

Факторы риска и прогнозирование вероятности периоперационных акушерских кровотечений и возможности использования терлипрессина с целью их коррекции

© Ю.С. АЛЕКСАНДРОВИЧ¹, А.В. РОСТОВЦЕВ¹, О.В. РЯЗАНОВА², П.И. МИНОЧКИН³, И.В. БОРОНИНА⁴

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия;

³БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

РЕЗЮМЕ

Послеродовое кровотечение является основной причиной материнской заболеваемости и смертности и в большинстве случаев развивается в результате отсутствия эффективного сокращения матки. С целью уменьшения частоты развития гипотонического кровотечения при операции кесарева сечения пациенткам групп высокого риска вводят терлипрессин, который оказывает местное фармакологическое воздействие на сосуды матки, способствующее их констрикции. Однако нет работ о применении терлипрессина с целью профилактики патологической кровопотери у пациенток высокого риска. **Цель исследования.** Изучить факторы риска развития периоперационных акушерских кровотечений и влияние терлипрессина на их частоту и тяжесть.

Материал и методы. Проведено проспективное рандомизированное исследование 105 женщин, родоразрешенных с помощью операции кесарева сечения. Женщинам 1-й группы ($n=70$) на фоне применения окситоцина при операции в область разреза на матке вводили терлипрессин 0,4 мг. Женщинам 2-й (контрольной) группы ($n=35$) терлипрессин не вводили.

Результаты. У 3 из 70 (4,3%) пациенток, получавших терлипрессин, было кровотечение объемом ≥ 1000 мл, тогда как патологическая кровопотеря отмечена у 14 из 35 (40%) женщин контрольной группы. Статистически значимыми факторами риска развития акушерского кровотечения объемом >1000 мл являются только исходные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ударного объема (УО). При этом увеличение ЧСС на единицу измерения связано с увеличением отношения шансов (ОШ) развития кровотечения на 21% ($p=0,026$), увеличение УО на единицу измерения связано со снижением ОШ развития кровотечения на 7% ($p=0,031$). Прогностическая формула для оценки риска кровотечения у пациенток, не получающих терлипрессин, включает значения показателей ЧСС, УО и билирубина, измеренных за час до операции. Чувствительность модели 85,7%, специфичность 90,6%. Полученное значение показателя $AUC=0,915$ свидетельствует о хорошей прогностической эффективности данной формулы.

Заключение. Терлипрессин является эффективным препаратом для снижения патологической периоперационной кровопотери объемом >1000 мл, при этом его введение в мышцу матки не оказывает влияния на системную гемодинамику.

Ключевые слова: кесарево сечение, послеродовое кровотечение, терлипрессин, частота сердечных сокращений, ударный объем.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Александрович Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Ростовцев А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0375-752X>

Рязанова О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2354-8565>

Миночкин П.И. — <https://orcid.org/0000-0002-3907-2779>

Боронина И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2266-3297>

Автор, ответственный за переписку: Рязанова О.В. — e-mail: oksanaryazanova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Александрович Ю.С., Ростовцев А.В., Рязанова О.В., Миночкин П.И., Боронина И.В. Факторы риска и прогнозирование вероятности периоперационных акушерских кровотечений и возможности использования терлипрессина с целью их коррекции. *Анестезиология и реаниматология*. 2024;3:22–29. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403122>

Risk factors and prediction of perioperative obstetric bleeding and advisability of terlipressin for correction

© YU.S. ALEKSANDROVICH¹, A.V. ROSTOVTSSEV¹, O.V. RYAZANOVA², P.I. MINOCHKIN³, I.V. BORONINA⁴

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia;

³Surgut State University, Surgut, Russia;

⁴Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

ABSTRACT

Postpartum hemorrhage (PPH) is the main cause of maternal morbidity and mortality. In most cases, PPH is a result of ineffective uterine contraction. Terlipressin contributing to uterine vessel constriction is injected in high-risk patients to reduce the incidence of hypotonic bleeding during cesarean section. However, there are no studies devoted to preventive injection of terlipressin in high-risk patients.

Objective. To study the risk factors of obstetric hemorrhage and effect of terlipressin on the incidence and severity of perioperative obstetric hemorrhage.

Material and methods. A prospective randomized study included 105 women after caesarean section. In the first group (70 women), 0.4 mg of terlipressin was intraoperatively injected into the uterine incision. In the control group (35 patients), terlipressin was not administered.

Results. Three out of 70 (4.3%) patients had blood loss ≥ 1000 ml after terlipressin injection. In the control group, pathological blood loss occurred in 14 out of 35 (40%) women. Baseline heart rate (HR) and stroke volume (SV) were significant risk factors for obstetric hemorrhage ≥ 1000 ml. HR increase per a unit of measurement is associated with increase of odds ratio (OR) of bleeding by 21% ($p=0.026$), SV increase per a unit of measurement — with decrease of OR by 7% ($p=0.031$). Prognostic formula for bleeding risk assessment in patients not receiving terlipressin includes HR, SV and serum bilirubin measured one hour before surgery. Sensitivity of this model is 85.7%, specificity is 90.6%. AUC=0.915 indicates favorable predictive efficiency of this formula.

Conclusion. Terlipressin is effective for preventing pathological perioperative blood loss ≥ 1000 ml, herewith its intramuscular administration does not affect systemic hemodynamics.

Keywords: caesarean section, postpartum hemorrhage, terlipressin, heart rate, stroke volume.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Aleksandrovich Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>

Rostovtsev A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0375-752X>

Ryazanova O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2354-8565>

Minochkin P.I. — <https://orcid.org/0000-0002-3907-2779>

Boronina I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2266-3297>

Corresponding author: Ryazanova O.V. — e-mail: oksanyazyazanova@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Aleksandrovich YuS, Rostovtsev AV, Ryazanova OV, Minochkin PI, Boronina IV. Risk factors and prediction of perioperative obstetric bleeding and advisability of terlipressin for correction. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;3:22–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202403122>

Введение

Послеродовое кровотечение, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), развивается примерно в 1–6% всех случаев, считается основной причиной заболеваемости матери и плода, является ведущим фактором госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, а в 25% родов приводит к материнской смертности [1, 2]. В России послеродовые кровотечения наравне с экстрагенитальной патологией и гипертензивными расстройствами во время беременности остаются самой важной причиной материнской заболеваемости и летальности [3].

Традиционно послеродовое кровотечение определяли как расчетную кровопотерю более 500 мл при родах через естественные родовые пути и более 1000 мл при операции кесарева сечения. Это определение пересмотрено Американским колледжем акушерства и гинекологии в 2017 г., и текущее определение — это кумулятивная кровопоте-

ря более 500 мл с признаками и симптомами гиповолемии в течение 24 ч после родов, независимо от пути родоразрешения [4].

К основным причинам послеродового кровотечения относятся атония матки, разрывы половых путей, задержка плаценты, выворот матки, аномалия плацентации, нарушения свертывания крови. Атония матки или отсутствие эффективного сокращения матки составляет от 70% до 80% всех послеродовых кровотечений [4–6]. Известно, что кесарево сечение является независимым фактором риска послеродового кровотечения [7–9].

Рутинно для профилактики гипотонического кровотечения используют утеротоники (окситоцин, карбетоцин) с целью воздействия на сократительную способность матки и снижения риска кровопотери при родоразрешении [6].

Новым направлением профилактики кровопотери при выполнении операции кесарева сечения у пациенток групп высокого риска (многоплодная беременность, миома матки, рубцы на матке (2 и более), предлежание плаценты)

является местное фармакологическое воздействие на сосуды матки, способствующее их сокращению. С этой целью все чаще используется терлипрессин, который является пролекарством для эндогенного гормона вазопрессина [10—14]. Описана высокая результативность применения терлипрессина для профилактики кровопотери при операции кесарева сечения [15, 16]. Однако до настоящего времени нерешенным остается вопрос о влиянии терлипрессина на частоту и тяжесть периоперационных акушерских кровотечений в зависимости от имеющихся у женщины факторов риска, что и послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования — изучить факторы риска развития периоперационных акушерских кровотечений и влияние терлипрессина на их частоту и тяжесть.

Материал и методы

Проспективное рандомизированное исследование проведено на базе перинатального центра БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1». Дизайн исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол от 11.11.21 №04/10).

Обследованы 105 беременных женщин после оформления информированного добровольного согласия на участие в настоящем клиническом испытании. Пациентки рандомизированы на две группы с помощью таблицы случайных чисел, сгенерированной в программе Statistica 12. В 1-ю группу вошли 70 женщин, которым на фоне общепринятой терапии, направленной на профилактику акушерских кровотечений и включающей введение окситоцина, дополнительно вводили терлипрессин 0,4 мг в область разреза на матке. Во 2-ю группу вошли 35 пациенток, которым терлипрессин не вводили, комплекс профилактических мероприятий был аналогичен таковому у пациенток 1-й группы.

Целевая популяция исследования определена следующими критериями включения: беременные женщины в возрасте 20—46 лет, срок гестации 35—41 нед, наличие риска акушерского кровотечения. Риск акушерского кровотечения оценивали согласно стратификации предрасполагающих факторов, которая приведена в клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, и классифицирует пациенток на три группы риска [17].

Пациенткам обеих групп в асептических условиях выполняли спинальную анестезию (СА) раствором ропивака-

ина гидрохлорида 0,5% в положении лежа на боку на уровне L_{II}—L_{III}. Клинико-лабораторный мониторинг включал изучение объективного статуса, общий анализ крови (использовали анализатор гематологический XP-300, Sysmex Corporation, Япония), биохимическое исследование и анализ электролитного состава крови (анализатор биохимический для лабораторной диагностики *in vitro*, HUMAN Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica GmbH, Германия), изучение системы гемостаза (коагулометр TS 4000, High Technology, Inc., США), кислотно-основного равновесия и газового состава крови (анализатор кислотно-щелочного и газового состава крови ABL-800 FLEX, Radiometer Medical ApS, Дания), оценку гемодинамики с помощью монитора импедансной кардиографии NICCOMO, Medis Medizinsche Messtechnik GmbH, Германия), ЭКГ в 12 отведениях (электрокардиограф MAK 600, GE Medical Systems Information Technologies, Inc., США).

Проверку данных на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка. Сравнение распределения и медиан, а также проверку статистической значимости их различий между группами проводили с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни, Краскела—Уоллиса, Уилкоксона и Фридмана в зависимости от количества сравниваемых групп и их связи между собой. Прогностическая эффективность полученной модели определялась анализом ROC-кривой, построенной для каждой прогностической модели, и соответствующего ей значения AUC. Уровень статистической значимости принят равным 0,05 ($p < 0,05$) для всех статистических процедур сравнения и оценки статистических параметров. Все вычисления проведены с использованием статистического пакета Statistica v. 12.0, а также специализированных библиотек в программной среде R.

Результаты и обсуждение

Исследование показателей возраста женщин на момент оперативного вмешательства, паритета беременности и родов, а также риска анестезии показало отсутствие статистически значимых различий между группами рожениц (табл. 1).

Распространенность состояний, связанных с риском развития интраоперационных кровотечений, таких как миомы, многоплодная беременность, рубцы на матке (2 и более), аномалии предлежания плаценты, в группах сравнения не имела статистически значимых различий (рис. 1). Результаты анализа параметров гемодинамики в периоперационном периоде представлены в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика состояния пациенток исследуемых групп

Table 1. Characteristics of patients in study groups

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

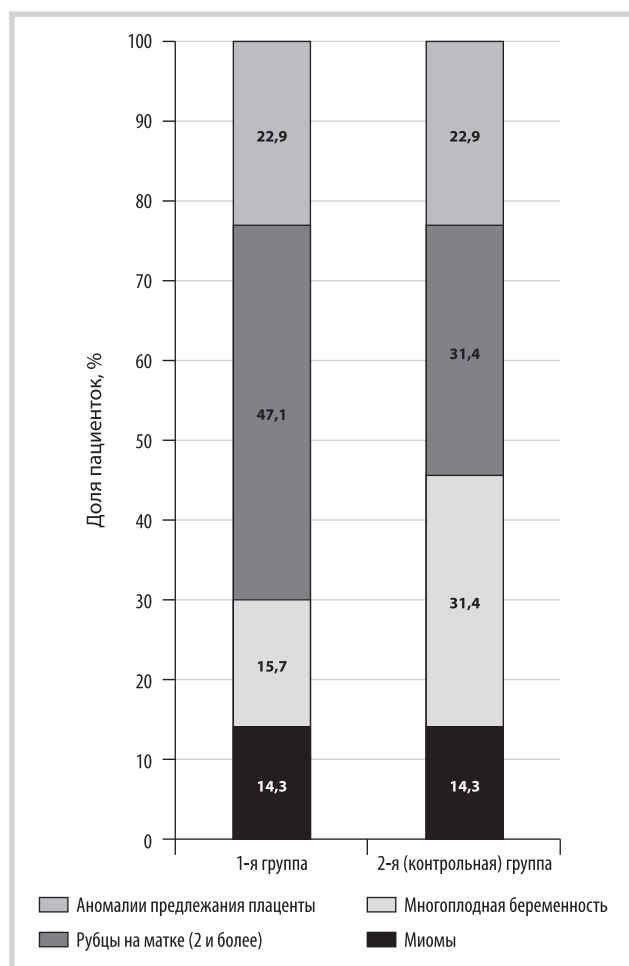


Рис. 1. Частота выявления факторов риска периперационного акушерского кровотечения.

Fig. 1. Frequency of detection of risk factors for perioperative obstetric bleeding.

Различия между этапами операции для ЧСС и системного сосудистого сопротивления (ССС) у женщин обеих групп были статистически значимыми на протяжении всего периода наблюдения, от исходной регистрации данных (перед операцией) до конца операции. Однако между группами различия показателей ЧСС и СССР не были статистически значимыми ни на одном из исследуемых этапов. После выполнения СА отмечено снижение данных показателей, что обусловлено в основном симпатической блокадой. Во время следующего этапа (применение терлипрессина) у женщин обеих групп зарегистрировано повышение ЧСС и наблюдалась тенденция к снижению уровня СССР. Динамика ЧСС на протяжении всего периода наблюдения была сопоставимой у женщин контрольной группы и пациенток 1-й группы, получавших терлипрессин, что подтверждается отсутствием статистической значимости различий ЧСС между группами на протяжении всей операции. Динамика СССР также была сходной у женщин обеих групп и не имела статистической значимости различия ни в одной точке измерения.

Динамика показателей сердечного выброса (СВ) и ударного объема (УО) демонстрирует исходно низкие значения, уровень СВ несколько повышался на этапе выполнения СА и значительно возрастал после введения терлипрессина. У пациенток контрольной группы, которым терлипрессин

не вводили, также прослеживалось статистически значимое повышение уровней СВ и УО, в конце оперативного вмешательства эти показатели оставались приблизительно на одном уровне (с незначительным снижением).

К основным компенсаторным механизмам, направленным на защиту от кровотечения при родоразрешении, относят изменения в системе гемостаза, а также перестройку сердечно-сосудистой системы, которая начинается примерно на 6-й неделе беременности. Происходит увеличение объема крови на 45% (1200—1600 мл) с достижением максимального уровня 4700—5200 мл примерно на 32-й неделе [18]. Отмечается изменение маточного кровотока со 100 мл/мин в начале беременности до 700 мл/мин к доношенному сроку, что составляет примерно 10% от общего СВ.

Во время родов кровопотери контролируется сокращением миометрия, местными децидуальными гемостатическими факторами и факторами системной коагуляции, а дисбаланс этих механизмов может привести к развитию послеродового кровотечения [19].

Женщины в родах могут потерять >1000 мл крови без клинических признаков шока из-за увеличения объема крови во время беременности. Тахикардия часто является единственным признаком, даже при кровопотере до 25—35% от общего объема крови. Это маскирует тяжесть кровотечения и является одной из причин больших трудностей клинической оценки акушерского кровотечения [2].

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

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

Кровопотеря приводит к снижению объема циркулирующей крови (ОЦК), УО и СВ. Снижение ОЦК сопровождается уменьшением конечного диастолического объема, УО и тахикардией, что является гемодинамическим механизмом компенсации гиповолемии. Однако наблюдаемые гиперкатехоламинемия и тахикардия не сопровождаются значительным повышением СССР. Выявленные изменения можно объяснить влиянием СА. Эти механизмы влияния симпатолитизиса при центральных блоках на показатели гемодинамики известны и описаны в литературе [20].

Отмечается статистически значимое повышение значений СВ и УО в конце оперативного вмешательства, что, вероятно, обусловлено устранением фактора аортокавальной компрессии после проведения оперативных родов и подтверждает предположение о роли данного механизма в описываемой динамике изучаемых показателей. С целью устранения синдрома аортокавальной компрессии целесообразно осуществлять наклон (поворот) стола влево на 30° и более, а не на 15°, как рекомендовалось ранее [21].

Таблица 2. Показатели гемодинамики в периоперационном периоде

Table 2. Perioperative hemodynamic parameters

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

Примечание. СА — спинальная анестезия; ЧСС — частота сердечных сокращений; СВ — сердечный выброс; УО — ударный объем; СССР — системное сосудистое сопротивление.

Таблица 3. Сравнение объемов кровопотери при родоразрешении

Table 3. Comparison of blood loss during delivery

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

Сравнительный анализ объема кровопотери у пациенток, получавших терлипрессин, и пациенток контрольной группы представлен в табл. 3.

Патологическая кровопотеря (объемом ≥ 1000 мл) отмечена у 14 (40%) из 35 беременных, не получающих терлипрессин интраоперационно. У беременных этой группы исследовали факторы риска кровотечения, а также эта группа взята в качестве обучающей выборки для разработки прогностической модели риска развития кровотечения. Кровотечение объемом > 1000 мл было у 3 (4,3%) из 70 пациенток, получающих терлипрессин.

Аналогично результатам нашего исследования значительное уменьшение частоты развития патологической кровопотери при применении терлипрессина продемонстри-

ровано в работе Ю.С. Распопина и соавт. (2022). Однако в мировой литературе мы не встретили ни одной работы о применении терлипрессина с целью профилактики патологической кровопотери у пациенток высокого риска [16].

Исследование факторов риска акушерского кровотечения проводили методом логистической регрессии, откликом была переменная бинарного типа «кровотечение > 1000 мл» с вариантами значений 1/0 (кровотечение есть/нет). Независимыми переменными являлись все показатели, которые регистрировались на этапе до операции, а именно: показатели центральной гемодинамики и работы сердца, показатели лейкоцитарной формулы крови и биохимические показатели крови, а также ряд показателей свертывающей системы крови.

Для оценки общей информативности каждого показателя в отношении кровотечения > 1000 мл сначала проведен однофакторный анализ. В итоге получено, что только три показателя — ЧСС, УО и шоковый индекс (ШИ) статистически значимо ассоциированы с кровопотерей > 1000 мл. Так, увеличение ЧСС на единицу измерения связано с увеличением отношения шансов (ОШ) кровотечения объемом > 1000 мл на 17% ($p=0,010$); увеличение УО на единицу измерения связано со снижением ОШ кровотечения объемом > 1000 мл на 6% ($p=0,017$); увеличение ШИ на 0,1 единицы измерения связано с увеличением ОШ кровотечения объемом > 1000 мл в 4,3 раза ($p=0,017$).

Таблица 4. Сравнение результатов однофакторного и многофакторного анализа ассоциативной связи показателей, измеренных на этапе до операции с кровопотерей объемом более 1000 мл**Table 4.** Univariate and multivariate analysis of preoperative parameters associated with blood loss ≥ 1000 ml

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

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; СССР — системное сосудистое сопротивление; УО — ударный объем.

Таблица 5. Коэффициенты прогностической формулы для оценки риска кровопотери ≥ 1000 мл**Table 5.** Coefficients of prognostic formula for assessing the risk of blood loss ≥ 1000 ml

Показатель	Коэффициент (СО)	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Сдвиг	−8,87 (6,58)	0,00014	[0,00; 56,08]	0,178
ЧСС	0,19 (0,08)	1,21	[1,03; 1,41]	0,026
УО	−0,077(0,036)	0,93	[0,86; 0,99]	0,031
Билирубин	−0,49 (0,27)	0,61	[0,36; 1,04]	0,070

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; УО — ударный объем.

Результаты многофакторного анализа для отдельных параметров и соответствующие результаты однофакторного анализа для сравнения представлены в **табл. 4**.

С целью удалить малоинформативные показатели проведен заключительный этап анализа факторов риска методом логистической регрессии с пошаговым исключением неинформативных переменных (**табл. 5**).

Результаты данного анализа указывают на то, что статистически значимыми факторами риска кровотечения объемом > 1000 мл из исходно представленных показателей являются только исходные уровни ЧСС и УО. При этом увеличение ЧСС на единицу измерения связано с увеличением ОШ кровотечения > 1000 мл на 21% ($p=0,026$), увеличение УО на единицу измерения связано со снижением ОШ кровотечения объемом > 1000 мл на 7% ($p=0,031$).

Классическими маркерами гемодинамической стабильности являются не только ЧСС и АД, но также цвет и температура кожи, диурез [22], которые могут меняться не только из-за объема кровопотери, но из-за других факторов, таких как боль, переохлаждение, прием анальгетиков, бета-блокаторов и т.п. [23].

Известно, что ЧСС выше 100—120 ударов в минуту регистрируется, когда пациенты теряют около 750—1500 мл объема крови, в то время как снижение уровня артериального давления наблюдается, когда пациенты теряют от 1500 мл до 2000 мл объема крови [24]. У исследуемых нами пациентов обеих групп медиана значений ЧСС не достигала этих критических уровней.

В нашем исследовании из многих возможных предикторов акушерского кровотечения статистически значимыми оказались только показатели ЧСС и УО, измерен-

ные до начала оперативного вмешательства. Аналогичные результаты получены R.C. Pacagnella и соавт. (2021). Показано, что ЧСС положительно коррелирует с объемом кровопотери. Точка отсечения ЧСС 105 ударов в минуту, измеренная между 21-й и 40-й минутами после родов, выявляла кровопотерю ≥ 1000 мл со специфичностью 90% [25]. При этом следует отметить, что в отличие от этих авторов в нашем исследовании ШИ не продемонстрировал прогностической значимости.

Известно, что в процессе беременности происходят изменения во всех органах и системах. Повышение ЧСС и УО, свидетельствующее о высокой вероятности развития тяжелой кровопотери, по всей видимости, связано с формированием большого количества коллатералей сосудистого русла, требующего усиления работы сердечно-сосудистой системы, особенно у пациенток с осложнениями беременности (миома, многоплодная беременность, рубцы на матке (2 и более), предлежание плаценты).

Прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения > 1000 мл у пациенток, не получающих интраоперационно терлипрессин, включает три показателя, измеренных за час до операции, а именно ЧСС, УО и уровень билирубина.

$$ОШ = \exp(-8,87 + 0,19 \cdot ЧСС - 0,077 \cdot УО - 0,49 \cdot \text{уровень билирубина})$$

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

Порог классификации при максимальной точности данной прогностической модели, равной 88,6%, находится на уровне 0,513. Для этого порога чувствительность моде-

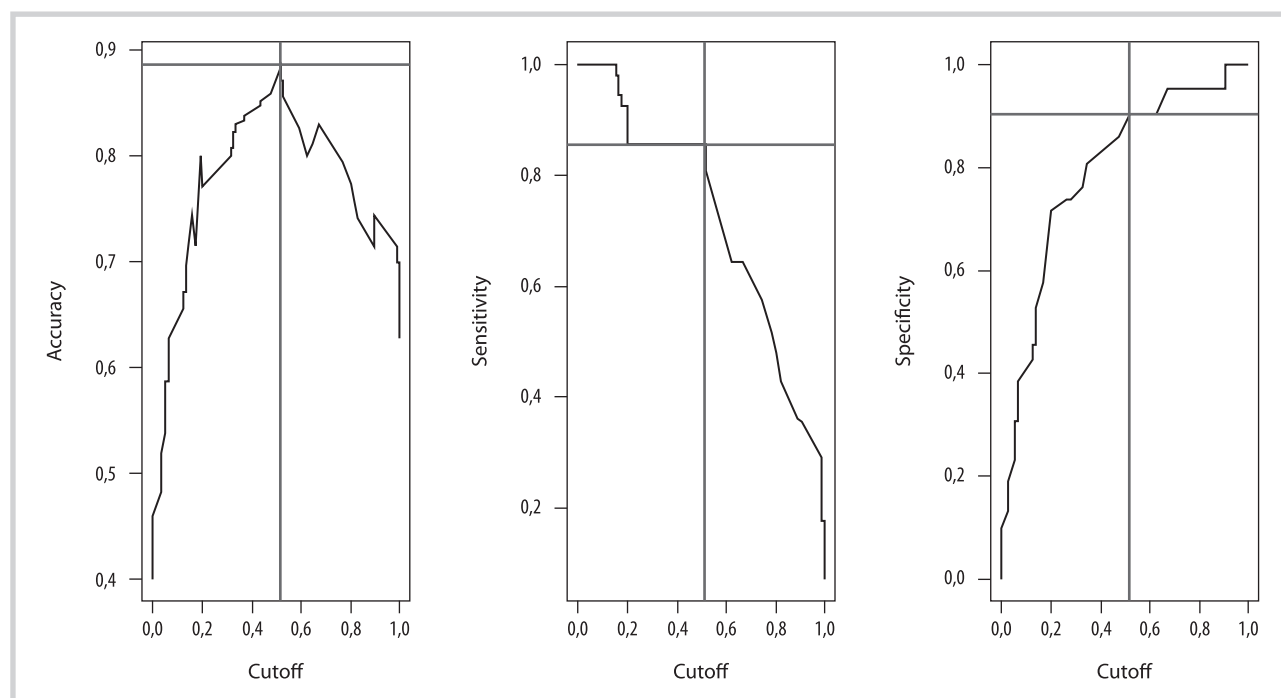


Рис. 2. Точность, чувствительность и специфичность прогностической формулы при выбранном пороге классификации 0,513.

Fig. 2. Accuracy, sensitivity and specificity of the predictive formula at the selected classification threshold of 0.513.

ли 85,7%, специфичность 90,6% (**рис. 2**). Полученное значение показателя AUC свидетельствует о хорошей прогностической эффективности данной формулы, ROC-кривая прогностической формулы оценки риска кровопотери >1000 мл при выбранном пороге классификации 0,513 продемонстрирована на **рис. 3** на **цв. вклейке**.

Необходимо подчеркнуть, что данная модель прогноза кровотечения объемом >1000 мл разработана исключительно для целевой популяции беременных женщин с угрозой кровотечения, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и/или осложнениями текущей беременности (миома, многоплодная беременность, рубцы на матке (2 и более), предлежание плаценты). В связи с этим данная модель не может быть распространена на общую популяцию беременных. Для создания моделей прогноза кровотечения объемом >1000 мл при других акушерских патологических состояниях необходимы отдельные исследования.

Выводы

1. Статистически значимыми факторами риска развития акушерского кровотечения объемом более 1000 мл являются только исходные показатели частоты сердечных сокращений и ударного объема. При этом увеличение частоты сердечных сокращений на единицу измере-

ния связано с увеличением отношения шансов развития кровотечения более 1000 мл на 21% ($p=0,026$), увеличение ударного объема на единицу измерения связано со снижением отношения шансов кровотечения объемом более 1000 мл на 7% ($p=0,031$).

2. Прогностическая формула для оценки риска развития кровотечения более 1000 мл у пациенток, интраоперационно не получающих терлипрессин, включает значения показателей частоты сердечных сокращений, ударного объема и уровня билирубина, измеренных за час до операции. Чувствительность модели 85,7%, специфичность 90,6%. Полученное значение показателя AUC=0,915 свидетельствует о хорошей прогностической эффективности данной формулы.
3. Терлипрессин является эффективным препаратом для предотвращения патологической периперационной кровопотери объемом более 1000 мл, при этом его введение в мышцу матки не оказывает влияния на системную гемодинамику.

Участие авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации — разработке концепции и дизайна статьи, сборе, обработке и статистическом анализе данных, написании и редактировании статьи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

К статье Ю.С. Александровича и соавт. «Факторы риска и прогнозирование вероятности периперационных акушерских кровотечений и возможности использования терлипрессина с целью их коррекции»

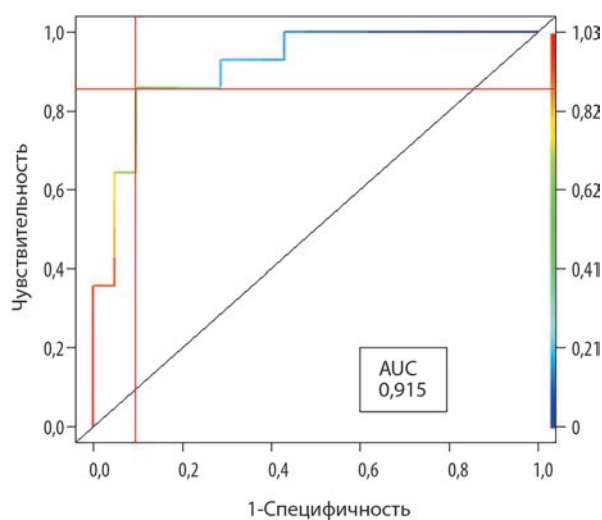


Рис. 3. ROC-кривая прогностической формулы оценки риска кровопотери более 1000 мл при выбранном пороге классификации 0,513.

Fig. 3. ROC curve of the prognostic formula for assessing the risk of blood loss of more than 1000 ml at the selected classification threshold of 0.513.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kumari U, Naniwal A, Rani V, Chandat R, Yadav S, Pital DK. A Study of Clinical Characteristics, Demographic Characteristics, and Fetomaternal Outcomes in Cases of Placenta Previa: An Experience of a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2022;14(12):32125. <https://doi.org/10.7759/cureus.32125>
- Hofer S, Blaha J, Collins PW, Ducloy-Bouthors AS, Guasch E, Labate F, Lança F, Nyflot LT, Steiner K, Van de Velde M. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. *European Journal of Anesthesiology*. 2023;40(1):29-38. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001744>
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России за 2017—2018 гг. *Акушерство и гинекология*. 2020;1:119-127. Sidorova IS, Nikitina NA, Guseva EV. Results of a confidential audit of maternal mortality from preeclampsia and eclampsia in Russia 2017—2018. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020;1:119-127. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1.119-127>
- Wormer KC, Jamil RT, Bryant SB. *Acute Postpartum Hemorrhage*. 2023 May 08. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Jones AJ, Federspiel JJ, Eke AC. Preventing postpartum hemorrhage with combined therapy rather than oxytocin alone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023;5(2):100731. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100731>
- Hofer S, Blaha J, Collins PW, Ducloy-Bouthors AS, Guasch E, Labate F, Lança F, Nyflot LT, Steiner K, Van de Velde M. Haemostatic support in postpartum haemorrhage: A review of the literature and expert opinion. *European Journal of Anesthesiology*. 2023;40(1):29-38. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001744>
- Коноплянников А.Г., Михалева Л.М., Оленев А.С., Кудрявцева Я.Ю., Сонголова Е.Н., Грачева Н.А., Бирюков А.Е., Михалев С.А., Крючкова Д.И. Анализ структуры материнской смертности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(3):133-138. Konoplyannikov AG, Mikhaleva LM, Olenev AS, Kudryavtseva YaYu, Songolova EN, Gracheva NA, Biryukov AE, Mikhalev SA, Kryuchkova DI. Analysis of the structure of maternal mortality. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2020;19(3):133-138. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-3-133-138>
- Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Rosmalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: A nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG*. 2008 June;115(7):842-50. PMID: 18485162. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01713.x>
- Perotto L, Zimmermann R, Quack Lötscher KC. Maternal mortality in Switzerland 2005—2014. *Swiss Medical Weekly*. 2020;150:w20345. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20345>
- Sharman A, Low J. Vasopressin and its role in critical care. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2008;8(4):134-137.
- Favory R, Salgado DR, Vincent JL. Investigational vasopressin receptor modulators in the pipeline. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2009;18(8):1119-1131. <https://doi.org/10.1517/13543780903066764>
- Jamil K, Pappas SC, Devarakonda KR. *In vitro* binding and receptor-mediated activity of terlipressin at vasopressin receptors V1 and V2. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2018;10:1-7. <https://doi.org/10.2147/JEP.S146034>
- Glavaš M, Gitlin-Domagalska A, Dębowski D, Ptaszyńska N, Łęgoszka A, Rolka K. Vasopressin and Its Analogues: From Natural Hormones to Multitasking Peptides. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):3068. <https://doi.org/10.3390/ijms23063068>
- Papaluca T, Gow P. Terlipressin: Current and emerging indications in chronic liver disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(3):591-598. <https://doi.org/10.1111/jgh.14009>
- Ростовцев А.В., Александрович Ю.С., Рязанова О.В., Акименко Т.И., Пшенисннов К.В. Утеротоническая терапия при гипотоническом послеродовом кровотечении. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(6):97-105. Rostovtsev AV, Aleksandrovich YuS, Ryzanova OV, Akimenko TI, Pshenisnov KV. Pharmacological management of postpartum haemorrhage messenger of anesthesiology and resuscitation. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(6):97-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-6-97-105>
- Распопин Ю.С., Пылаева Н.Ю., Шифман Е.М., Белинина А.А., Молчанова И.В. Безопасность применения терлипрессина в профилактике послеродовых кровотечений у беременных с гипертензивными расстройствами во время беременности. Многоцентровое всенаправленное когортное исследование. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;3:46-54. Raspopin YuS, Pylaeva NYu, Shifman EM, Belyanina AA, Molchanova IV. Safety of terlipressin in prevention of postpartum hemorrhage in pregnant women with hypertensive disorders during pregnancy: A multiple-center cohort study. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;3:46-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202203146>
- Послеродовое кровотечение. Клинические рекомендации. 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 23.06.23. Poslerodovoe krvotechenie. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdavookhraneniya Rossijskoj Federatsii. (In Russ.). Accessed June 23, 2023. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/119_2
- Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Practice and Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2013;27(6):791-802. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.08.001>
- Gill P, Patel A, Van Hook J. *Uterine atony*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Accessed March 29, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493238>
- Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии. Под ред. Лебединского К.М. Второе издание, исправленное. СПб: Человек; 2015. Krovoobrashhenie i anesteziya. Otsenka i korrektsiya sistemnoj gemodinamiki vo vremya operatsii i anestezii. Lebedinskii KM, ed. Vtoroe izdanie, ispravlennoe. SPb: Chelovek; 2015. (In Russ.).
- Lee AJ, Landau R. Aorticaval Compression Syndrome: Time to Revisit Certain Dogmas. *Anesthesia and Analgesia*. 2017;125(6):1975-1985. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002313>
- Bruijns SR, Guly HR, Bouamra O, Lecky F, Lee W. The value of traditional vital signs, shock index, and age-based markers in predicting trauma mortality. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;74:1432-1437. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31829246c7>
- Kuster M, Exadaktylos A, Schnüriger B. Non-invasive hemodynamic monitoring in trauma patients. *World Journal of Emergency Surgery*. 2015;10:1116. <https://doi.org/10.1186/s13017-015-0002-0>
- Kortbeek JB, Turki S, Ali J, Antoine JA, Bouillon B, Brasel K, Brennen F, Brink PR, Brohi K, Burris D, Burton RA, Chapleau W, Cioffi W, de Sales Collet e Silva F, Cooper A, Cortes JA, Eskesen V, Fildes J, Gautam S, Gruen RL, Gross R, Hansen KS, Henny W, Hollands MJ, Hunt RC, Jover Navalon JM, Kaufmann CR, Knudson P, Koestner A, Kosir R, Larsen CF, Livaudais W, Luchette F, Mao P, McVicker JH, Meredith JW, Mock C, Mori ND, Morrow C, Parks SN, Pereira PM, Pogetti RS, Ravn J, Rhee P, Salomone JP, Schipper IB, Schoettker P, Schreiber MA, Smith RS, Svendsen LB, Taha W, van Wijngaarden-Stephens M, Varga E, Voiglio EJ, Williams D, Winchell RJ, Winter R. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change. *Journal of Trauma*. 2008;64(6):1638-1650. PMID: 18545134. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181744b03>
- Pacagnella RC, Borovac-Pinheiro A, Silveira C, Siani Morais S, Argenton JLP, Souza JP, Weeks AD, Cecatti JG. The golden hour for postpartum hemorrhage: Results from a prospective cohort study. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2022;156(3):450-458. Epub 2021 July 22. PMID: 34254311. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13823>

Поступила 23.06.2023

Received 23.06.2023

Принята к печати 06.01.2024

Accepted 06.01.2024