Kulikov, **Y. S. Raspopin** // **International Journal of Obstetric Anesthesia**. – 2021. – Vol. 46 (SUP. 1) – P. 102988 : 7–8.
11. 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.
12. Безопасность применения терлипрессина в профилактике послеродовых кровотечений у беременных с гипертензивными расстройствами во время беременности / **Ю. С. Распопин**, Н. Ю. Пылаева, Е. М. Шифман [и др.] // **Анестезиология и реаниматология**. – 2022 – № 3. : С. 46-54.
13. Референсные интервалы показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности / А. П. Колесниченко, В. В. Потылицина, **Ю. С. Распопин**, А. А. Миллер // **Современные проблемы анестезиологии и интенсивной терапии : сборник трудов научно-практической конференции**. – Красноярск, 2014. – С. 213–215.
14. Значение современной тромбоэластометрии в практике анестезиолога-реаниматолога / В. В. Потылицина, А. П. Колесниченко, О. Н. Соловьев, **Ю. С. Распопин** // **Современные проблемы анестезиологии и интенсивной терапии : сборник трудов научно-практической конференции**. – Красноярск, 2015. – С. 102–105.
15. Алгоритм диагностики коагулопатии методом ротационной тромбоэластометрией при массивной акушерской кровопотере / **Ю. С. Распопин**, А. А. Миллер, П. В. Кох,

А. П. Колесниченко // Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии : труды 14-й краевой научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и неонатологов. – Красноярск, 2018. – С. 19–23.

16. Коррекция консервативного гемостаза во время массивной акушерской кровопотери / В. В. Потылицина, **Ю. С. Распопин**, А. П. Колесниченко, А. А. Миллер // Congress on Open Issues on Hemostasis and Thrombosis – 2018 together with the 9th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology. The Book of Abstracts. – Saint Petersburg, 2018. – С. 214–215.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
дАД	– диастолическое артериальное давление
ИТТ	– инфузионно-трансфузионная терапия
КГБУЗ КККЦОМД	– Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»
КС	– кесарево сечение
МНО	– международное нормализованное отношение
РОТЭМ, ROTEM	– ротационная тромбоэлостометрия
сАД	– систолическое артериальное давление
СЗП	– свежезамороженная плазма
срАД	– среднее артериальное давление
ТВ	– тромбиновое время
ФГБУ «ЦЭККМП»	– Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи»