



СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Н.У.Бабажанова., Д.Ф.Нажметдинова., У.Ю. Юсупов.

Республиканский специализированный научно-практический центр Акушерства и Гинекологии
г.Ташкент. Узбекистан.

✓ *Резюме*

С появлением современных концентратов факторов свертывания, нам представлена возможность управлять кровотечением, избегая появления столь грозных осложнений. Мы проанализировали вероятность применения нового концентрата протромбинового комплекса Октаплекс в акушерской практике и можно сказать, что включение данного препарата в схему лечения массивного кровотечения имеет ряд существенных преимуществ перед стандартной схемой лечения.

Ключевые слова: массивные акушерские кровотечения, протромбиновый комплекс, система гемостаза.

MASSIV AKUSHERLIK QON KETISHINI DAVOLASH USULLARINI TAKOMILLASHTIRISH

N.U.Babajanova., D.F.Najmetdinova

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy markazi.
Toshkent, O'zbekiston

✓ *Rezume*

Zamonaviy qon ivish omili kontsentratlarining paydo bo'lishi bilan biz qon ketishini nazorat qilish, bunday dahshatli asoratlar paydo bo'lishining oldini olish imkoniyatiga egamiz. Biz akusherlik amaliyotida Octaplex protrombin kompleksining yangi kontsentratidan foydalanish imkoniyatini tahlil qildik va shuni aytishimiz mumkinki, ushbu preparatni massiv qon ketishni davolash rejimiga kiritish standart davolash rejimiga nisbatan bir qator muhim afzalliklarga ega.

Kalit so'zlar: massiv akusherlik qon ketishi, protrombin kompleksi, gemostaz tizimi.

IMPROVING THE METHODS OF TREATMENT OF MASSIVE OBSTETRIC BLEEDING

N.U.Babajanova., D.F.Najmetdinova

Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology
Tashkent site, Uzbekistan

✓ *Resume*

With the advent of modern clotting factor concentrates, we have the opportunity to control bleeding, avoiding the occurrence of such formidable complications. We analyzed the possibility of using a new concentrate of the prothrombin complex Octaplex in obstetric practice and we can say that the inclusion of this drug in the treatment regimen for massive bleeding has a number of significant advantages over the standard treatment regimen.

Key words: massive obstetric bleeding, prothrombin complex, hemostasis system.

Актуальность

Послеродовое кровотечение (ПРК) остается одной из нерешенных проблем материнской смертности и заболеваемости во всем мире. В структуре материнской смертности это осложнение в настоящее время занимает лидирующее положение и составляет 25 жизней во всем мире [1,3,7].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире происходит примерно 14000000 родов, осложняются послеродовыми кровотечениями, из которых 120 000-14 000 сопровождаются тяжелыми осложнениями и смертью (50% в первые 24 часа), а 200000 приводят к женской инвалидности.

В Соединенных Штатах считается, что массивная кровопотеря во время родов составляет 12%, из которых 73% случаю можно оказать квалифицированную помощь, в то время как в Великобритании считается, что уровень смертности от этой категории кровопотери составляет третье место, а 53% может быть оказана своевременная помощь. В Африки показатель материнской смертности от массивных кровотечений составляет 35-60%.

По данным Национального комитета Республики Узбекистан, материнская смертность от акушерских кровотечений составляет 25,8% [4,10,14].

Среди причин материнской смертности в Узбекистане акушерские кровотечения занимают первое место. Согласно 5-летнему отчету критического анализа материнской смертности (ОЭСР) (Нажмутдинова Д.К., Джабборова Ю.К., 2015) в Узбекистане 91% случаев кровотечений наблюдалось у женщин (25,8% случаев приходилось на материнскую смертность), 72% риска кровотечения у женщин после экстренной операции кесарева сечения в 22% случаев при плановой операции кесарева сечения наблюдалось массивное кровотечение.

В первичном звене от акушерского кровотечения материнская смертность произошла в 37% случаев. Задержка доставки компонентов крови наблюдалась в 54% случаев. 57% беременных женщин с осложнением акушерского анамнеза пришлось лечить в 3 этапа, но роды у них проводились в районном медицинском объединении.

Учитывая, что множественные причины массивного кровотечения и геморрагического шока можно предотвратить в акушерстве, важно придерживаться протокола оказания неотложной медицинской помощи пациентам этой категории, так как все диагностические и лечебные мероприятия ограничены.

Изменения в деятельности органов и систем происходят, прежде всего за счет систем свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза-, повышение концентрации и активности естественных коагулянтов приводит к развитию коагуляционного синдрома [5,11,15].

Физиологические изменения в системе гемостаза поддерживаются наличием комплекса плазмы, после прерывания беременности приводит к обратному развитию. Повышается активность факторов свертывания крови, особенно фибриногена, волокна фибрина прилипают к стенке плаценты, происходит фибринолиз, что предотвращает кровотечение при отслойке плаценты. Интактные тромбоциты способны продуцировать простациклин, который является сосудорасширяющим средством и ингибитором агрегации тромбоцитов. Как правило, существует баланс между простациклином и тромбоксаном, который действует как сосудосуживающее средство. Нарушение агрегационных свойств тромбоцитов приводит к нарушению микроциркуляции. Выработка простациклина у беременных с осложнениями при преэклампсии снижается, тромбоцитогенераторная функция тромбоцитов преобладает, продолжительность жизни тромбоцитов снижается, количество тромбоцитов во время физиологической беременности не уменьшается [6,12,17]. По мере изменений в системе гемостаза у женщин, перенесших физиологическую беременность, повышается активность II, VII, VIII, X, D-димеров. Нарушение адаптационных физиологических механизмов системы гемостаза является преморбидным фоном для развития тромбогеморрагических осложнений [8,9,13].

Таким образом, в дородовом периоде важную роль играет оценка степени выраженности адаптивных изменений в системе гемостаза и прогнозирование геморрагических осложнений в период подготовки к родам. Многие исследования показали, что недостаточное развитие системы гемостаза во время беременности, как было установлено, приводит к кровотечениям во время родов в 15% случаев. Декомпенсация гемостатического потенциала приводит к массивному кровотечению.

Цель исследования: улучшить исходы лечения массивных акушерских кровотечений

Материал и методы

Данные исследования проводились в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии с января по май 2020 года. Препарат применялся для устранения акушерского кровотечения. От пациента, участвующего в исследовании, были получены письма-согласия и применялся препарат Octaplex-500. Пациенты, участвовавшие в исследовании, были проинформированы об этом препарате. Средний возраст пациентов, участвовавших в нашем исследовании, составлял 25 (22-29) лет. За прошедшее время 302 женщины в Республике Узбекистан использовали 640 флаконов препарата протромбинового комплекса. В 157 случаях препарат применялся при массивных акушерских кровотечениях. Доза Октаплекса составляло 1мл/кг или 25МЕ/кг. Скорость введения -1-3 мл/мин. 1-флакон вводился примерно 6-7 минут. Применение 2-3 флакона препарата почти во все случаи предотвратила кровотечение, в 89% случаев удалось сохранить орган, и за это время по сравнению с 2019 годом материнская смертность, возникающая в результате акушерского кровотечения, снизилась в 5,5 раз. Повторнородящие женщины раньше не получали антитромботическую терапию.

Мы разделили женщин, принимавших участие в нашем исследовании, на 2 группы по параметрам коагуляционного гемостаза и гемограммы. В 1- группу вошли пациентки, получавшие октаплекс по поводу массивного акушерского кровотечения, во 2-ю группу пациентки получали традиционную интенсивную терапию, указанную в национальных протоколах.

Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование на всех сроках наблюдения, включая общий анализ крови и мочи, фибриноген, АЧТВ, ПТИ, тромбиновое время, МНО, Д-димер, ВСК по Сухареву.

Данные, полученные в результате исследования, включали функции статистической обработки, статистическую обработку на персональном компьютере Pentium-IV с использованием пакета программ Microsoft Office Excel-2012. Среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение (s), средняя стандартная ошибка (m), средние показатели (частота, %) использовались для расчета дисперсии параметрическими и непараметрическими статистическими методами исследования, статистическая ценность полученных измерений определялась по критерию Стьюдента (t) путем вычисления вероятности ошибки (R) путем изучения нормальности распределения и равенства дисперсии головы (F – критерий Фишера) методом Степень достоверности $R < 0,05$ считалась статистически значимым изменением. Статистическую значимость качественных измерений рассчитывали с использованием критерия χ^2 (ХI-квадрат) и Z-критерия (glans,1998) в соответствии со следующей формулой:

$$z = (p_1 - p_2) \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{p(1-p) \cdot (n_1 + n_2)}}$$

$p_1 = \mu_1/n_1$ и $p_2 = \mu_2/n_2$ - сопоставимые частоты экспериментов, в то время как $p = (\mu_1 + \mu_2)/(n_1 + n_2)$ - средняя частота повторения, с которой знаки формируются в обеих группах.

Результат и обсуждения

Исследования по анализу эффективности лечения у пациентов, участвовавших в исследовании, показали, что только 2 из 9 изученных показателей (20%) существенно изменились - гемоглобин увеличился с $90,8 \pm 0,6$ г/л до $94,5 \pm 0,9$ ($P < 0,05$), а количество лейкоцитов снизилось с $9 \pm 0,9 \times 10^9$ до $8,2 \pm 0,8$ ($P < 0,05$). Все остальные показатели остались на уровне показателей до лечения ($P > 0,05$). Это относится к сегментоядерным и палочкоядерным нейтрофилам ($P > 0,05$), относительному количеству нейтрофилов ($P > 0,05$), относительному количеству моноцитов ($P > 0,05$), гематокриту ($P > 0,05$) и СОЭ ($P > 0,05$).

Таблица 1. Показатели периферической крови пациентов, участвовавших в исследовании

Показатели	Референсные показатели	1-группа	2-группа
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,2±0,2	3,9±0,2	2,9±0,3
Гемоглобин, г/л	123,8±0,5	128,5±0,4	94,5±0,9
Лейкоциты, $10^9/л$	5,8±0,5	5,3±0,9	8,2±0,8
Нейтрофилы/я, %	3,1±0,6	5,6±1,0	7,8±1,2
Нейтрофилы, с/я, %	57,4±1,0	58,7±1,5	50,6±1,1
Лимфоциты, %	19,3±1,1	25,8±1,4	22,6±1,3
Моноциты, %	3,1±0,2	6,3±0,5	4,9±0,7
Гематокрит, %	36,7±0,1	32,5±0,8	28,8±1,2
СОЭ, мм/ч	10,2±0,3	13,9±0,6	19,7±0,9

Примечание: * - различия значимы для группы 1 (*- $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$), ^ - различия значимы для группы 2 (^- $P<0,001$)

Полученные результаты показали, что традиционное лечение было неэффективным у обследованных пациентов. Таким образом, не было отмечено существенного влияния на показатели периферической крови пациентов, которые занимались традиционным методом лечения. Эффективность лечения у пациентов, включенных в эту группу, составила 22,0%.

У пациентов 1-й группы, то есть при применении предлагаемого нами препарата, было обнаружено достоверное отличие от изученного показателя 9 (89,0), за исключением относительного параметра моноцитов, данные не были взаимно достоверными - соответственно 5,5±0,8% до лечения и 6,3±0,5% после лечения ($P>0,05$).

Следует отметить, что количество эритроцитов значительно увеличилось в 1,41 раза 2,8±0, с $1 \times 10^{12}/л$ до 3,9±0,2 $\times 10^{12}/л$, $P<0,05$, гемоглобин увеличился в 1,28 раза (с 100,4±0,5 г/л до 128,5±0,4 г/л, $R<0,05$), количество лейкоцитов уменьшилось в 1,78 раза (с 9,6±1, Т/или нейтрофилов уменьшилось в 1,92 раза (с 10,8±1,0% до 7,8±1,0%, $R<0,001$), наблюдалось увеличение s/или нейтрофилов в 1,27 раза (с 45,9±1,7% до 58,7±1,5%, $R<0,05$). Индекс гематокрита после лечения увеличился в 1,20 раза с 27,3±0,8% до 32,5±0,8% ($R<0,005$), СОЭ снизился соответственно в 1,35 раза - с 19,7±0,9% до 13,9±0,6% ($R<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности нового метода лечения, который рекомендуется применять в отношении показателей периферической крови. Таким образом, изучение параметров периферической крови до и после кровотечений у женщин от рекомендованного лечения показало, что 9 из 9 изученных показателей (90,0%) достоверно изменились в положительную сторону ($P<0,05$).

Из 7 перечисленных параметров все (100%) значительно изменились и в разных направлениях. Если показатели АЧТВ, ПТВ, МНО значительно снизились по сравнению с контрольными данными ($R<0,05$ - $R<0,001$), было обнаружено, что из представленных данных можно видеть, что время тромбина увеличилось по сравнению с контрольными показателями фибриногена, D-димера, ПТИ ($P<0,05$ - $P<0,001$).

Таблица 2

Показания к коагуляционному гемостазу у пациентов, участвующих в исследовании

Показатели	Референсные показатели	1-группа	2-группа
АПТВ, сек	27,3±0,5	38,1±1,0	34,2±1,0
ПВ, сек	12,1±0,1	16,4±0,1	12,1±0,2
Тромбиновое время, сек	13,3±0,5	16,2±0,8	15,0±0,9
Фибриноген, г/л	2,4±0,4	4,7±0,7	5,8±1,3
D-димер, нг/мл	231,6±24,6	604,9±35,2	1103,8±57,9
МНО	0,9±0,05	0,9±0,06	0,6±0,08
ПТИ, %	81,4±0,4	83,6±0,3	86,3±0,4

Примечание: * - различия значимы для группы 1 (*- $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$), ^ - различия значимы для группы 2 (^- $P<0,001$)

Стоит отметить, что традиционное лечение не оказывает достаточно выраженного влияния на показатели коагуляционного гемостаза.

Таким образом, сравнительное изучение показателей коагуляционного гемостаза у пациентов 2-й группы до и после традиционного лечения показало, что эффективность лечения составила всего 26,8%.

Как видно из таблицы 2, до начала рекомендованного лечения у пациентов 1-й группы практически все показатели гемостаза были значительно изменены.

Показатели коагуляционного гемостаза повысились по сравнению с контрольными значениями ($P < 0,05$ - $P < 0,001$). Из изученных показателей коагуляционного гемостаза видно, что показатель 6 соответственно увеличился, это изменение составляет 86,7%.

Стоит отметить, что практически все параметры вышли на уровень нормальных значений. АЧТВ увеличился до $38,1 \pm 1,0$ СЕК, превысив значение до обработки в 1,35 раза ($R < 0,05$). Аналогичная тенденция изменения наблюдалась в ПТВ, где увеличение составило 1,55 раза ($R < 0,05$). Значительное снижение количества фибриногена видно из таблицы. Видно, что количество D-димера значительно уменьшилось по сравнению со 2-й группой ($R < 0,001$).

Заключение

Таким образом, если эффективность лечения при оказании помощи традиционным методом составляет 28,5%, то из приведенных выше показателей также можно узнать, что 85,6% результата может быть достигнуто при оказании помощи пациентам с помощью предложенного нами метода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Баринов С. В. Эмболия амниотической жидкостью: интенсивная терапия и акушерская тактика. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 20.10.2017 г. № 15-4/10/2-7317. В книге: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание третье, дополненное и переработанное / Под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – М.: Медицина, 2018. – С. 238–269.
2. Куликов А. В., Шифман Е. М., Буланов А. Ю. и др. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протокол). В книге: Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Издание второе, дополненное и переработанное / Под ред. А. В. Куликова, Е. М. Шифмана. – М.: Медицина, 2017. – С. 462–489.
3. Каримова Н.Н., Аюпова Ф.М. «Пути улучшения качества жизни женщин перенесших послеродовое кровотечение» // Вестник врача. - Самарканд, 2019. – №3- Стр. 62-68.
4. Каримова Н.Н., Поянов О.Й., Ахмедов Ф.К., Зокирова Н.Р. «Некоторые биохимические механизмы дисфункции эндотелия у женщин, перенесших массивные кровотечения в родах» // Доктор ахборотномаси. - Самарканд, 2020. – №2(94). Стр. 47-51.
5. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорян А.М., Кутакова Ю.Ю., Черепнина А.Л., Штабницкий А.М. Актуальные вопросы лечения послеродовых кровотечений в акушерстве. //Медицинский алфавит. 2018;1(9):14-17.
6. Фролова, О. Г. О комплексе мер по снижению предотвратимых случаев материнской смертности: методические рекомендации / Фролова О. Г., Токова З. З., Королева Л. П. — М., 2017.
7. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004;126;204S-233S
8. Anderson JM, Etches D. Prevention and management of postpartum hemorrhage. //Am. Fam. Physician. 2017; 75 (6): 875-882
9. Artymuk NV, Surina MN. Drug therapy during pregnancy and labor as the risk factor of postpartum haemorrhage. Doctor. Ru. 2014; (1): 69-72. Russian (Артымук Н.В., Сурина М.Н.

Фармакотерапия при беременности и в родах как фактор риска развития послеродовых кровотечений // Доктор Ру. 2018. №1. С. 69-72).

10. Karimova N.N., Ayupova F.M., Rustamov M.U. “Analysis of childbirth stories with postpartum hemorrhage, taking into account rehabilitation measures and future of reproductive system after massive obstetric bleeding” *International //Journal of Pharmaceutical Research, Scopus/ Jan-Mar 2019/Vol 11 Issue 1.*
11. Karimova N.N. “Future of reproductive system after massive obstetric bleeding and analysis of childbirth stories with postpartum hemorrhage” // *American journal of Medicine and Medical science 2020, 10 (2) P.112- 116.*
12. Delotte J., Novellas S., Koh C., Bongain A., and Chevallier P.: Obstetrical prognosis and pregnancy outcome following pelvic arterial embolisation for post-partum hemorrhage. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 145: pp. 129–132*
13. Donna K. Hobgood, ABO O gene frequency increase in the US might be causing increased maternal mortality, *Medical Hypotheses, 10.1016/j.mehy.2020.109971, (109971), (2020).*
14. Keren O. Presky, Rezan A. Kadir, Women with inherited bleeding disorders – Challenges and strategies for improved care, *Thrombosis Research, 10.1016/j.thromres.2019.07.004, (2019).*
15. Heather Vander Meulen, Jessica Petrucci, Georgina Floros, Filomena Meffe, Katie N. Dainty, Michelle Sholzberg, The experience of postpartum bleeding in women with inherited bleeding disorders, *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, 10.1002/rth2.12246, 3, 4, (733-740), (2019).*
16. Bethany Samuelson Bannow, Barbara A. Konkle, Inherited Bleeding Disorders in the Obstetric Patient, *Transfusion Medicine Reviews, 10.1016/j.tmr.2018.06.003, 32, 4, (237-243), (2018).*
17. Zwart J. J., Dijk P. D., Roosmalen J. Peripartum hysterectomy and arterial embolization for major obstetric hemorrhage // *Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 202. — P. 150-157.*

Поступила 09.06.2022