

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Мітюров Дмитро Сергійович

УДК: 618./5-089.888-005.1-089.166-
06:616.155.194.-036.11-089.5-039/72

ДИСЕРТАЦІЯ

**Оптимізація тактики інтенсивної терапії при масивних післяпологових
кровотечах**

222 – Медицина

14.01.30 – Анестезіологія та інтенсивна терапія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело _____ Мітюров Д.С.

Науковий керівник Лоскутов Олег Анатолійович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Мітюров Д.С. Оптимізація тактики інтенсивної терапії при масивних післяпологових кровотечах – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, наукова спеціальність 14.01.30 – «Анестезіологія та інтенсивна терапія» (22 Охорона здоров'я) – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2022.

Метою даного дослідження було підвищення ефективності інтенсивної терапії та зменшення відсотку ускладнень, які виникають при розвитку масивних післяпологових кровотеч, за рахунок оптимізації інтенсивної терапії, що до лікування основних патофізіологічних порушень при масивних крововтратах.

Дослідження було побудовано на порівняльному аналізі впливу інгібіторів протеолізу на динаміку крововтрати та розвиток ускладнень при масивних післяпологових кровотечах, оцінці прогностичної ролі гемодинамічних параметрів при втраті об'єму циркулюючої крові у породіль та визначення ролі лактату в оцінці тяжкості акушерських кровотеч, оцінці впливу акушерської крововтрати на частоту виникнення ренальної дисфункції в ранньому післяпологовому періоді та на вивченні стану системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати.

У дослідження ввійшло 117 породіль, у яких пологи ускладнилися крововтратою, яким на базах Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський обласний перинатальний центр» (м. Львів, Україна), КЗКОР «Київська обласна клінічна лікарня» (м. Київ, Україна), проводились діагностичні, лікувальні процедури та прийом пологів.

Виходячи з того, що при розвитку масивних післяпологових кровотеч, можливі ускладнення можуть набувати різноманітного характеру, у роботі вони були поділені на окремі групи, де кожній з них присвячений окремий розділ, у яких пред'явлено аналіз, прогностична роль та основні патофізіологічні зміни, характерні для даного виду ускладнення.

При оцінці ефективності різних схем дозування транексамової кислоти (ТКК) в стандартному протоколі інтенсивної терапії післяпологових кровотеч (ППК), було сформовано чотири групи пацієнок: контрольна група, у яких використовувався стандартний протокол терапії ППК без застосування ТКК, та групи зі використанням стандартного протоколу терапії ППК з додаванням ТКК (група 2 – ТКК в дозі 10 мг/кг, група 3 – ТКК в дозі 25 мг/кг, група 4 – ТКК в дозі 25 мг/кг з подальшим введенням 10 мг/кг за годину).

Під час проведених досліджень було встановлено, що додавання ТКК в стандартний протокол терапії ППК надає значний ефект на зниження об'єму крововтрати, але може супроводжуватися виникненням небажаних побічних дозозалежних ефектів, таких як тимчасова судомна активність (до 18,18% випадків), нудота (від 6,67% до 18,18% випадків), блювота (від 3,85% до 12,12% випадків), головний біль (від 3,3% до 10,71% випадків), артралгії та міальгії (від 3,57% до 15,15% випадків), тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок блювота (від 3,03% до 3,85% випадків). При цьому, додавання ТКК в дозуванні 10 мг/кг надавало менший ефект у порівнянні з ТКК в дозуванні 25 мг/кг. Додавання ТКК в дозуванні 20 мг/кг супроводжувалося меншою частотою виникнення ускладнень в порівнянні з використанням ТКК в дозуванні 25 мг/кг + 10 мг/кг, а оптимальним дозуванням ТКК, в співвідношенні кровоспинний ефект/частота побічних ефектів, можна вважати дозу 25 мг/кг.

Для вивчення прогностичної ролі гемодинамічних показників, які використовуються для оцінки реакції системного кровообігу на втрату об'єму циркулюючої крові у породіль нами було обстежено дві групи пацієнок: група I включала в себе пацієнок з пульсовим тиском (ПТ) = $42,3 \pm 1,1$ мм рт.ст., в групу II увійшли пацієнтки з ПТ = $30,3 \pm 1,4$ мм рт.ст. Проведені дослідження у даних групах виявили, що:

– показники ПТ доцільно використовувати для визначення гіповолемічного статусу і раннього маркера важкості крововтрати, який за діагностичною цінністю перевершує такі гемодинамічні показники, як ударний

об'єм (УО), хвилинний об'єм крові (ХОК), серцевий індекс (СІ), середній артеріальний тиск (АТ_{сер});

- статистично достовірні зміни ПТ спостерігалися при крововтраті, яка становила, або перевищувала $9,2 \pm 1,4\%$ об'єму циркулюючої крові (ОЦК);

- при відсутності статистично значущих відмінностей в таких показниках системної гемодинаміки, як УО, ХОК, СІ і АТ_{сер}, породіллі з ППК і з ПТ <40 мм рт ст. мали більший відсоток масивних гемотрансфузій;

- пульсовий тиск <40 мм рт ст., який реєструвався у породіллі з ППК, асоціювався з більш тривалим їх перебуванням у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ).

При вивченні показників лактату у якості прогностичного маркера ускладнень у породіллі з ППК було встановлено, що:

- лактат є достовірним прогностичним маркером при клінічному прийнятті рішення щодо проведення масивних гемотрансфузій (МТ), в порівнянні з загальноприйнятим в цьому відношенні шоківим індексом у пацієток з ППК;

- тривалість перебування пацієток у ВІТ була значно вищою при рівні лактату вище 4 ммоль/л, а саме $7,9 \pm 0,6$ днів, що було на $259,09 \pm 3,8\%$ більше в порівнянні з пацієтками з рівнем лактату нижче 4 ммоль/л ($2,2 \pm 0,3$ днів) ($p=0,001215$);

- рівень лактату вище 4 ммоль/л, є прогностично несприятливою ознакою при ППК щодо подальшої важкості стану пацієток і пов'язаний із збільшенням часу перебування у ВІТ і стаціонарі.

Аналіз дослідження впливу акушерської крововтрати на частоту виникнення ренальної дисфункції у ранньому післяпологовому періоді показав, що найчастішими причинами виникнення післяпологового гострого пошкодження нирок (ПП-ГПН) були такі патологічні стани і нозології: HELLP-синдром (75% випадків), преєклампсія (70,8% випадків), післяпологова кровотеча (ППК) (58,3% випадків) і гестаційна гіпертензія (45,8% випадків). При цьому, найбільш часто клінічна маніфестація ГПН протікала з розвитком олігурії/анурії (45,8%), гіпертензії більше 140/90 мм рт. ст. (37,5%) і еклампсії

(29,2%). До того ж, проведені дослідження продемонстрували, що значення гематокриту (Ht) в межах $19,57 \pm 2,18\%$ і нижче, є фактором ризику розвитку післяпологової ниркової дисфункції.

При дослідженні функціонального стану системної гемодинаміки і транспорту кисню в умовах крововтрати у породіль, було виявлено, що:

– при рівні Ht в межах 20,0 - 25,9%, та гемоглобіну (Hb) = 45,1 - 60,2 г/л визначалася гіпофункція системної гемодинаміки;

– при рівні Ht в межах 20,0 - 25,9%, та Hb= 45,1 - 60,2 г/л зазначалося компенсаторне підвищення рівня постнавантаження для підтримки кровообігу, що на тлі зниження CI та коефіцієнту скорочуваності (ΔS) могло бути причиною декомпенсації серцевої діяльності;

– в ході дослідження виявлена пряма кореляційна залежність високого ступеня між CI, ΔS і рівнем гемоглобіну;

– при значеннях Ht в межах 20,0 - 28,9%, та Hb в межах 45,1 - 68,9 г/л і однакових показниках $FiO_2 = 100\%$, відхилення показників індексу системної доставки кисню (IDO_2) було у 2 - 3 рази відносно нормального стану газотранспортної функції організму і тільки у пацієнтів з рівнем Ht= 29,0 - 30,0%, та Hb=70,1 - 79,9 г/л, значення IDO_2 були наближені до фізіологічної норми;

– при рівнях Ht= 20,0 - 22,9%, та Hb=45,1-50,4 г/л показники індексу системного споживання кисню (ICO_2) були удвічі менше відносно загальноприйнятих фізіологічних норм, а у пацієток з рівнем Ht= 29,0 - 30,0%, та Hb=70,1 - 79,9 г/л, значення даного показника були у межах норми;

– при рівнях Ht в межах 20,0 - 25,9%, та Hb= 45,1 - 60,2 г/л, показники коефіцієнту тканинної екстракції кисню ($KTEO_2$) були у 1,5 - 2 рази більше у порівнянні з загальноприйнятими фізіологічними нормами даного показника, а у пацієнтів з рівнем Ht= 29,0 - 30,0%, та Hb=70,1 - 79,9 г/л, значення даного показника були у межах норми;

– при розрахунку мінімально-допустимої величини гемоглобіну у породіль в умовах крововтрати за допомогою лінійної регресії з розрахунком коефіцієнтів методом найменших квадратів були отримані значення Hb =

82.5365 г/л, які можна вважати мінімально допустимою величиною у породіль в умовах післяпологової крововтрати, при яких функціональний стан серця і кисневий обмін знаходяться на мінімальній межі фізіологічної норми.

Проведенні дослідження з виявлення ускладнень, що виникають при розвитку ППК дозволили розробити рекомендації, що до методики їх профілактики та лікування, запропонувати нові підходи що до тактики проведення гемотрансфузійної терапії у породіль зі МК, та знизити рівень ускладнень у даної когорти пацієток з 10,3% до 5,8%.

Ключові слова: масивна акушерська кровотеча, інтенсивна терапія кровотеч, системний транспорт кисню, мінімальний рівень гемоглобіну, пульсовий тиск, рівень лактату.

ANNOTATION

Mityurev D.S. Optimizing the tactics of intensive therapy for massive postpartum bleeding - Qualification research paper with manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 Medicine, scientific specialty 14.01.30 - "Anesthesiology and intensive care" (22 Health care) - P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, 2022.

The purpose of this study was to increase the effectiveness of intensive care and reduce the percentage of complications that occur during the development of massive postpartum bleeding, due to the optimization of intensive care, which is used to treat the main pathophysiological disorders in case of massive blood loss.

The study was based on a comparative analysis of the effect of proteolysis inhibitors on the dynamics of blood loss and the development of complications in massive postpartum bleeding, an assessment of the prognostic role of hemodynamic parameters in the loss of circulating blood volume in parturient women, and the determination of the role of lactate in assessing the severity of obstetric bleeding, assessing the effect of obstetric blood loss on the frequency the occurrence of renal dysfunction in the early postpartum period and the study of the state of systemic oxygen

transport depending on hematocrit and hemoglobin indicators in conditions of blood loss.

The study included 117 women in labor, whose childbirth was complicated by blood loss, who were performed diagnostic, medical procedures and childbirth on the bases of the Lviv Regional Perinatal Center of the Lviv Regional Council Communal Institution (Lviv, Ukraine), KRCH "Kyiv Regional Clinical Hospital" (Kyiv, Ukraine).

In view of the wide variety of complications that can arise during the development of massive postpartum bleeding, in the work they were divided into separate groups, where each of them is devoted to a separate section, which presents the analysis, prognostic role and main pathophysiological changes characteristic of this type of complication.

When evaluating the effectiveness of different dosage regimens of tranexamic acid (TXA) in the standard protocol of intensive therapy for postpartum hemorrhage (PPH), four groups of patients were formed: a control group in which a standard protocol of PPH therapy was used without the use of TXA, and a group using a standard protocol of PPH therapy with the addition of TXA (group 2 - TXA at a dose of 10 mg/kg, group 3 - TXA at a dose of 25 mg/kg, group 4 - TXA at a dose of 25 mg/kg with subsequent administration of 10 mg/kg per hour).

During the conducted studies, it was established that the addition of TXA to the standard protocol of PPH therapy has a significant effect on reducing the volume of blood loss, but may be accompanied by the occurrence of undesirable side effects, dose-dependent, such as arrival convulsive activity (up to 18.18% of cases), nausea (from 6.67% to 18.18% of cases), vomiting (from 3.85% to 12.12% of cases), headache (from 3.3% to 10.71% of cases), arthralgia and myalgia (from 3.57% to 15.15% of cases), deep vein thrombosis of the lower extremities, vomiting (from 3.03% to 3.85% of cases). At the same time, the addition of TXA in a dosage of 10 mg/kg had a smaller effect compared to TXA in a dosage of 25 mg/kg. The addition of TXA in a dosage of 20 mg/kg was accompanied by a lower frequency of complications compared to the use of TXA in a dosage of 25 mg/kg + 10 mg/kg, and the optimal dosage of TXA, in

terms of hemostatic effect/frequency of side effects, can be considered a dose of 25 mg/ kg.

To study the prognostic role of hemodynamic parameters, which are used to assess the reaction of the systemic circulation to the loss of circulating blood volume in parturients, we examined two groups of patients: group I included patients with pulse pressure (PP) = 42.3 ± 1.1 mmHg, group II included patients with PP = 30.3 ± 1.4 mmHg. Conducted research in these groups revealed that:

- PP indicators should be used to determine hypovolemic status and an early marker of the severity of blood loss, which in terms of diagnostic value exceeds such hemodynamic indicators as stroke volume (SV), minute blood volume (MBV), cardiac index (CI), mean arterial pressure (APm);
- statistically significant changes in PP were observed when blood loss was or exceeded $9.2 \pm 1.4\%$ of circulating blood volume (CBV);
- in the absence of statistically significant differences in such indicators of systemic hemodynamics as SV, MBV, CI and APm, parturient women with PPH and PP <40 mm Hg had a higher percentage of massive blood transfusions;
- pulse pressure <40 mmHg, which was recorded in parturient women with PPH, was associated with a longer stay in the intensive care unit (ICU).

When studying lactate indicators as a prognostic marker of complications in parturients with PPH, it was established that:

- lactate is a reliable prognostic marker when making a clinical decision to carry out massive blood transfusions (MT), in comparison with the generally accepted shock index in this regard in patients with PPH;
- the length of stay of female patients in ICU was significantly longer with a lactate level above 4 mmol/l, namely 7.9 ± 0.6 days, which was $259.09 \pm 3.8\%$ more compared to patients with a lactate level below 4 mmol/l (2.2 ± 0.3 days) ($p=0,001215$);
- a lactate level above 4 mmol/l is a prognostic unfavorable sign in PPH regarding the further severity of the patient's condition and is associated with an increase in the time of stay in the ICU and the clinic.

The analysis of the study of the influence of obstetric blood loss on the frequency of renal dysfunction in the early postpartum period showed that the most frequent causes of postpartum acute kidney injury (PP-AKI) were the following pathological conditions and nosologies: HELLP syndrome (75% of cases), preeclampsia (70.8 % of cases), postpartum hemorrhage (58.3% of cases) and gestational hypertension (45.8% of cases). At the same time, the most frequent clinical manifestation of AKI occurred with the development of oliguria/anuria (45.8%), hypertension more than 140/90. (37.5%) and eclampsia (29.2%). In addition, the conducted studies demonstrated that the value of hematocrit (Ht) in the range of $19.57 \pm 2.18\%$ and below is a risk factor for the development of postpartum renal dysfunction.

When studying the functional state of systemic hemodynamics and oxygen transport in conditions of blood loss in parturient women, it was found that:

- at the level of Ht in the range of 20.0 - 25.9%, and hemoglobin (Hb) = 45.1 - 60.2 g/l, was determined hypofunction of systemic hemodynamics;
- at the level of Ht in the range of 20.0 - 25.9%, and Hb = 45.1 - 60.2 g/l, a compensatory increase in the level of afterload to maintain blood circulation was noted, which against the background of a decrease in CI and the contractility coefficient (ΔS) could be the reason decompensation of cardiac activity;
- in the course of the study, a high degree of direct correlation between CI, ΔS and the level of hemoglobin was revealed;
- with Ht values in the range of 20.0 - 28.9%, and Hb in the range of 45.1 - 68.9 g/l and the same indicators of $FiO_2 = 100\%$, the deviation of indicators of the index of systemic oxygen delivery (IDO_2) was 2 - 3 times relative to the normal state of the gas transport function of the body and only in patients with a level of Ht= 29.0 - 30.0%, and Hb=70.1 - 79.9 g/l, IDO_2 values were close to the physiological norm;
- at levels of Ht= 20.0 - 22.9%, and Hb=45.1 - 50.4 g/l, indicators of the index of systemic oxygen consumption (ICO_2) were half as much as compared to generally accepted physiological norms, and in patients with a level of Ht= 29 ,0 - 30.0%, and Hb=70.1 - 79.9 g/l, the values of this indicator were within the normal range;

– at levels of Ht in the range of 20.0 - 25.9%, and Hb = 45.1 - 60.2 g/l, indicators of the coefficient of tissue extraction of oxygen (KTEO₂) were 1.5 - 2 times higher compared to generally accepted physiological values norms of this indicator, and in patients with a level of Ht = 29.0 - 30.0% and Hb = 70.1 - 79.9 g/l, the values of this indicator were within the normal range;

– when calculating the minimum acceptable amount of hemoglobin in a woman in labor in conditions of blood loss using linear regression with the calculation of coefficients by the method of least squares, the values of Hb = 82.5365 g/l were obtained, which can be considered the minimum permissible value in women in labor in conditions of postpartum blood loss, in which the functional state of the heart and oxygen exchange are at the minimum limit of the physiological norm.

Conducting research on the detection of complications arising during the investigation of PPH made it possible to develop recommendations for the methods of their prevention and treatment, to propose new approaches to the tactics of hemotransfusion therapy in parturient women with MH, and to reduce the level of complications in this cohort of patients from 10.3% up to 5.8%.

Key words: massive obstetric bleeding, intensive therapy of bleeding, systemic oxygen transport, minimum hemoglobin level, pulse pressure, lactate level.

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Лоскутов О.А., Мітюров Д.С., Жежер А.А. Прогностична роль гемодинамічних параметрів, які використовуються для оцінки реакції системного кровообігу на втрату ОЦК у породіль // Медицина невідкладних станів.– 2020.– Том 16, № 3.– С. 44-49.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі. Самостійно написаний «Вступ», «Результати та обговорення»).

2. Мітюров Д.С. Виявлення прогностичних маркерів при клінічному прийнятті рішень щодо проведення масивних гемотрансфузій у породіль з крововтратою // Медицина невідкладних станів.– 2021.– Том 17, № 2.– С. 49-54.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження. Провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, написав розділи статті та підготував публікацію до друку).

3. Мітюров Д.С., Кошова І.М., Місюра А.Г., Жежер А.О., Лоскутов О.А. Рівень сироваткового лактату крові, як прогностичного маркеру ускладнень у породіль з післяопераційною крововтратою // Буковинський медичний вісник.– 2019.– Т.23, №3 (91).– С. 58-63.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці, написав розділи «Матеріал та методи дослідження», «Результати дослідження»).

4. Мітюров Д.С., Кошова І.М., Лоскутов О.А. Проведення кесаревого розтину у пацієнтки з патологією системи згортання крові // Медицина невідкладних станів.– 2019.– №4 (99).– С. 140-144.

(Здобувачем була визначена мета дослідження, проведений збір клінічного матеріалу, виконана статистична обробка отриманих результатів, самостійно написани розділи «Результати та обговорення», «Висновки»).

5. Мітюров Д.С., Лоскутов О.А., Жежер А.А. Стан системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах

крововтрати у породіль // Медицина невідкладних станів. – 2022. – Том 18, №2, – С. 66-72.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження. Провів аналіз клінічного матеріалу, написав «Вступ», «Обговорення результатів дослідження» та підготував публікацію до друку).

6. Dziuba D.O., Loskutov O.A., Khavryuchenko O., Mityurev D. Postpartum hemorrhage: minimum allowable hemoglobin level // EUREKA: Health Sciences. – 2022. – №4. – P. 3-17.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці та підготував публікацію до друку).

7. Mityurev D.S. Renal dysfunction in patients with postpartum hemorrhage// Український журнал медицини,біології та спорту.-2022.- №5.-P37-38.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці та підготував публікацію до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру:

1. D. Dziuba, O. Loskutov, D. Mityurev. Postpartum haemorrhage: minimum allowable haemoglobin level // European Journal of Anaesthesiology.–2022.– Vol.39. e-Supplement 60.– P. 88.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі, написав «Висновки» та підготував публікацію до друку)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	16
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ОСНОВНИХ НАПРЯМІВ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ КРОВОТЕЧ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	30
1.1 Сучасний стан проблеми післяпологових кровотеч (статистика, поширеність, летальність та ускладнення)	30
1.2 Прогностичні маркери щодо клінічного прийняття рішень при оцінки стану у породіль з масивною крововтратою	34
1.2.1. Прогностична роль пульсового тиску	36
1.2.2. Прогностична роль лактату	40
1.3 Сучасні уявлення про мінімально-допустимі рівні гемоглобіну та гематокриту у системі гомеостазу	43
1.4 Ренальна дисфункція у пацієнток із післяпологовими кровотечами	47
1.5 Використання інгібіторів фібринолізу у схемі інтенсивної терапії масивних післяпологових кровотеч	50
Висновки до розділу 1	53
РОЗДІЛ 2	
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1 Загальноклінічна характеристика обстежених пацієнток	55
2.2 Дизайн дослідження	58
2.3 Методи дослідження	58
2.3.1. Досліджувані показники гемодинаміки	60
2.3.2. Лабораторні методи дослідження	61
2.3.3. Визначення об'єму крововтрати	62
2.3.4. Дослідження функціонального стану нирок	63

2.3.5.	Оцінка киснево-транспортної функції крові	65
2.3.6.	Статистичні методи дослідження	65
	Висновки до розділу 2	67
РОЗДІЛ 3		
ЗНАЧЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ПУЛЬСОВОГО ТИСКУ ЯК ПРОГНОСТИЧНОГО ФАКТОРА ТЯЖКОСТІ КРОВОВТРАТИ ПРИ АКУШЕРСЬКИХ КРОВОТЕЧАХ		
		68
3.1	Прогностична роль гемодинамічних параметрів, які використовуються для оцінки реакції системного кровообігу на втрату об'єму циркулюючої крові у породіль	69
3.2	Зв'язок артеріального пульсового тиску з клінічними результатами у породіль з післяпологовими кровотечами	72
	Висновки до розділу 3	76
РОЗДІЛ 4		
ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ЛАКТАТУ В ОЦІНЦІ ТЯЖКОСТІ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧ		
		78
4.1	Порівняльна характеристика досліджених груп, щодо виду гемотрансфузійної терапії, використаної при масивній крововтраті..	78
4.2	Одновимірний логістичний регресійний аналіз для ключових показників-маркерів необхідності проведення масивної трансфузії..	82
4.3	Взаємозв'язок між вихідним рівнем лактату і клінічними результатами	85
	Висновки до розділу 4	88
РОЗДІЛ 5		
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І ТРАНСПОРТ КИСНЮ В УМОВАХ КРОВОВТРАТИ У ПОРОДІЛЬ		
		90
5.1	Характеристика функціональних показників системної гемодинаміки в залежності від рівня гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати	91

5.2	Стан системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати	96
5.3	Розрахунок мінімально допустимої величини гемоглобіну у породіль в умовах крововтрати	103
	Висновки до розділу 5	105
РОЗДІЛ 6		
	ВПЛИВ АКУШЕРСЬКОЇ КРОВОВТРАТИ НА ЧАСТОТУ ВИНИКНЕННЯ РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ В РАННЬОМУ ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ	109
6.1	Дородові причини і клінічна маніфестація гострого пошкодження нирок у породіль в післяпологовому періоді	109
6.2	Вплив рівня гематокриту на частоту розвитку ренальної дисфункції при масивних акушерських кровотечах	112
	Висновки до розділу 6	116
РОЗДІЛ 7		
	ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ ФІБРИНОЛІЗУ НА ДИНАМІКУ ПІСЛЯПОЛОГОВОЇ КРОВОВТРАТИ	118
7.1	Порівняльна характеристика ефективності різних схем дозування транексамової кислоти в стандартному протоколі терапії післяпологових кровотеч	119
7.2	Порівняльна характеристика частоти виникнення ускладнень у пацієнток з післяпологовими кровотечами, пов'язаних з використанням різних доз транексамової кислоти	125
	Висновки до розділу 7	127
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ		129
ВИСНОВКИ		138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		141
ДОДАТКИ		158

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ	—	артеріальний тиск;
АТд	—	діастолічний артеріальний тиск;
АТс	—	сistolічний артеріальний тиск;
АТср	—	середній артеріальний тиск;
ВІТ	—	відділення інтенсивної терапії;
ГПН	—	гостре пошкодження нирок;
ІДО ₂	—	індекс системної доставки кисню;
ІЗПО	—	індекс загальнопериферійного опору;
ІМТ	—	індекс маси тіла;
ІСО ₂	—	індекс системного споживання кисню;
ІТ	—	інтенсивна терапія;
КДР	—	кінцевий діастолічний розмір;
КСР	—	кінцевий систолічний розмір;
КТЕО ₂	—	коефіцієнт тканинної екстракції кисню;
ЛШ	—	лівий шлуночок;
МТ	—	масивна гемотрансфузія;
ОЦК	—	об'єм циркулюючої крові;
ПП-ГПН	—	післяпологове гостре пошкодження нирок;
ППК	—	післяпологова кровотеча;
ПТ	—	пульсовий тиск;
РОК	—	розрахункова оцінка крововтрати;
СІ	—	серцевий індекс;
ТКК	—	транексамова кислота;
УО	—	ударний об'єм;
ХОК	—	хвилинний об'єм крові;
ЦВТ	—	центральний венозний тиск;
ЧСС	—	частота серцевих скорочень;
ШІ	—	шоковий індекс;

ШКФ	—	швидкість клубочкової фільтрації;
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень;
CaO ₂	—	загальний вміст кисню в артеріальній крові;
CrCl _{Post}	—	мінімальні значення кліренсу креатиніну після пологів;
CrCl _{Pre}	—	кліренс креатиніну перед початком активного періоду пологів;
Cr _{maxPost}	—	піковий післяпологовий креатинін;
Cr _{Pre}	—	креатинін перед початком активного періоду пологів;
C _a O ₂	—	загальний вміст кисню в артеріальній крові;
C _v O ₂	—	загальний вміст кисню у венозній крові;
Hb	—	гемоглобін;
Ht	—	гематокрит;
Scr	—	концентрація креатиніну у сироватці крові;
ΔS	—	коефіцієнт скорочуваності;
%ΔCr	—	максимальна післяпологова фракційна зміна креатиніну.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Материнська та перинатальна смертність є показниками стану здоров'я населення та індикаторами соціального розвитку. За оцінками Kyung Ju Lee та співавт., близько 830 жінок на день вмирають через ускладнення, пов'язані з вагітністю або пологами. [1].

При цьому дані сучасної літератури свідчать про те, що масивні акушерські кровотечі є частою причиною материнської смертності у всьому світі [2]. У 2015 році було зареєстровано загалом 8,7 мільйона випадків акушерських кровотеч, через які 83 000 жінок померли [2]. Згідно з даними Evensen A. та співавт., приблизно у 3% - 5% породіль, реєструється післяпологова кровотеча (ППК), що за даними авторів визначає 12% материнської летальності в США [3].

Як вказують у своїх дослідженнях Collis R. і співавт., поширеність післяпологових кровотеч у світі (з крововтратою понад 500 мл) становить приблизно 6% від усіх вагітностей, а важких післяпологових кровотеч (з крововтратою понад 1000 мл) реєструється до 1,96% [4]. За даними Knight M. та співавт., у Великобританії вони є причиною приблизно 10% усіх летальних випадків [5] і є третьою за значимістю безпосередньою причиною материнської смертності [4]. А Gallos I. та співавт., вказують, що в середньому у однієї з 10 породіль у країнах Європи, реєструється ППК [6]. Зареєстрована поширеність важких акушерських кровотеч варіює від 0,16 на 1000 пологів у Канаді, до 8,8 на 1000 породіль у Фінляндії [7].

За даними Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України, показник материнської смертності в Україні становить сьогодні 8,2%, перевищуючи подібний показник таких країнах, як Польща (3%), Білорусь (4%), Іспанія (5%) [8]. Як зазначається у наказі МОЗ України № 205 від 24.03.2014: «акушерські кровотечі все ще залишаються однією з головних причин материнської захворюваності та смертності в усьому світі. Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) ... вважає профілактику акушерських кровотеч та боротьбу з ними пріоритетним напрямком діяльності» [9].

За останні 20 років частота масивних акушерських кровотеч в Україні залишається високою. За даними МОЗ України «...впродовж останніх 5 років вони займають друге місце в структурі причин материнської смертності» [9]. У 2013 році доля масивних послеродових кровотечений склала 21% і зайняла друге місце після екстрагенітальної патології [10,11].

У звіті Центру медичної статистики від 15.03.2021 р., по Запорізькій області за 2020 рік вказується, що «...акушерські кровотечі склали 4,42 на 1000 пологів і мають тенденцію до коливання показника (2018 р. – 3,45; 2019 р. – 5,15, в цілому по Україні в 2019 р. – 7,55)» [12].

За даними Nyfløt L.T. та співавт., приблизно 70% всіх кровотеч в акушерстві відноситься до післяпологових гіпотонічних кровотеч, 20% обумовлені відшаруванням плаценти, розривом матки, пошкодженням пологових шляхів, 10% припадає на частку відшарування плаценти та порушеннями її відділення та 1% припадає на коагулопатію [13]. Однак ці фактори, поруч з багатоплідною вагітністю, багатоводдям, передлежанням плаценти та її відшаруванням, пояснюють лише частину ризику розвитку післяпологових кровотеч. Як зазначається у праці Butwick A.J. і співавт., у США поширеність материнського ожиріння неухильно зростає і більше половини вагітних жінки класифікуються як ті, хто страждає надмірною вагою або ожирінням, що на думку авторів може також пояснити збільшення частоти післяпологових кровотеч [14].

Ускладнення післяпологової кровотечі варіюють від погіршення загальних післяпологових симптомів, синдрому Шихана, дилуційної коагулопатії, до летальних випадків від ішемії міокарда та серцево-судинного колапсу [3].

При цьому дослідження Baird S. McM. та співавт., показують, що понад 90% материнських смертей, пов'язаних з акушерськими кровотечами, можна запобігти [15].

Всі вищенаведені статистичні дані свідчать про те, що питання інтенсивної терапії післяпологових кровотеч ще далекі від остаточного вирішення.

При цьому автори численних наукових публікацій звертають увагу на ключові ланки патофізіологічних процесів, що маніфістують при розвитку масивних акушерських кровотеч і досліджують різні терапевтичні методи їх лікування. Терапевтичні заходи повинні бути націлені на стабілізацію стану пацієнток і усунення причини ППК: відновлення тонуусу матки, хірургічне лікування травми статевих органів (включаючи пошкодження вульви, піхви, шийки матки і матки), попередження відшарування плаценти, профілактика і лікування коагулопатії [16].

Так використання ТКК в акушерській практиці, згідно з публікацією Shakur H. і співавт., знижує летальність у жінок з первинною ППК, незалежно від способу пологів, і без збільшення ризику тромбоемболічних подій [17]. Однак, на даний момент немає статистично значущих даних щодо застосування ТКК в певних дозах [18]. Так в роботі Zufferey P.J. і співавт., вказується про застосування різних схем введення ТКК в дозах від 1 мг/кг до 100 мг/кг, що на думку авторів вимагає дослідження ефективності подібних методик [18].

Особливостями акушерських кровотеч є швидка втрата об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і розвіток важких форм геморагічного шоку, раптовість, раннє приєднання синдрому коагулопатії [19]. Тому тактика інтенсивної терапії по відношенню до жінки з акушерською кровотечею повинна бути агресивною. При цьому терапія повинна бути ранньою і комплексною, а дії анестезіологів-реаніматологів та акушерів-гінекологів – узгодженими.

Щодо масивних кровотеч при політравмах, значення артеріального тиску (АТ) як показника внутрішньосудинного об'єму та серцевої діяльності загальноприйняті, досить добре вивчені та дозволяють прискорити прийняття клінічних рішень [20]. Однак, слід зазначити, що акушерські кровотечі помітно відрізняються від масивної крововтрати, які реєструються при політравмі. Це пов'язано з тим, що вагітність характеризується рядом фізіологічних змін, і механізми, що лежать в основі крововиливу в двох сценаріях, мають суттєві відмінності [21]. Великі дослідження визначили параметри систолічного кровотоку в умовах травми, але на сьогоднішній день проведено мало

досліджень, що висвітлюють клінічну значущість пульсового тиску (ПТ), як при травмі, так й при розвитку ППК [22]. І як вказує у своїй роботі Bankhead-Kendall В. і співавт., ПТ, що визначається як різниця між систолічним та діастолічним артеріальним тиском, може бути ранньою ознакою геморагічного шоку, незважаючи на нормальний систолічний артеріальний тиск [22]. Тому, вивчення гемодинамічних особливостей у породіль при виникненні акушерської кровотечі і виявлення прогностичної ролі параметрів системного кровообігу, які використовуються для оцінки реакції організму на втрату ОЦК, на сьогоднішній день є актуальним завданням.

Однією з проблем, пов'язаною з ППК, є швидке і об'єктивне розпізнавання, прогнозування і оптимізація стану пацієнтів з важкою кровотечею. Проте, попередні дослідження показали, що прогностична оцінка наслідків крововтрати часто є не точною і може негативно вплинути на прийняття клінічних рішень [23]. Саме тому вкрай важливим є використання тих параметрів, які дадуть точну оцінку тяжкості стану пацієнта і які можна легко і швидко оцінити на етапі прийняття клінічних рішень [23]. Як зазначає у своєму дослідженні Sohn С.Н. і співавт., комбінація вихідних концентрацій лактату з індексом шоку покращує ефективність прогнозу щодо необхідності переливання препаратів крові і може сприяти швидкій стратифікації ризику у пацієнтів, які потребують переливання [23]. При цьому, Soller В. і співавт. дотримуються іншої думки. Після проведеного дослідження вони прийшли до висновку, що безперервний неінвазивний моніторинг рН може замінити вимірювання лактату у пацієнтів, особливо на догоспітальному етапі та у відділенні інтенсивної терапії [24].

В останні роки з'явилося багато робіт, присвячених вивченню рівня лактату як фактора ризику у пацієнтів з кровотечами. При цьому у авторів різні думки щодо доцільності вимірювання даного параметра [25]. Однак, в більшості випадків ці наукові дослідження присвячені гастроентерологічним кровотечам, кровотечам при політравмах, або були проведені на тваринах. Тому вивчення прогностичного значення рівня лактату у пацієнок з ППК, може мати прогностичне та тактичне значення.

Незважаючи на поліпшення допологової і пологової допомоги, післяпологове гостре пошкодження нирок (ПП-ГПН), пов'язане з масивними акушерськими кровотечами і гемотрансфузіями, в даний час, залишається проблемою [26]. І хоча питання гострого пошкодження нирок (ГПН), яке виникає в результаті масивних гемотрансфузій, постійно дискутується в сучасній науковій літературі, воно все ще залишається далеким від свого остаточного вирішення [27]. Так дані Huang C. та співавт., показали, що при низькій частоті реєстрації ГПН у породіль (6,1% випадків), материнська смертність у подібних випадках досягає 33,3% [28]. При цьому основною причиною смерті вагітних жінок з ГПН була післяпологова кровотеча [28]. І як вказують у своїй роботі Guzzo G. та співавт., важке ПП-ГПН, що виникає після масивною ППК, є багатофакторним і може бути спровоковано низкою факторів [29]. Тому вивчення частоти, клінічного спектра, факторів ризику і наслідків ГПН у породіль, пов'язаних з масивними гемотрансфузіями на тлі акушерських кровотеч в даний час є стратегічним інтересом.

Значення гемоглобіну (Hb) або гематокриту (Ht) широко і взаємозаміно використовуються як індикатори масивної кровотечі [30]. Однак діагностична цінність Hb або Ht для виявлення ступеня крововтрати у потерпілих із травмою у початковій фазі масивної кровотечі залишається спірною [30]. До того ж, як вказує Figueiredo S. та співавт., досі в жодному дослідженні не оцінювалася діагностична цінність ранніх вимірювань гемоглобіну та вплив доставки кисню на системний гомеостаз та функціональний стан серця та системну гемодинаміку при різних його значеннях [30].

У ретроспективній когорті з 1000 пацієнтів із травмами (140 з яких перебували в шоці від помірного до тяжкого ступеня) Knottenbelt J.D. виявив, що низький рівень гемоглобіну при вступі до клініки був пов'язаний з важкістю гіпотензії та смертністю [31]. Однак, ряд інших авторів свідчать, що рівень Hb, виміряний при вступі, не був точним у визначенні ступеня крововтрати чи необхідності екстреного гемостатичного втручання. [32,33]. До того ж, у існуючих гайдлайнах відсутні обґрунтовані вказівки на мінімально допустимий

рівень гемоглобіну, при якому забезпечується мінімально допустима доставка кисню. Тому оцінка стану системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати, та визначення мінімально-припустимого рівня Ht та Hb, при якому забезпечується адекватна системна доставка кисню при розвитку масивної акушерської крововтрати, може являти собою дієвий інструмент для проведення адекватної реанімаційної та гемостатичної терапії.

Таким чином, всі вищенаведені статистичні дані свідчать про те, що тактичні та стратегічні питання інтенсивної терапії післяпологових кровотеч ще далекі від остаточного вирішення, а вивчення окремих ланок терапії, які можуть істотно вплинути на результат при масивних акушерських крововтратах, є на сьогоднішній день актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основних напрямків науково-експериментальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України кафедри анестезіології та інтенсивної терапії: «Розробка способів фармакологічного захисту організму від різних видів тканинної гіпоксії» (№ державної реєстрації: 0118U001141, терміни виконання 2018 – 2020 рр.); «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії» (№ державної реєстрації: 0119U101724, терміни виконання 2019 – 2023 рр.).

Автор є співвиконавцем цих науково-дослідних робіт.

Мета і завдання дослідження. Метою даного дослідження було підвищення ефективності інтенсивної терапії та зменшення відсотку ускладнень, які виникають при розвитку масивних післяпологових кровотеч, за рахунок оптимізації інтенсивної терапії, що до лікування основних патофізіологічних порушень при масивних крововтратах.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

1. Проаналізувати сучасну проблематику розвитку ускладнень, що виникають при розвитку масивних післяпологових кровотеч, факторів їх прогнозування та основних підходів інтенсивної терапії.
2. Виявити прогностичну роль пульсового тиску як фактора оцінки реакції системного кровообігу на втрату об'єму циркулюючої крові у породіль.
3. Виявити прогностичну роль рівня лактату як маркера системного гомеостазу, що характеризує тяжкість післяпологової крововтрати та клінічного маркера для прийняття рішень щодо проведення масивної гемотрансфузії.
4. Оцінити стан системного транспорту кислорода в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах післяпологової крововтрати та виявити мінімально допустиму величину гемоглобіну у породіль в умовах крововтрати.
5. Виявити відсоток найчастіших причин виникнення гострої ниркової недостатності у породіль та оцінити вплив рівня гематокриту на частоту розвитку ренальної дисфункції при масивних акушерських кровотечах.
6. Провести порівняльну характеристику частоти виникнення ускладнень у пацієнток з післяпологовими кровотечами, пов'язаних з використанням різних доз транексамової кислоти та виявити її оптимальне дозування.
7. Розробити і впровадити в клінічну практику обґрунтовану методику оптимізації інтенсивної терапії, що до лікування основних патофізіологічних порушень при масивних крововтратах.

Об'єкт дослідження – масивна післяпологова кровотеча.

Предмет дослідження – діагностика та інтенсивна терапія масивної післяпологової кровотечі.

Методи дослідження:

– для оцінки загально соматичного та клінічного стану пацієнтів використовувалися: анамнез життя, наявність гінекологічних захворювань та хірургічних маніпуляцій в анамнезі, кількість та характеристика попередніх та поточних вагітностей, наявність прееклампсії різного ступеня важкості, термін

вагітності тощо, фізикальні, антропометричні дослідження, клінічний огляд, клініко-лабораторні та клініко-інструментальні методи дослідження;

для клінічної оцінки стану гемодинаміки оцінювалися дані електрокардіографії (ЕКГ), частоти серцевих скорочень (ЧСС), інвазивний артеріальний тиск (АТ), рівень периферичної и центральної венозної сатурації (SaO₂), центральний венозний тиск (ЦВТ), індекс периферичної перфузії (ІПП), індекс загальнопериферійного опору (ІЗПО), пульсового тиск (ПТ);

– оцінка реакції системного кровообігу на втрату об'єму циркулюючої крові у породіль проводилася за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ). При цьому були проаналізовані такі параметри, як: ударний об'єм (УО), хвилинний об'єм крові (ХОК), серцевий індекс (СІ), серцевий індекс (СІ), коефіцієнт скорочуваності (ΔS);

– для оцінки біохімічних лабораторних показників визначалися: рівень гемоглобіну (Hb) та гематокриту (Ht), рівень тромбоцитів, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, визначення газового і кислотно-лужного стану крові, рівня електролітів (K⁺, Ca⁺⁺, Na⁺), розгорнута коагулограма крові, вимірювання рівня лактату, концентрація креатиніну у сироватці крові (Scr);

– з метою проведення порівняльної характеристики обстежених груп пацієнток щодо показників функціонального стану нирок нами були досліджені наступні показники: креатинін перед початком активного періоду пологів (CrPre); піковий післяпологовий креатинін (Cr_{max}Post); максимальна післяпологова фракційна зміна креатиніну (% Δ Cr); кліренс креатиніну перед початком активного періоду пологів (CrClPre), мінімальні значення кліренсу креатиніну після пологів (CrClPost), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).

– для узагальнення результатів проведеного дослідження використовували математико-статистичні дані.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше в Україні були виявлені та описані об'єктивні параметри (пульсовий тиск та рівень сироваткового лактату) для прогнозування тяжкості масивної післяпологової кровотечі, які можуть використовуватися як адекватні критерії у прогнозуванні стану пацієнтів та проведенні масивних гемотрансфузій.

Вперше в Україні було виявлено та описано кореляційну залежність між рівнем гематокриту та ймовірністю розвитку післяпологової ниркової дисфункції, визначено значення даного показника, які є фактором ризику розвитку післяпологової ниркової дисфункції.

Вперше в Україні було описано функціональний стан системної гемодинаміки та кисневий обмін при розвитку масивних післяпологових кровотеч. Виявлено достовірні кореляційні взаємозв'язки між цими параметрами та рівнем гемоглобіну. За допомогою лінійної регресії з розрахунком коефіцієнтів методом найменших квадратів був виявлений мінімально допустимий рівень гемоглобіну у породіль з масивними післяпологовими кровотечами, при якому відсутні ознаки гемічної гіпоксії і підтримується адекватне взаємовідношення між системами і системними системами.

Вперше проведено оцінку ефективності використання та дозування різних схем інгібіторів фібринолізу (транексамової кислоти), як компонента стандартного протоколу інтенсивної терапії післяпологових кровотеч.

Практичне значення отриманих результатів

В результаті проведених досліджень удосконалено схему інтенсивної терапії масивних післяпологових кровотеч, що відрізняються від попередніх патогенетичним обґрунтуванням використання інгібіторів фібринолізу (транексамової кислоти), методик прогностичної оцінки тяжкості кровотечі та факторів розвитку ускладнень, а також цільовим використанням гемотрансфузій.

В результаті проведених досліджень було запропоновано оптимальні дози використання інгібітору фібринолізу (транексамової кислоти) при розвитку

масивних післяпологових кровотеч, які не спричиняють розвитку побічних ефектів від використання препарату і найбільш ефективні за кровоспинним ефектом.

Для оцінки прогнозування тяжкості післяпологової крововтрати, у роботі обґрунтовано використання пульсового тиску, виявлено його значення, що асоціюється з більш тривалим перебуванням породіль у відділенні інтенсивної терапії.

Виявлено значення сироваткового лактату, які є прогностично несприятливою ознакою при розвитку післяпологових кровотеч, щодо подальшої тяжкості стану породіль і пов'язаних зі збільшенням часу перебування пацієнток у відділенні інтенсивної терапії та клініці.

Виявлено значення гематокриту, які є фактором ризику розвитку післяпологової ниркової дисфункції.

В результаті проведених досліджень розроблено схему патогенетично обґрунтованої гемотрансфузійної терапії при розвитку масивної післяпологової кровотечі, на основі виявленого мінімального рівня гемоглобіну, який запобігає розвитку гемічної гіпоксії.

Результати дослідження впроваджено у роботу відділень анестезіології та інтенсивної терапії, у відділення реанімації та інтенсивної терапії закладів охорони здоров'я міста Києва (див. дод. Б) та міста Львова.

Теоретичні положення дисертаційної роботи запроваджено у навчальному процесі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Проведене дослідження дозволило удосконалити методику інтенсивної терапії, при розвитку масивної післяпологової крововтрати, що дозволило знизити рівень ускладнень у даної когорти пацієнток з **10,3%** до **5,8%**.

Особистий внесок здобувача

Автору дисертації належить ідея роботи. Автор самостійно проаналізував сучасну зарубіжну та вітчизняну наукову літературу з даної тематики, розробив дизайн дослідження, сформував мету та визначив завдання дослідження.

Він брав особисту участь у проведенні клінічних досліджень та особисто проводив лікування всіх пацієнток групи дослідження. Отримані дані є результатом самостійної роботи здобувача.

Автор особисто узагальнив та систематизував результати дослідження, самостійно провів аналіз та узагальнення результатів клінічних, та лабораторних досліджень.

Здобувачем особисто проведено комп'ютерно – статистичний аналіз матеріалу, написано всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано висновки за результатами досліджень.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

Співавторами наукових праць є науковий керівник – д.мед.н., проф. Лоскутов О.А. та співавтори, з якими проведені дослідження – д.мед.н., проф. Дзюба Д.О., д.мед.н., к.мед.н., доц. Жежер А.А., Кошова І.М., Місюра А.Г., к. хім.н. Хаврюченко О.В.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантові належить основна частина виконаної роботи. Результати досліджень співавторів у дисертаційній роботі не використовувались.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертації та наукові положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на науково - практичному конгресі Євроанестезія – 2022 (Euroanaesthesia 2022, Мілан, 04 - 06 червня, 2022 р.).

Публікації за темою дисертації

За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, із них: 1 стаття в науково-метричній базі даних країн європейського союзу, 5 статей у фахових виданнях, затверджених МОН України, 1 робота опублікована в науковому збірнику тез міжнародного з'їзду.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 162 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, списку публікацій здобувача, основної частини (вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків), практичних рекомендацій, списку використаних джерел та 2 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 145 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 19 таблицями і 19 рисунками. Список використаних джерел містить 154 найменування, з них 14 кирилицею та 140 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ОСНОВНИХ НАПРЯМІВ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ КРОВОТЕЧ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасний стан проблеми післяпологових кровотеч (статистика, поширеність, летальність та ускладнення)

Післяпологова кровотеча (ППК) є найбільш поширеною причиною материнської смертності і становить четверту частину материнської летальності в усьому світі, що складає приблизно 140 000 фатальних випадків щорічно [34].

Слід зазначити, що ППК є розповсюдженим ускладненням, яке виникає в 5% – 15% випадків розроджень [35]. Згідно даних Королівського коледжу акушерів і гінекологів (RCOG), це ускладнення виникає з частотою 3,7 на 1000 випадків пологів [36].

У 2015 році було зареєстровано загалом 8,7 мільйона випадків акушерських кровотеч, через які 83 000 жінок померли [2]. Згідно з даними Evensen A. та співавт., приблизно у 3% – 5% породіль, реєструється післяпологова кровотеча, що за даними авторів визначає 12% материнської летальності в США [3].

Як вказують у своїх дослідженнях Collis R. і співавт., поширеність післяпологових кровотеч (з крововтратою що перевищує 500 мл) становить приблизно 6% від усіх вагітностей, а важких післяпологових кровотеч (з крововтратою понад 1000 мл) реєструється до 1,96% [4]. За даними Knight M. та співавт., у Великій Британії вони є причиною приблизно 10% всіх летальних випадків [5] і є третьою за значимістю безпосередньою причиною материнської смертності [4]. А Gallos I. та співавт., вказують, що в середньому у однієї з 10 породіль у країнах Європи, реєструється ППК [6]. Зареєстрована поширеність важких акушерських кровотеч варіює від 0,16 на 1000 пологів у Канаді, до 8,8 на 1000 породіль у Фінляндії [7].

Рання або первинна післяпологова кровотеча, є найбільш поширеним типом кровотечі і виникає в перші 24 години після пологів [37]. Згідно даних Bateman В.Т. і співавт., первинна післяпологова кровотеча ускладнюється від 4% до 6% всіх вагітностей [38] і вносить значний вклад у відсоток материнської захворюваності [39].

За даними Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України, показник материнської смертності в Україні становить сьогодні 8,2%, перевищуючи подібний показник таких країнах, як Польща (3%), Білорусь (4%), Іспанія (5%) [8]. При цьому, як зазначається у наказі МОЗ України № 205 від 24.03.2014: «акушерські кровотечі все ще залишаються однією з головних причин материнської захворюваності та смертності в усьому світі. Всесвітня Організація Охорони Здоров'я (ВООЗ) ... вважає профілактику акушерських кровотеч та боротьбу з ними пріоритетним напрямком діяльності» [9].

За останні 20 років частота масивних акушерських кровотеч в Україні залишається високою. За даними МОЗ України «...впродовж останніх 5 років вони займають друге місце в структурі причин материнської смертності» [9]. У 2013 році доля масивних післяпологових кровотеч складала 21% і займала друге місце після екстрагенітальної патології [10,11].

Згідно даних Королівського коледжу акушерів і гінекологів, поняття небезпечної для життя кровотечі, включає в себе втрату крові більше 2,5 літрів або крововтрату, при якій необхідне переливання більше 5 одиниць препаратів крові або розвиток постгемморагічної коагулопатії [36].

В роботі Dahlke J.D. і співавт., післяпологовою кровотечею вважається крововтрата понад 500 мл під час вагінальних родів і втрата крові більше 1000 мл при кесаревому розтині. При цьому, ППК пропонується розділити на три категорії: незначна (від 500 мл до 1 л), помірна (> 1 л до 2 л) і важка (> 2 л) [40].

При цьому, дані ВООЗ вказують на те, що жінки, в країнах з низьким рівнем доходу, особливо особливо схильні до ризику фатальних випадків від

ППК [41]. Це пояснюється низьким фінансовим забезпеченням лікувальних закладів і наданням низькокваліфікованої допомоги.

Згідно досліджень Petersen E.E. і спіавт., до факторів ризику розвитку післяпологової кровотечі відносяться: післяпологова кровотеча в анамнезі, початковий рівень гематокриту менше 30%, затримку відшарування плаценти, затримку другого періоду пологів, затяжний третій період пологів (відшарування плаценти від матки більше 30 хв.), макросомію плоду, гіпертензивні розлади, індукцію і стимуляцію пологів [42]. Проте, як стверджує Watkins E.J. і спіавт., в багатьох жінок післяпологова кровотеча розвивається без будь-яких відомих факторів ризику.

За даними Nyfløt L.T. та спіавт., приблизно 70% всіх кровотеч в акушерстві відноситься до післяпологових гіпотонічних кровотеч, 20% обумовлені відшаруванням плаценти, розривом матки, пошкодженням пологових шляхів, 10% припадає на частку відшарування плаценти та порушеннями її відділення та 1% припадає на коагулопатію [13]. Однак ці фактори, поряд з множинною вагітністю, багатоводдям, передлежанням плаценти та її відшаруванням, пояснюють лише частину ризику розвитку післяпологових кровотеч.

Як зазначається у роботі Butwick A.J. і спіавт., у США поширеність материнського ожиріння неухильно зростає і більше половини вагітних жінок класифікуються як ті, хто страждає надмірною вагою або ожирінням, що на думку авторів може також пояснити збільшення частоти післяпологових кровотеч [14].

Особливостями акушерських кровотеч є висока швидкість втрати об'єму циркулюючої крові (ОЦК), велика частота розвитку важких форм геморагічного шоку, розвиток синдрому коагулопатії [19].

Ускладнення післяпологової кровотечі варіюють від погіршення загальних післяпологових симптомів, синдрому Шихана, дилуційної коагулопатії, до летальних випадків від ішемії міокарда та серцево-судинного колапсу [3].

В найближчому післяпологовому періоді ускладнення від післяпологової крововтрати включає: гіповолемічний шок від масивної крововтрати, дисеміновану внутрішньосудинну коагулопатію, гостру ниркову недостатність, печінкову недостатність і ускладнення гемотрансфузії, в том числі гостре пошкодження легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, навантаження під час кровообігу, пов'язане з переливанням масивних доз крові [43].

Згідно даних Kodla C.S. [44], основні ускладнення після масивних післяродових кровотеч розподіляються наступним чином: 8,95% випадків припадає на сепсис, 8,52% випадків – на гостру печінкову недостатність, 3,13% пацієток потребували проведення діалізу, деваскуляризація була проведена в 9,41% випадків і 10,31% пацієнтів перенесла гістеректомію. 35,42% пацієток отримала масивну гемотрансфузію, при цьому, набряк легень був зареєстрований у 4,03% породіль, 8,52% випадків припадало на поліорганну недостатність, а 4,93% – на гострий респіраторний дистрес-синдром [44].

Аналогічні дані наводяться у роботі Thawal Y. і співавт. [45], які доповнюють дослідження Kodla C.S. [44], та відмічають наявність таких ускладнень, як лихоманка (62,5% випадків), анемія (15,0% випадків), сепсис (2,5% випадків) [45].

При цьому згідно спостережень Thawal Y. і спіавт. [45], в 70% випадків масивної післяпологової кровотечі, використовували консервативні методи лікування.

Таким чином, виходячи з значної розповсюженості масивних післяпологових кровотеч і серйозних ускладнень, які реєструються при цьому, а також враховуючи, що в більшості випадків терапія при цьому має медикаментозний характер, можна зробити висновок, що консервативні методи інтенсивної терапії при масивних післяпологових кровотечах, грають основну роль в успішному лікуванні породіль з даним ускладненням.

1.2. Прогностичні маркери щодо клінічного прийняття рішень при оцінці стану у породіль з масивною крововтратою

Однією з проблем, пов'язаною з ППК, є швидке розпізнавання, прогнозування та стабілізація стану пацієток з важкою кровотечею.

Однак, попередні дослідження показали, що прогностична оцінка наслідків крововтрати часто є не точною і може негативно вплинути на прийняття клінічних рішень [23]. Саме тому вкрай важливим є використання тих параметрів, які дадуть точну оцінку тяжкості стану пацієтки і якомога швидше оцінити тяжкість крововтрати на етапі прийняття клінічних рішень [23].

Варто зазначити, що три авторитетних керівництва (ACOG, RCOG і SOGC) коментують недостовірність розрахункової оцінки крововтрати (РОК), наприклад, з використанням візуальної оцінки або з використанням серветок для збирання крові [46,47,48]. Проте, ні в одному з керівництв не пропонується переважний метод оцінки крововтрати.

Не дивлячись на очевидну недостовірність, тим не менше, у рекомендаціях RCOG, різноманітні методи РОК використовуються для визначення лікування [47]. Наприклад, при післяпологовій кровотечі в об'ємі від 500 мл до 1 л рекомендується використовувати такі базові параметри, як центральний венозний тиск, постійний контроль діурезу, загальний аналіз крові. В той самий час, значна післяпологова крововтрата (> 1 л) потребує більш розширеного протоколу лікування і чітких реанімаційних заходів для нівелювання наслідків крововтрати [40].

Як зазначено в роботі Andrikopoulou M. і співавт., в випадках післяродової крововтрати, як доповнення до оцінки крововтрати, також життєва важливо ретельне спостереження за клінічними ознаками [49]. Низький систолічний артеріальний тиск, тахікардія і прискорене дихання історично використовувались як ознаки гіповолемії.

За даними класифікації Advance Trauma Life Support (ATLS), тахікардія з частотою серцевих скорочень більше 100 ударів за хвилину і частота дихальних рухів 20-30 в хв. корелює з втратою 15% об'єму циркулюючої крові, тоді як зниження артеріального тиску, тахікардія більше 120 ударів в хвилину і частота дихання 30 – 40 за хв., корелює з втратою 30-40% ОЦК [50].

Проте багато досліджень ставлять під сумнів використання показників життєво важливих функцій в умовах кровотечі. Так, наприклад, Brasel K.J. і співавт. в дослідженні, що включало більше 10 000 пацієнтів з травмами, які супроводжувались кровотечею, доводять, що збільшення частоти серцевих скорочень більше 100 ударів за хвилину не вказує на необхідність негайних реанімаційних заходів [51].

Аналогічно, Victorino G.P. і співавт. також показали, що тахікардія не є ознакою гіпотензії у пацієнтів з хірургічною травмою і крововтратою [52]. При цьому автори наголошують, що не дивлячись на те, що вона незалежно пов'язана з гіпотензією, відсутність тахікардії не є ознакою відсутності значної крововтрати [52].

Інші дослідження також поставили під сумнів достовірність основних показників життєдіяльності у пацієнтів з травмою, показав, що існує зв'язок між тахікардією, більш низьким систолічним артеріальним тиском і підвищеним інтервалом RR на ЕКГ, але не в тій ступені, яка вказана в рекомендаціях ATLS [53].

В систематичному спостереженні, яке включало дослідження, присвячене взаємозв'язку між втратою крові і клінічними симптомами, повідомлялось про значну варіабельність між крововтратою і клінічними ознаками [54,55].

Особливу варто зазначити, що більшість досліджень, присвячених цьому питанню, включає головним чином хірургічних пацієнтів і не орієнтовані на акушерську популяцію. Зміни в материнській фізіології, такі як збільшення ОЦК і серцевого викиду у вагітних, можуть впливати на роль

життєво важливих показників як сурогатний показник крововтрати під час вагітності [56].

Аналіз випадків материнської смертності привів до створення критеріїв раннього попередження (Maternal Early Warning Criteria), які включають в себе параметри життєво важливих функцій, що повинні дати негайну оцінку стану пацієнтки і почати лікування [57]. До них відносяться: систолічний і діастолічний артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, частота дихання, насичення киснем, олігурія, збудження, сплутаність свідомості чи відсутність відповіді на зовнішні подразники [57]. Проте цей список параметрів дає тільки рекомендації, що допоможуть застерегти медпрацівників і попередити затримку в розпізнаванні сильної кровотечі або інших невідкладних станів.

Таким чином, на даний час, у науковій літературі не встановлено остаточних прогностичних клінічних маркерів щодо оцінки стану породіль та проведення гемотрансфузій у даної категорії пацієнток при розвитку масивної крововтрати.

1.2.1. Прогностична роль пульсового тиску

Особливостями акушерських кровотеч є швидкість втрати об'єму циркулюючої крові (ОЦК), великий відсоток розвитку важких форм геморагічного шоку, раннє приєднання синдрому коагулопатії [19]. Тому акушерсько-анестезіологічна тактика по відношенню до жінки з акушерською кровотечею повинна бути агресивною. При цьому інтенсивна терапія подібних станів, повинна бути ранньою і комплексною.

При цьому слід зазначити, що акушерські кровотечі помітно відрізняються від масивної крововтрати у пацієнтів з політравмою. Це пов'язано з тим, що вагітність характеризується рядом фізіологічних змін, і механізми, що лежать в основі крововиливу при цьому, абсолютно різні [21]. Так, наприклад, за рахунок фізіологічної гіперволемічної аутогемоділюції, у

вагітних артеріальний тиск може залишатися незмінним до тих пір, поки об'єм крововтрати не досягне 30%.

Вищевказані особливості гомеостазу під час вагітності накладають свої відбитки і на патофізіологічні процеси, що виникають в організмі вагітних при виникненні масивної крововтрати. В цьому відношенні, виявлення гемодинамічних параметрів, які будуть відображати ранні загрозливі зміни гомеостазу стає особливо актуальним.

Відновлення ОЦК вважається важливим фактором для підтримки нормального рівня і транспорту кисню в тканинах у пацієнтів з критичним станом [58].

Очікуваним гемодинамічним ефектом підвищення ОЦК є збільшення кінцево-діастолічного об'єму правого шлуночка, кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка, ударного об'єму (УО) і, як наслідок, серцевого викиду (СВ) [59,60]. Проте, оскільки УО залежить від функції шлуночків, збільшення об'єму не завжди підсилює УО и СВ [61,62].

В цьому контексті інфузійна терапія пов'язана з ризиком ускладнень, таких як об'ємне навантаження і наповнення інтестиціальною рідиною, що може погіршити газообмін, знизити контрактильність міокарду і обмежити дифузію кисню в тканинах [63].

Клінічні дослідження показали, що тільки від 40% до 72% пацієнтів з критичним станом реагують на збільшення об'єму значним підсиленням УО або СВ [64,65].

Таким чином, щоб запобігти неефективним або навіть потенційно шкідливим ефектам інфузійної терапії, необхідні надійні і точні показники інструментальних і лабораторних досліджень пацієнта. При цьому, дані параметри повинні бути прогностично вірними у відношенні загрозливих станів, що можуть виникати на фоні ППК.

Як було доведено в багаточисельних дослідженнях, звичайні гемодинамічні параметри серцевого перенавантаження, такі як центральний

венозний тиск не дозволяють достовірно оцінити об'ємний статус і рідинну реакцію [66,67].

При цьому, динамічні зміни з використанням аналізу форми хвилі артеріального тиску у пацієнтів з штучною вентиляцією легень, такі як зміна систолічного і пульсового тиску (АТс і ПТ), були рекомендовані в якості предикторів рідинної реакції у пацієнтів з критичним станом, тому вони більш достовірно відображають зміни ОЦК в умовах крововтрати в порівнянні з статистичними параметрами тиску [68].

Виходячи із даних представлених в роботі Pinsky M.R., ПТ в аорті прямо пропорційний УО ЛШ і обернено пропорційне наповненню аорти (а відтак і ОЦК), та відображається в периферичному ПТ [69]. Таким чином, автори цієї роботи роблять висновок, що зміни ОЦК при небезпечних для життя крововтратах можуть відобразитися на амплітудах ПТ пацієнта [69].

Достовірні переваги використання параметрів ПТ були представлені в роботі Westphal G. і співавт. [70], в якій було проведено порівняння декількох показників серцевого переднавантаження в моделі контрольованого геморагічного шоку з подальшим повним ретрансфузійним переливанням крові. Було зафіксовано, що показник динамічного переднавантаження і ПТ, на відміну від показників статистичного переднавантаження та інших гемодинамічних параметрів, може виявляти ранні зміни УО під час кровотечі [70].

В умовах гиповолемії знижений серцевий викид часто прихований за нормальними значеннями середнього артеріального тиску (АТср). Як вказано в роботі Westphal G. і співавт., пацієнт може втратити близько 10% ОЦК без суттєвих змін СВ або АТср [70]. Великі крововтрати спочатку знижують УО і СВ, тоді як значення АТср змінюються пізніше, так як підтримуються дією симпатичних рефлексів [74].

Bankhead-Kendall B. і співавт., показали в своїх працях, що при крововтраті і ретрансфузії на фоні травми, значення ПТ змінювались навіть при 5% волемічних скороченнях [22]. В результаті проведених досліджень,

вони дійшли висновку, що у пацієнтів з травмою, ПТ може бути критерієм ранньої ідентифікації гемодинамічних порушень, що розвиваються в результаті крововтрати, що в свою чергу може прискорити прийняття клінічних рішень щодо корекції гемодинаміки [22].

Ще в одному дослідженні Priestley E.M. і співавт., пишуть, що гіпотензія, задокументована на основі показників низького систолічного артеріального тиску, є добре відомим індикатором кровотечі що продовжується, проте діагностична значимість ПТ при кровотечах вивчене недостатньо [71]. І в своїй роботі автори стверджують, що у пацієнтів з політравмами, без гіпотензії, ПТ є незалежним раннім предиктором активної кровотечі, що потребує переливання продуктів крові і активного хірургічного втручання для зупинки кровотечі [71].

Вищезазначені дані підтверджують переваги використання ПТ в якості раннього виявлення гиповолемії, яка часто прихована нормальними значеннями АТср, УО и СВ.

Однак, на сьогоднішній день проведено недостатньо досліджень, що стосуються використання ПТ в якості клінічного критерія для прийняття рішень відносно проведення інфузійної або гемотрансфузійної терапії при масивних кровотечах.

При цьому, варто зазначити, що дослідження, присвячені ролі ПТ при масивних крововтратах, часто основані на даних історії хвороби пацієнтів з політравмою або з хірургічною патологією. При цьому, роль ПТ при післяпологових кровотечах залишається незрозумілою.

1.2.2. Прогностична роль лактату

Одним із актуальних питань, пов'язаною з масивною післялоговою кровотечею, є об'єктивне розпізнавання, прогнозування і оптимізація стану пацієнток. Проте, попередні дослідження показали, що прогностична оцінка

наслідків крововтрати часто є не точною і може негативно вплинути на прийняття клінічних рішень [23].

Саме тому важливим є використання в клінічній практиці параметрів, які точно відображають тяжкість стану пацієнтки і по яких можна швидко оцінити стан породіль на етапі прийняття клінічних рішень [23].

Поряд з уточненням таких гемодинамічних параметрів, як АТ, ПТ, СВ и УО, в процесі оцінки кровотечі, протокольнo проводиться визначення різноманітних лабораторних параметрів і серед них необхідно вибрати ті, які могли б використовуватися як прогностичні маркери і значення яких є більш чіткими критеріями для проведення масивної гемотрансфузії (МТ).

І в даному відношенні інтерес представляє визначення рівня сивороткового лактату, який використовується для прогнозування тяжкості захворювання і ризику смертності при багатьох захворюваннях, таких як сепсис, політравма, пухлинні захворювання і хвороби серця [25].

Так дослідження Wada T. і співавт., показали, що рівень лактату являється прогностичним фактором у пацієнтів з кровотечею із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [72]. І хоча рівень лактату в сиворотці і швидкість кліренсу лактату були визначені як показники, які можуть використовуватися для оцінки ризику у пацієнтів з кровотечею із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, оптимальний рівень лактату для оцінки загального ризику при крововтраті і його роль в прийнятті клінічних рішень відносно проведення гемотрансфузій, залишається на сьогоднішній день суперечливим питанням.

Як зазначає у своєму дослідженні Sohn C.H. і співавт., «...комбінація вихідних концентрацій лактату з індексом шоку покращує ефективність прогнозу щодо необхідності переливання препаратів крові і може сприяти швидкій стратифікації ризику у пацієнтів, які потребують переливання» [23].

При цьому, Soller B. і співавт. висловлюють іншу думку. Після проведеного дослідження вони прийшли до висновку, що безперервний неінвазивний моніторинг рН може бути кращою альтернативою, ніж

вимірювання лактату у пацієнтів, особливо на догоспітальному етапі та у відділенні інтенсивної терапії [24].

Як було показано в дослідженнях Lucas A. і спіавт., у пацієнтів в критичному стані з гіпоперфузією і гіпоксією збільшується рівень лактату [73]. Також гіперлактатемія може розвинути через збільшення об'єму рідини, що призводить до тканинної гіпоксемії у пацієнтів з кровотечами. При цьому, підвищений рівень лактату в сировотці крові може прогнозувати рецидив гіпотензії у стабілізованих пацієнтів [74]. Варто також зазначити, що підвищений початковий рівень лактату в сировотці пов'язаний зі смертністю, пов'язаною з важким сепсисом, що було доведено в дослідженнях Shah A. і спіавт. [75].

Прогностична роль лактату була описана і у пацієнтів з травмами. Так в декількох дослідженнях у пацієнтів після тяжкої травми підвищена концентрація лактату в сировотці була пов'язана з летальними наслідками, а в доклінічних дослідженнях концентрація лактату в артеріальній крові була важливим предиктором крововтрати після тупої або проникаючої травми [76].

Також в ряді робіт було доведено, що дані про підвищення рівня лактату були пов'язані з поліорганною недостатністю і смертністю у пацієнтів в різноманітних критичних ситуаціях, пов'язаних з крововтратою [76,77].

В цілому ці дослідження підкреслюють роль концентрації лактату в артеріальній крові для скринінгу пацієнтів з високим ризиком переливання крові.

В дослідженні Vandromme M.J. і спіавт., вихідні концентрації лактату в популяції пацієнтів з травмами та значеннями АТс між 90 і 110 мм рт ст. дозволили на ранній стадії виявити пацієнтів, що потребують значних рівнів трансфузій [78]. При цьому, в пацієнтів у цій групі дослідження з нормальними життєвими показниками, підвищена концентрація лактату в артеріальній крові також була пов'язана з прихованою об'ємною травмою [79].

Ці результати були додатково підтверджені у пацієнтів похилого віку з крововтратою на фоні тупої травми і нормальним артеріальним тиском [80,81].

В дослідженні Okada A. і співавт., яке було присвячене дослідженню лактату і фібриногену в якості предикторів МТ при ППК, показано, що рівень фібриногену і лактату були пов'язані із потребою у масивній гемотрансфузії. До того ж рівень лактату міг краще прогнозувати потребу в переливаннях препаратів крові, чим СІ [82]. Варто зазначити, що це дослідження є одним із перших, в якому описаний зв'язок між рівнями лактату і потребами в МТ у пацієнток з ППК [82]. Не дивлячись на те, що в даному дослідженні повідомлялось, що фібриноген був пов'язаний з потребами в МТ при ППК, автори відмічають, що його не можна вважати підходящим маркером для початку МТ в умовах невідкладної допомоги, оскільки для отримання результатів рівня фібриногену потрібен час. Напроти, рівень лактату можливо легко і швидко виміряти в більшості відділів невідкладної допомоги. Отже, при невідкладних станах, рівні лактату можуть бути кращими предикторами МТ, ніж фібриноген [82].

Проте, це дослідження було зроблено на даних однієї установи з невеликим розміром вибірки, тому неможливо остаточно встановити клінічну значимість лактату, СІ або фібриногену, згідно представленим в роботі даних. Необхідне подальше дослідження з великим розміром вибірки, щоб більш точно визначити клінічну значущість цих факторів.

Як правило, лактат створюється в результаті анаеробного метаболізму через зниження тканинної перфузії у гемодинамічно нестабільних пацієнтів і за даними Brooke M і співавт., його рівень більше 4,0 ммоль/л доводить потребу в МТ [83]. А отже, дані значення можливо враховувати і для прогнозування потреби в МТ при ППК.

Як показали багаточисельні дослідження, ранній вимір лактату може допомогти попередити неприємні наслідки, особливо у пацієнтів в стані шоку або з поліорганною недостатністю [84,85,86].

В той же час, Stokbro L.A. і співавт., в своєму дослідженні вказують, що незважаючи на те, що лактат може підвищити ефективність оцінки в

прогнозуванні фатальних наслідків, він не має переваг у плані клінічного прогнозування [87].

Проте, досліджень, що пов'язані взаємозв'язку між рівнем лактату і потребами в МТ в акушерській практиці, надто мало і питання в значимості цього лабораторного показника при розвитку ППК залишається відкритим. До того ж, тактика інтенсивної терапії ППК має певні особливості, що пов'язані з фізіологічними особливостями породіль, і патофізіологічно їх складно порівнювати з пацієнтами, у яких кровотеча мала іншу етіологію.

Виходячи з того, що на теперішній час не існує однозначної точки зору на прогностичну роль лактату при акушерських кровотечах, вивчення рівня лактату в якості прогностичного маркера щодо клінічного прийнятті рішень проведення гемотрансфузій у породіль з крововтратою, є актуальним питанням.

1.3. Сучасні уявлення про мінімально-допустимі рівні гемоглобіну та гематокриту у системі гомеостазу

Трансфузія препаратів крові являється важливим компонентом інтенсивної терапії у відповідь на масивну післяпологову кровотечу [88].

При цьому, доставка та споживання кисню є ключовою ланкою, у патогенезі будь-якого критичного стану, а ступінь адекватності кровообігу визначається, в першу чергу тим, наскільки повноцінно здійснюється задоволення кисневих потреб організму [89].

Це положення особливо актуально при порушеннях, що виникають на фоні значного зменшення рівня гемоглобіну (Hb) і гематокриту (Ht), в результаті масивної крововтрати.

Nabib R.H. и співавт., продемонстрували що низький рівень Ht пов'язаний з несприятливими наслідками, а післяопераційна летальність при цьому підвищилась на 22% [90]. Їх наступне дослідження на когорті із 1760 пацієнтів, продемонструвало, що значення інтраопераційного Ht менше 24%

були пов'язані зі збільшенням відсотку розвитку ниркової недостатності незалежно від застосування препаратів крові [91].

Проте ряд інших досліджень показали, що інтраопераційна анемія не була пов'язана з неприємними наслідками для пацієнтів. Так von Neumann С. і співавт., при дослідженні доставки кисню у пацієнтів, що перенесли нормотермічний штучний кровообіг з Нt 20% і 25% показали, що в групах дослідження, доставка кисню не мала статистично достовірних відмінностей. При цьому, рівень сировоткового лактату, серцевий індекс, потреба в вазопресорах і кількість ускладнень (інсульт, ниркова недостатність, респіраторне ускладнення), також не мали статистичної різниці [92].

В той же час, Loog G. і співавт., стверджують, що інтраопераційна анемія пов'язана з неприємними неврологічними, нирковими, серцевими і легневими наслідками [93]. В своєму дослідженні, вони продемонстрували, що низькі рівні Нb і Нt напряду пов'язані зі збільшенням перебування пацієнтів у стаціонарі і безпосередньо впливають на летальність [93]. А аналіз літератури, який провели автори, показав, що «крапка перегину», нижче якої захворюваність і смертність суттєво зростають, співпадає з значенням гематокриту в межах від 24% до 20% [93].

Щоб прояснити наслідки післяопераційної анемії у пацієнтів без гемотрансфузії, Carson J.L. і його колеги, вивчили 300 пацієнтів Свідків Ієгови, що перенесли кардіальні і загальносоматичні операції [94]. Вони виявили, що більш низький післяопераційний рівень гемоглобіну був пов'язаний з підвищенням ризику летальних наслідків та серйозними ускладненнями [94].

В наступних дослідженнях Carson J.L. і співавт., було показано, що ризик фатальних наслідків був низьким у пацієнтів з післяопераційним рівнем гемоглобіну від 71 г/л до 80 г/л (хоча кількість ускладнень виросла на 9,4% в порівнянні з пацієнтами, у яких рівень Нb був вище 80 г/л) [95]. По мірі зниження післяопераційних показників Нb, ризик смертності та/або захворюваності зростав і ставав надзвичайно високим при значеннях

гемоглобіну нижче 50 г/л – 60 г/л [95]. При цьому було відмічено дворазове збільшення відносно шансів смерті на кожен 1 г зниження післяопераційного гемоглобіну менше ніж 80 г/л [95]. Подібна думка була підтверджена і в ряді інших робіт [96,97].

Аналогічну тенденцію виявили Westenbrink В.Д. і спіавт., які дослідивши 2553 прооперованих пацієнтів, показали, що кожне зниження рівню гемоглобіну на 1 мг/дл, було пов'язане з збільшенням серцево-судинних подій на 13% і збільшенням смертності від всіх причин на 22% [98].

Регресійний аналіз Кокса, проведений в дослідженні Tsukinaga А. і спіавт., показав, що підвищення рівню гематокриту на $\geq 30\%$ при поступленні у ВІТ було значимо пов'язане з зниженням довгострокової смертності, а більш низькі його рівні були фактором ризику збільшення довгострокової летальності [99].

Обсерваційне дослідження, що проведене Ranucci М. і спіавт., у 172 пацієнтів, яким не проводили гемотрансфузії під час кардіальних операцій, показало, що пацієнти з гемоглобіном менше 100 г/л мали гірші показники при виконанні теста 6-хвилинної ходьби, в порівнянні з пацієнтами, які мали більш високі значення даного показника [100].

Наряду з цим, дослідження рівню анемії у Свідків Ієгови показали, що тахікардія, гіпотензія, електрокардіографічні порушення і вимірювання психічного статусу, розвивалися при концентрації гемоглобіну нижче 32 г/л і були відсутні при рівні Hb=52 г/л [101]. Але, ретроспективні дослідження Posluszny J.A. і спіавт., продемонстрували, що показники смертності значно зростали при концентрації Hb в межах 50 - 60 г/л у пацієнтів, що відмовлялися від алло-переливання препаратів крові [102].

Як відомо, анемія сприяє зниженню рівня кисню в клітинах, зростанню ацидозу та порушенню балансу кальцію, що у свою чергу є активацією запрограмованих шляхів «клітинної смерті» [103]. Тим не менш, клітини мають здатність протистояти наслідкам анемії за рахунок активації α -фактора, що індукується гіпоксією – головного регулятора клітинної відповіді на

кисневе голодування [104]. Під час гемічної гіпоксії α -фактор, що індукується гіпоксією запускає збільшення експресії генів, що беруть участь у гліколізі, функції мітохондрій, виживанні клітин, апоптозі та стійкості до окислювального стресу.

У зв'язку з цим його активація відіграє суттєву роль у запуску клітинного захисту та метаболічних змін від наслідків кисневого голодування [105]. Ці механізми сприяють зменшенню органного пошкодження, спричиненого гемічною гіпоксією і можуть частково пояснити переносимість низьких значень гемоглобіну та гематокриту при масивній втраті крові.

Слід зазначити, що дані про мінімально допустимі рівні гемоглобіну засновані на відстроченій післяопераційній летальності і мають, в основному, емпіричний характер. При цьому вони не враховують показники кисневого обміну та потреби тканин у кисні. З етичних міркувань не допускається дослідження пацієнтів із низьким рівнем гемоглобіну та сучасні протоколи вимагають негайної корекції цього лабораторного показника. При цьому подібні дослідження можна знайти лише при описі клінічного перебігу Свідків Єгови, які відмовляються від проведення гемотрансфузій.

Таким чином, питання про мінімально допустимі рівні гемоглобіну, які забезпечують оптимальну доставку кисню, остаточно не вирішені, до того ж мінімально допустимі рівні гемоглобіну описані, в основному, для пацієнтів з травмою, а для пацієнтів з ППК значення даного показника відрізняється у різних дослідженнях.

1.4. Ренальна дисфункція у пацієток із післяпологовими кровотечами

Незважаючи на поліпшення допологової і пологової допомоги, післяпологове гостре пошкодження нирок (ПП-ГПН), пов'язане з масивними акушерськими кровотечами і гемотрансфузіями, в даний час, залишається серйозною проблемою [26]. І хоча питання гострого пошкодження нирок

(ГПН), яке виникає в результаті масивних гемотрансфузій, постійно дискутується в сучасній науковій літературі, воно все ще залишається далеким від свого остаточного вирішення [27]. Так дані Huang С. та співавт., показали, що при низькій частоті реєстрації ГПН у породіль (6,1% випадків), материнська смертність у подібних випадках досягає 33,3% [28]. При цьому основною причиною смерті вагітних жінок з ГПН була післяпологова кровотеча [28]. І як вказують у своїй роботі Guzzo G. та співавт., важке ПП-ГПН, що виникає після масивного ППК, є багатофакторним і може бути спровоковано цілою низкою факторів [29]. Тому вивчення частоти, клінічного спектра, факторів ризику і наслідків ГПН у породіль, пов'язаних з масивними гемотрансфузіями на тлі акушерських кровотеч в даний час є стратегічним інтересом.

Гостро пошкодження нирок (ГПН) відноситься до раптової втрати ниркової функції. ГПН характеризується раповим та оборотним зниженням швидкості клубочкової фільтрації, що, у свою чергу, призводить до підвищення концентрації у сироватці крові сполук, які в нормі виводяться з організму нирками, включаючи креатинін, азот сечовини крові та інші продукти життєдіяльності [106].

Частота виникнення ГПН у розвинених країнах коливається від 3% до 18,3% [107]. Одне з досліджень показало, що у США кількість госпіталізацій з приводу ГПН збільшилася на 139% серед дорослих з діабетом і 230% серед людей без діабету [108]. Нещодавні звіти Srisawat N. та співавт. продемонстрували, що частка пацієнтів у критичному стані, які перебувають на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії з ГПН становить від 34,8% до 52,9% [109].

Таким чином, ГПН наразі є актуальною проблемою охорони здоров'я у всьому світі. Але окремо слід зазначити, що лікування ГПН є особливо складним завданням, коли дана нозологія діагностується у вагітних або маніфестує в ранньому післяпологовому періоді. ГПН, що розвивається у

післяпологовому періоді, визначають, як гостре післяпологове ушкодження нирок (ПП-ГПН) [110,111].

За оцінками, Mehrabadi A. та співавт., у США у періоді з 1998 по 2008 рр. ПП-ГПН збільшилася з 2,3 до 4,5 на 10 000 пологів [112]. Ці результати були аналогічні до досліджень, проведених у Канаді, які також надали докази того, що поширеність ПП-ГПН має тенденцію до зростання [113]. У дослідженнях Tuagi A. та співавт., вказується, що ПП-ГПН знаходиться у прямій кореляційній залежності між важкістю захворювання та смертністю [114].

Було підраховано, що частота ГПН, пов'язана з акушерськими причинами, становить <1 на 20 000 вагітностей [115].

Етіологія та патогенез ПП-ГПН складні і нині ще неясні. Як описано у роботі Ouzounian J.G. та співавт., під час вагітності кровотік матері збільшується разом із збільшенням серцевого викиду на 60% – 80% відразу після пологів, за яким слідує швидке зниження протягом 10 хв. до значень, що наближаються до норми через 1 годину після пологів [116].

ПП-ГПН може бути викликано важкими ускладненнями, пов'язаними з вагітністю (HELLP-синдром, атиповим гемолітико-уремічним синдромом тощо), особливо якщо ці ускладнення були присутні до пологів [117]. Було також показано, що важка гіповолемія (пов'язана з ППК) та складна, пов'язана з вагітністю коагулопатія, можуть призвести до ПП-ГПН [118,119].

У роботі Jonard M. і співавт., вказується, що частота ПП-ГПН була різною залежно від типу післяпологових ускладнень: частота ПП-ГПН досягала 24% у пацієток з преєклампсією, у 30% випадків вона розвивалася при післяпологовій кровотечі, в 46 % - при HELLP і у 4 з 5 - у породіллі з гострою жирною хворобою печінки вагітних [120]. І як вказують автори, однофакторний аналіз показав, що ізольована преєклампсія, HELLP-синдром та післяпологова кровотеча були значуще пов'язані з розвитком ПП-ГПН. У цій роботі автори наголошують, що у 30 обстежених пацієток розвинулася асоціація HELLP-синдрому з післяпологовою кровотечею. При цьому частота

ПП-ГПН була значно вищою у пацієнок, у яких була виявлена ця асоціація [120].

У поразці нирок та розвитку ПП-ГПН відіграє роль маса факторів, але слід зазначити, що багато в чому це пов'язано з гемодилуцією та низькими значеннями гематокриту та гемоглобіну. При цьому нині відсутні достовірні дані про порогові значення гематокриту у пацієнок, яким проводилася інфузійна терапія на тлі ППК.

Подібне питання вивчалось в інших галузях медицини, а саме в кардіохірургії під час проведення штучного кровообігу. Так, Mehta R.H. та співавт., повідомили про лінійний зв'язок між низькими значеннями Ht та піковими післяопераційними показниками сироваткового креатиніну щодо його вихідного рівня [121]. При цьому автори відзначають, що незважаючи на велику гемодилуцією, у жінок був нижчий відносний ризик ГПН і летального результату, ніж у чоловіків, при нижчих значеннях гематокриту, що свідчить про кращу переносимість гемодилуції у жінок [121].

Навіть незначні порушення залежності між доставкою та споживанням кисню може спричинити гостру ниркову недостатність [122]. При цьому, як вказує Flemming B. та співавт., в першу чергу уражаються особливо вразливі сегменти нефрону, такі як зовнішня мозкова область [122]. Як підкреслюють автори роботи, гіпоксичне навантаження значно знижувало здатність підтримувати медулярний кровотік. Ці дані дозволяють припустити, що нирковий метаболізм та ниркова гемодинаміка тісно взаємопов'язані. У відповідь на гостру гіперфузію ниркам вдається підтримувати відносно високий мозковий кровотік. Однак цього не відбувається, коли супутнє гіпоксичне навантаження (гемічна гіпоксія) накладається на зниження ниркового кровотоку [122].

Таким чином, проведений аналіз сучасних літературних джерел показав, що на теперішній час, взаємозв'язок між частотою розвитку ПП-ГПН та низькими показниками гемоглобіну та гематокриту до кінця не визначені та суперечливі.

1.5. Використання інгібіторів фібринолізу у схемі інтенсивної терапії масивних післяпологових кровотеч

При розвитку післяпологової кровотечі інтенсивна терапія повинна бути зосереджена на досягненні адекватного тону мати, підтримки гемодинамічної стабільності організму породіллі та забезпеченні контролю над системою згортання гомеостазу [123,124]. Одночасно необхідно мінімізувати вплив гіповолемії на організм породіллі, не допустити розвитку шокового стану та визначати причину кровотечі [37]. При цьому одною з важливих ланок інтенсивної терапії є введення антифібринолітичних препаратів – транексамової кислоти (ТКК).

Транексамова кислота – синтетична похідна амінокислоти лізину, що надає антифібринолітичну дію за рахунок блокування лізин-зв'язувальних ділянок на молекулах плазміногену, тим самим інгібуючи взаємодію плазміногену та важкого ланцюга плазміну з залишками лізину на поверхні фібрину [125]. Хоча в цих умовах плазмін все ще може утворюватися, він не може зв'язуватися з фібрином і розщеплювати його [125]. Також у різних дослідженнях було зазначено підвищення ефективності власного гемостатичного механізму пацієнта під час введення ТКК [126].

Систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень з неакушерської хірургії показав, що ТКК знижує потребу в переливанні крові [відносний ризик (ОР) 0,61; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,54 до 0,69]. При цьому автори не відзначають зростання відсотка ускладнень, пов'язаних з тромболічними подіями [127].

Дослідження Shalaby M.A. і співавт., продемонстрували здатність ТКК знижувати потребу в інтраопераційному переливанні крові з 6,25% до 1,25% [128]. На додаток до здатності ТКК знижувати інтраопераційну крововтрату, її використання знизило потребу в додаткових утеротоніках з 46,2% до 13,75% [128].

Кокранівський систематичний огляд також дійшов до висновку, що ТКК знижує крововтрату після вагінальних пологів і кесарівого розтину [129]. Проведений ними аналіз показав, що ТКК знижує крововтрату, і цей ефект помітніший при вагінальних пологах, ніж при кесаревому розтині [129]. При цьому фахівці з АСОГ при виникненні кровотечі рекомендують раннє введення ТКК протягом 3 годин після розродження [130].

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує «...раннє внутрішньовенне застосування транексамової кислоти при масивній акушерській кровотечі, незалежно від причини, що викликала кровотечу» [131,132]. Транексамовую кислоту слід вводити протягом 3 годин після пологів або кесаревого розтину, які супроводжуються ППК. Відстрочене використання транексамової кислоти знижує її терапевтичний ефект, і через 3 години ефективність від введення даного препарату практично не спостерігається [132].

І хоча, в даний час, використання ТКК при масивній післяпологовій кровотечі широко поширене, оптимальне дозування цього препарату та його вплив на клінічні наслідки пацієток з ППК, все ще обговорюються [129].

Дози та методи введення ТКК при різних операціях, що супроводжуються крововтратою, сильно відрізняються в дослідженнях різних авторів та варіює в діапазоні від 1 мг/кг до більш ніж 100 мг/кг [133,134,135]. А в роботах, присвячених клінічним результатам пацієток з кесаревим розтином використовувалися дози від 1 г болюсно до 10 мг/кг внутрішньовенно [133,136].

У ряді досліджень, присвячених дослідженню ефективності ТКК у різних дозах, повідомляється, що низькі дози ТКК (10 мг/кг з наступним введенням 1 мг/кг/год. протягом 12 годин) були достатніми для зниження крововтрати, і що не було жодних доказів покращення клінічних наслідків при використанні вищих доз [137,138,139].

У подвійному сліпому рандомізованому проспективному дослідженні за участю 90 породіль було виявлено, що ТКК ефективна у зниженні крововтрати

та гемотрансфузії у породіль із крововтратою, що перенесли кесарів розтин. При цьому доза ТКК 15 мг/кг виявилася ефективнішою, ніж доза 10 мг/кг, і не викликала надмірного збільшення частоти побічних ефектів [140].

Тим не менш, при використанні більш високих доз ТКК зустрічаються відомості про різні небажані ускладнення. Так, у роботі, присвяченій використанню ТКК в кардіохірургії, Zufferey P.J. та співавт. було доведено, що низькі дози транексамової кислоти (загальна доза близько 20 мг/кг) є достатніми для зменшення післяопераційної крововтрати та обсягу перелитих еритроцитів при серцево-легеневому шунтуванні, а більш високі дози транексамової кислоти, підвищують ризик післяопераційних судом, особливо при процедурах, пов'язаних з високим ризиком кровотечі, хоча й забезпечують незначне підвищення ефективності [141].

Донедавна у літературних джерелах зустрічаються нечисленні відомості про ефективність різних дозувань ТКК. Так два дослідження з неясним ризиком систематичної помилки та обмеженим розміром вибірки (Goswami 2013; Yang 2001) оцінювали різні дози ТКК, і в них повідомлялося лише про кілька результатів [129]. В одному випробуванні порівнювали 10 мг/кг та 15 мг/кг ТКК [140]. У дослідження пацієнтки отримували ТКК у середній дозі 0,6 г в одній групі та 0,9 г в іншій групі. В іншому дослідженні [142] порівнювали 0,5 г та 1 г ТА після вагінальних пологів. На підставі цих досліджень не було виявлено відмінностей у крововтраті понад 400 мл та середній крововтраті після вагінальних пологів між 0,5 г та 1 г ТКК. Хоча середня крововтрата після кесаревого розтину була нижчою у жінок, які отримували 15 мг/кг порівняно з 10 мг/кг ТКК, відмінностей у використанні додаткових медичних втручань для контролю над ППК у тій же досліджуваній популяції не спостерігалось [129,140,142].

Кількість побічних ефектів не відрізнялася між групами, які отримували 10 мг/кг проти 15 мг/кг ТКК. І як роблять висновок автори даного огляду, з порівняння різних доз ТКК для профілактики післяпологової кровотечі не можна зробити однозначних висновків [129]. Більш того, у дослідженні Yang

Н. та співавт., якість якого була обмеженою, була виявлена трохи більша втрата крові при більш високій дозі ТКК порівняно з нижчою дозою [142].

Таким чином, ефективність використання ТКК залежно від дозування препарату та пов'язані з цим ускладнення все ще широко обговорюється в науковій літературі і дозування цього препарату у пацієток з ППК залишається наразі відкритим питанням.

Висновки до розділу 1.

На основі проведеного літературного огляду, що стосується актуальних питань інтенсивної терапії масивних акушерських кровотеч у післяпологовому періоді, можна зробити такі висновки:

– виходячи із значної поширеності масивних післяпологових кровотеч і серйозних ускладнень, які реєструються при цьому, а також враховуючи, що в переважній більшості випадків терапія при цьому носить медикаментозний характер, можна зробити висновок, що консервативні методи інтенсивної терапії при масивних післяпологових кровотечах, відіграють вирішальну роль в успішному лікуванні породіль з цим ускладненням;

– на даний час, у науковій літературі не встановлено остаточних клінічних критеріїв щодо прогностичних маркерів при клінічному прийнятті рішень щодо оцінки стану та критеріїв проведення гемотрансфузій у породіль з масивною крововтратою;

– дослідження, що присвячені ролі ПТ при масивних кровотечах, часто ґрунтуються на даних історіях хворіб пацієнтів з політравмою або з хірургічною патологією, при цьому роль ПТ при ППК залишається неясною;

– виходячи з того, що в даний час не існує певної точки зору на прогностичну роль лактату при акушерських кровотечах, вивчення рівня лактату в якості прогностичного маркера при клінічному прийнятті рішень щодо проведення масивних гемотрансфузій у породіль з крововтратою є актуальним завданням;

– питання про мінімально допустимі рівні гемоглобіну, який забезпечував би оптимальну доставку кисню, далекий від свого остаточного рішення, до того ж мінімально допустимі рівні гемоглобіну описані, в основному, для пацієнтів з травмою, а для пацієнтів з ППК значення даного показника відрізняється в різних дослідженнях;

– аналіз літературних джерел показав, що на сьогоднішній день, взаємозв'язок між частотою розвитку ПП-ГПН та низькими показниками гемоглобіну та гематокриту до кінця не визначені та суперечливі;

– ефективність використання ТКК залежно від дозування препарату та пов'язані з цим ускладнення, все ще широко обговорюється в науковій літературі і дозування цього препарату у пацієток з ППК залишається в даний час відкритим питанням.

Подібні дані диктують необхідність подальшого вивчення цих питань, що й стало завданням цього дослідження.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальноклінічна характеристика обстежених пацієнток

У дослідження ввійшло 117 породіль, у яких пологи ускладнилися масивною крововтратою, яким на базах Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський обласний перинатальний центр» (м. Львів, Україна), КЗКОР «Київська обласна клінічна лікарня» (г. Київ, Україна), проводились діагностичні, лікувальні процедури та прийом пологів.

З дослідження були виключені породіллі з супутніми захворюваннями, при яких була можливість підвищення рівня лактату (сепсис, інфекційно-запальні ускладнення вагітності, захворювання печінки, діабетичний кетоацидоз, вроджені та набуті вади серця, серцева недостатність, дихальна недостатність, значущі порушення водно-електролітного обміну). А також жінки з антенатальною загибеллю плоду, тривалим безводним проміжком.

Усі пацієнтки були обстежені згідно протоколу клініци, який був схвалений Комітетами з етики Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський обласний перинатальний центр» (м. Львів, Україна) та КЗКОР «Київська обласна клінічна лікарня» (г. Київ, Україна). На участь у дослідженні пацієнти давали усну та письмову згоду.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008) [143], Загальної декларації про біоетику та права людини (2005) [144], Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997) [145]. Були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Усю когорту пацієнтів склали 117 жінок з середнім віком $32,5 \pm 6,4$ років та з середньою вагою $76,5 \pm 12,4$ (табл.2.1).

Таблиця 2.1.

Клінічна характеристика обстежених пацієнток (N = 117).

Клінічні дані	Кількість пацієнток / показники	%
Вік (років)	32,5±6,4 (від 26 р. до 39 р.)	–
Вага (кг)	76,5±12,4 (від 64 до 89 кг)	–
ІМТ (кг/м ²)	24,75±4,5	–
Термін гестації при поступленні	39,5±1,5	–
Паління	11	9,4
Лікування безпліддя в анамнезі	15	12,82

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.

Як видно з даних представлених у табл. 2.1, середній гестаційний термін породіль склав $39,5 \pm 1,5$ тижнів. Серед усіх породіль, 9,4% курили і 12,8% пацієнток отримували медикаменти з приводу лікування безпліддя. Також слід зазначити наявність у обстежених таких станів, як гестаційна гіпертензія, преєклампсія та еклампсія у 22 породіль (18,8%) під час вагітності (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Порівняльний аналіз ускладнень вагітності у обстежених пацієнток.

Нозологія	Кількість пацієнток	%
Гестаційна гіпертензія, преєклампсія и еклампсія	22	18,8
Преєклампсія помірного ступеня	43	36,8
Преєклампсія важкого ступеня	74	63,2
Загроза переривання вагітності	68	58,1
Плацентарна недостатність	49	41,9
Тазове передлежання плоду	20	17,1

Як видно з табл.2.2, у обстежених пацієнток в анамнезі вагітності переважав преєклампсія важкого ступеня тяжкості. Преєклампсія помірного

ступеня тяжкості спостерігався у 43 пацієток (36,8%), важкого ступеня тяжкості – в 63,2% випадках (74 пацієтки). Загроза переривання вагітності відзначалася у 68 породіль (58,1%), плацентарна недостатність – у 41,9% випадках (49 пацієток).

Число первісток становило 55 пацієток (47,1%), повторнонароджуючих – 62 породіль (52,9%). Своєчасні пологи відбулися у 64 (54,7%) жінок, у 16 породіль (13,7%) пологи були передчасними в терміні 32 ± 2 тижнів. У 18 вагітних (15,4%) відбувся мимовільний викидень.

У ході роботи було проведено збір акушерсько-гінекологічного анамнезу породіль (табл.2.3).

Таблиця 2.3.

Акушерсько-гінекологічний анамнез обстежених пацієток.

Нозологія	Кількість пацієток	%
Передчасні пологи	16	13,7
Мимовільний викидень	18	15,4
Медичні аборти	17	14,5
Аntenатальна загибель плоду	2	1,7

Вивчення акушерсько-гінекологічного анамнезу показало, що антенатальна загибель плоду сталася у двох вагітних (1,7%)

Домінуючими причинами розвитку післяпологової кровотечі (ППК) були: атонія матки (52,14%), маткова інверсія (15,38%) та емболія амніотичною рідиною (10,26%). Рідше ППК спостерігалася внаслідок розриву матки (5,98%), відшарування плаценти (5,98%), передлежання плаценти (5,98%) та затримки плаценти (4,27%) (табл. 2.4).

Таблиця 2.4.

Причини розвитку післяпологової крововтрати у обстежених пацієнток.

Причини розвитку ППК	Кількість пацієнток	%
Атонічна кровотеча	61	52,14
Маткова інверсія	18	15,38
Розрив матки	7	5,98
Передлежання плаценти	7	5,98
Емболія навколоплідними водами	12	10,26
Затримка відділення плаценти	5	4,27
Відшарування плаценти	7	5,98

Слід також зазначити, що у 12 породіль (10,26%) із ППК у післяпологовому періоді було відзначено виникнення гострого пошкодження нирок (ГПН).

2.2. Дизайн дослідження

Дизайн проведеного дослідження базувався на поставлених у ході затвердження роботи задачах.

Виходячи з останніх, план дослідження можна подати у вигляді схеми, наведеної нижче (рис. 2.1).

2.3. Методи дослідження

У ході складання досліджуваних груп збиралися такі анамнестичні дані: анамнез життя, наявність гінекологічних захворювань та хірургічних маніпуляцій в анамнезі, кількість та характеристика попередніх та поточних вагітностей, наявність прееклампсії різного ступеня важкості, термін вагітності тощо.

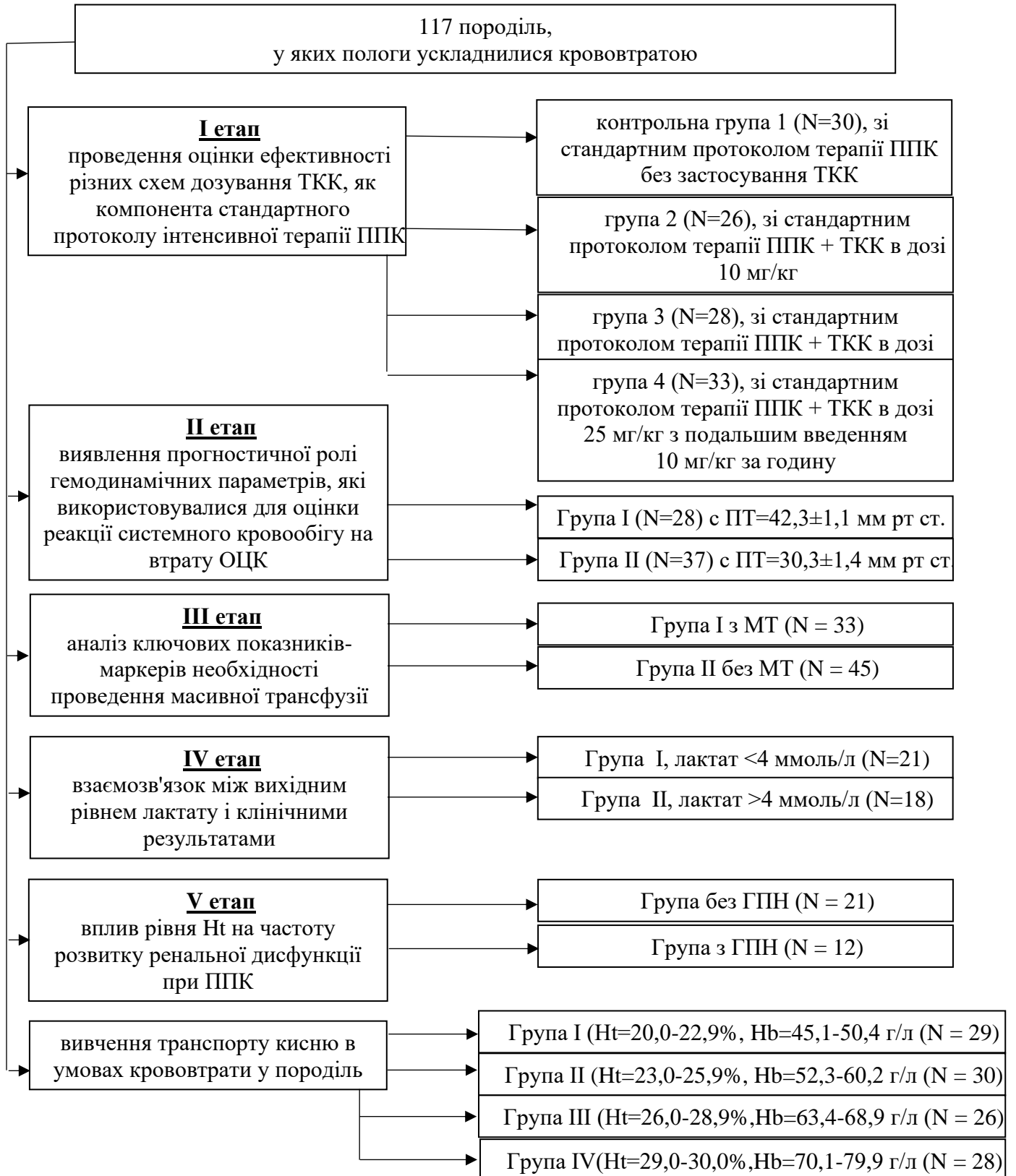


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

2.3.1. Досліджувані показники гемодинаміки

Для клінічної оцінки гемодинамічного стану породіль, монітувалися наступні системні показники кровообігу (моніторні системи «IntellsVue MP50», Нідерланди): ЕКГ, частота серцевих скорочень, інвазивний артеріальний тиск, рівень периферичної і центральної венозної сатурації, центральний венозний тиск, індекс периферичної перфузії.

Електрокардіографічне дослідження проводилося у 12 відведеннях усім пацієнткам у положенні лежачи на спині зі швидкістю 50 мм/с, з використанням приладу «Schiller cardiovit AT – 2 plus» (виробник «Schiller» (Швейцарія)). Дане дослідження проводилося при поступленні, перед початком активного періоду пологів і в післяпологовому періоді кожні 10 хвилин.

Оцінка змін у системному кровообігу при масивній крововтраті проводилася за допомогою ЕхоКГ. Дослідження виконувалися на апараті «Aplio XG SSA-770A» («Toshiba» (Японія)), з використанням секторальних датчиків із частотою випромінювання 2,5 – 5,0 МГц. Геометричні параметри лівого шлуночка (ЛШ) серця визначали в парастернальній позиції.

Нами були проаналізовані наступні параметри: ударний об'єм (УО), хвилинний об'єм крові (ХОК), серцевий індекс (СІ), середній артеріальний тиск (Атср) та пульсовий тиск (ПТ). Для розрахунку вищенаведених показників використовувалися формули, наведені нижче.

2. УО визначали кількісним методом за формулою Старра [146]:

$$УО = 90,97 + (0,54 \times (АТс - АТд) - (0,57 \times АТд) - (0,61 \times В)) \quad (2.1),$$

де: АТс – систолічний артеріальний тиск, мм рт. Ст.; АТд – діастолічний артеріальний тиск, мм рт. Ст.; В – вік, роки.

2. ХОК визначали за такою формулою [146]:

$$ХОК = УО \times ЧСС \quad (2.2),$$

де: УО – ударний об'єм; ЧСС – частота серцевих скорочень, уд/хв.

3. СІ визначали за такою формулою [146]:

$$CI = \text{ХОК} / S \text{ (л/хв/м}^2\text{)} \quad (2.3),$$

де: ХОК – хвилиний об'єм крові, л/хв; S – площа поверхні тіла, м².

4. Атср визначали за формулою [146]:

$$\text{Атср} = (\text{АТс} - \text{Атд})/3 + \text{Атд} \quad (2.4),$$

де: АТс – систолічний артеріальний тиск, мм рт. Ст.; Атд – діастолічний артеріальний тиск, мм рт. Ст.

5. ПТ визначали по наступній формулі [146]:

$$\text{ПТ} = \text{АТс} - \text{Атд} \quad (2.5),$$

де: АТс – систолічний артеріальний тиск, мм рт. Ст.; Атд – діастолічний артеріальний тиск, мм рт. Ст.

6. Коефіцієнт скорочуваності (ΔS) визначався згідно з формулою [146]:

$$\Delta S = (\text{КДР} - \text{КСР}) / \text{КДР} \quad (2.6),$$

де: КДР – кінцевий діастолічний розмір; КСР – кінцевий систолічний розмір.

7. Індекс загальнопериферійного опору (ІЗПО) розраховувався наступним чином [146]:

$$\text{ІЗПО} = 79,9 \times (\text{АТср} - \text{ЦВТ}) / \text{СІ} \quad (2.7),$$

де: АТср – середній артеріальний тиск; ЦВТ – центральний венозний тиск; СІ – серцевий індекс.

2.3.2. Лабораторні методи дослідження

Для оцінки клінічного стану пацієток використовувалися наступні лабораторні дослідження показників крові: визначення рівня гемоглобіну та гематокриту, тромбоцитів, аланінамінотрансферази, аспартат-амінотрансферази, визначення газового та кислотно-лужного стану крові, електролітів (K⁺, Ca⁺⁺, Na⁺), розгорнута коагулограма крові.

Лабораторні дослідження біохімічних проб крові проводилися на газовому аналізаторі «Radiometr – Copenhagen» (Данія). У всіх породіль

визначення рівня лактату в сироватці крові проводилося при надходженні в пологовий зал і через 2, 4, 6 і 12 годин після розвитку кровотечі.

У ході дослідницької роботи, нами було виділено дві групи пацієнтів, яким проводилося вимірювання рівня лактату: першу групу пацієток (група МТ) склали ті, хто потребував проведення масивної гемотрансфузії (МТ), другу групу – ті, хто не потребував МТ (група без МТ). Первинним результатом була потреба в МТ, яка була визначена як 10 одиниць або більше еритроцитарної маси, перелитих протягом 24 годин після надходження (1 одиниця еритроцитарної маси відповідала 120 мл, отриманим із 200 мл цільної крові).

Кількісна оцінка рівнів фібриногену проводилася на апаратах ABL 800 FLEX (Токіо, Японія). Оскільки фібриноген менше 0,5 г/л є незмірним і відображається як «низький», його граничний рівень був встановлений на рівні 0,4 г/л.

2.3.3. Визначення об'єму крововтрати

Для визначення об'єму крововтрати проводилось зважування операційного матеріалу та обчислення об'єму крововтрати за формулою М. Лібова [147]:

$$\text{Об'єм крововтрати} = V / 2 \times 30\% \text{ (при крововтраті більше 1000 мл)} \quad (2.8),$$

або:

$$\text{Об'єм крововтрати} = V / 2 \times 15\% \text{ (при крововтраті менше 1000 мл)} \quad (2.9),$$

де V – вага серветок, 30% – величина похибки на навколоплідні води і дезінфікуючі розчини, зпівставляючи її з величинами, які були отримані за модифікованою формулою Moore [148]:

$$V = \text{ОЦК}_H \times (\text{Hb}_{\text{вих}} - \text{Hb}_f) / \text{Hb}_{\text{вих}} \quad (2.10),$$

де: V – об'єм крововтрати (мл), ОЦК_H – належний ОЦК (мл), $\text{Hb}_{\text{вих}}$ – вихідний гемоглобін, Hb_f – фактичний гемоглобін.

Крововтрата вважалася масивною, коли швидкість кровотечі перевищувала 150 мл за хвилину або одномоментно втрачалася більше 1500 – 2000 мл крові, чи 25% - 30% ОЦК [149]. При цьому шоковий індекс Альговера визначався за формулою [150]:

$$\text{ШІ} = \text{ЧСС}/\text{АТс} \quad (2.11),$$

де: ШІ – шоковий індекс; ЧСС – частота серцевих скорочень; АТс – систолічний артеріальний тиск

Всім пацієнткам проводилася інтенсивна терапія та хірургічні втручання, відповідно до протоколів, прийнятих для надання невідкладної допомоги при акушерських кровотечах, яка була спрямована на відновлення ОЦК, ліквідацію джерела кровотечі та порушень гемостазу і корекцію виявлених порушень гомеостазу [16].

Серед усіх обстежених пацієнток, при проведенні інтенсивної терапії масивної крововтрати, 87 отримували транексамову кислоту у різних дозах, а саме 26 пацієнток – 10 мг/кг; 28 пацієнток – 25 мг/кг; 33 пацієнтки у дозі 25 мг/кг з подальшим введенням 10 мг/кг за годину; у 30 породіль використовувався стандартний протокол терапії ППК без застосування транексамової кислоти.

З метою проведення порівняльної характеристики ефективності різних доз транексамової кислоти, вимірювали об'єм крововтрати через 1, 6, 12 та 24 години від початку ППК.

2.3.4. Дослідження функціонального стану нирок

У ході роботи, нами вивчалась частота, та фактори ризику розвитку гострого пошкодження нирок у породіль, пов'язаних з масивними гемотрансфузіями на тлі акушерських кровотеч. При цьому ГПН визначали відповідно до рекомендацій KDIGO 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) як наявність, як мінімум, одного з наступних критеріїв [151]:

- наростання концентрації креатиніну у сироватці крові (Scr) $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) протягом 48 год, або
- наростання $Scr \geq 1,5$ рази від вихідного, яке, як відомо або передбачається, відбулося протягом 7 діб, або
- темп діурезу $< 0,5$ мл/кг/год протягом 6 год.

З метою проведення порівняльної характеристики обстежених груп пацієнток щодо показників функціонального стану нирок нами були досліджені наступні показники: рівень гематокриту перед початком активного періоду пологів; мінімальні значення Ht при розвитку кровотечі; креатинін перед початком активного періоду пологів (Cr_{Pre}); піковий післяпологовий креатинін ($Cr_{maxPost}$); максимальна післяпологова фракційна зміна креатиніну ($\% \Delta Cr$); кліренс креатиніну перед початком активного періоду пологів ($CrCl_{Pre}$), мінімальні значення кліренсу креатиніну після пологів ($CrCl_{Post}$), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).

Пікова процентна зміна післяпологового креатиніну ($\% \Delta Cr$) визначалася як різниця між Cr_{Pre} і $Cr_{maxPost}$, представлена у відсотках від значення перед початком активного періоду пологів. За допомогою рівняння Кокрофта Голта [152] кліренс креатиніну перед початком активного періоду пологів ($CrCl_{Pre}$) оцінювався за Cr_{Pre} , а мінімальні значення кліренсу креатиніну після пологів ($CrCl_{Post}$) оцінювалися за $Cr_{maxPost}$:

$$CrCl_{Pre} = ((140 - \text{Вік}) / (Cr_{Pre})) \times (Вага/72) \quad (2.12),$$

де: $CrCl_{Pre}$ – кліренс креатиніну перед початком активного періоду пологів;
 Cr_{Pre} – креатинін перед початком активного періоду пологів

$$CrCl_{Post} = ((140 - \text{Вік}) / (Cr_{maxPost})) \times (Вага/72) \quad (2.13),$$

де: $CrCl_{Post}$ – мінімальні значення кліренсу креатиніну після пологів; $Cr_{maxPost}$ – піковий післяпологовий креатинін

2.3.5. Оцінка киснево-транспортної функції крові

Оцінку киснево-транспортної функції крові і їх похідних проводили розрахунковими методами, визначаючи індекс доставки кисню, індекс споживання кисню та коефіцієнт екстракції O_2 [153].

Індекс системної доставки кисню (IDO_2), мл/хв/м², розраховували за формулою:

$$IDO_2 = C_{ta}O_2 \times CI \quad (2.14),$$

де: $C_{ta}O_2$ – загальний вміст кисню в артеріальній крові, мл/л²; CI – серцевий індекс, л/хв/м². В нормі величина індексу доставки кисню дорівнює 520 – 720 мл/хв/м² [153].

Індекс системного споживання кисню (ICO_2), мл/хв/м², розраховували за формулою:

$$ICO_2 = (C_aO_2 - C_vO_2) \times CI \quad (2.15),$$

де: C_aO_2 – загальний вміст кисню в артеріальній крові, мл/л²; C_vO_2 – загальний вміст кисню у венозній крові, мл/л²; CI – серцевий індекс, л/хв/м². В нормі величина індексу споживання кисню дорівнює 130 – 170 мл/хв/м² [153].

Коефіцієнт тканинної екстракції кисню ($KTEO_2$) розраховували за формулою:

$$KTEO_2 = (ICO_2 / IDO_2) \times 100 \quad (2.16),$$

де: ICO_2 — індекс системного споживання кисню; IDO_2 – індекс системної доставки кисню.

В нормі $KTEO_2$ становить 0,2–0,3, тобто тільки 20–30% доставленого кисню споживається клітинами організму [153].

2.3.6. Статистичні методи дослідження

Аналіз отриманих результатів проводився на персональному комп'ютері з використанням програм «Excel 2010» та «Statistica 12.0».

Характеристики породіль порівнювали між групами з використанням критерію суми рангів Вілкоксона для числових змінних і χ^2 -тест Пірсона для

категоріальних змінних. В роботі застосовувався одновимірний логістичний регресійний аналіз для розрахунку відношення шансів і їх 95% довірчих інтервалів потенційних предикторів для первинного результату. Також використовували ROC-криві для розрахунку оптимального значення виключення, а також чутливості і специфічності кожного предиктора при визначенні потреби у МТ. Двостороннє значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Взаємозв'язок між пульсовим тиском та післяопераційним перебуванням у ВІТ порівнювався з використанням точного критерію Фішера на наявність тенденції. Безперервні дані були проаналізовані з використанням аналізу коваріації (з урахуванням зафіксованих показників гемодинаміки) з використанням апостеріорних тестів Тьюкі-Крамера для виявлення внутрішньофакторних та міжфакторних відмінностей.

Для визначення чутливості та специфічності для показника співвідношення геодинамічний показник/післяопераційне перебування у ВІТ у породіль із ППК, нами було проведено аналіз із використанням односторонньої ієрархічної моделі логістичної регресії.

Для аналізу відношення шансів (OR) з 95% довірчими інтервалами потенційних предикторів для первинного результату для фібриногену та лактату було проведено одновимірний логістичний регресійний аналіз. З метою визначення якості бінарної класифікації нами були побудовані ROC-криві для лактату та фібриногену з метою розрахунку оптимального значення виключення, а також чутливості та специфічності кожного предиктора при визначенні вимоги до МТ. Кількісна інтерпретація ROC-кривих була відображена показником площі під ROC-кривою, тобто площею, обмеженою ROC-кривою та віссю частки хибних позитивних класифікацій.

Висновки до розділу 2.

Застосовані у даному дослідженні методи клінічного обстеження є загальноприйнятими для даної когорти обстежених та стандартизовані, що дало змогу одержувати дані з високим ступенем надійності.

Обрані методи дозволяли адекватно вирішити завдання які були поставлені в дисертаційній праці, а групи обстеження були клінічно і статистично співставними, що дозволило провести статистично коректну обробку даних.

РОЗДІЛ 3

ЗНАЧЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ПУЛЬСОВОГО ТИСКУ ЯК ПРОГНОСТИЧНОГО ФАКТОРА ТЯЖКОСТІ КРОВОВТРАТИ ПРИ АКУШЕРСЬКИХ КРОВОТЕЧАХ

Особливостями масивних акушерських кровотеч є швидкість втрати об'єму циркулюючої крові (ОЦК) розвиток важких форм геморагічного шоку, і раннє приєднання синдрому коагулопатії. Тому тактика інтенсивної терапії, у цих випадках, повинна бути агресивною. При цьому терапія повинна бути ранньою і комплексною.

При цьому слід зазначити, що акушерські кровотечі помітно відрізняються від масивної крововтрати у пацієнтів з політравмою. Це пов'язано з тим, що вагітність характеризується рядом фізіологічних змін, і механізми, що лежать в основі масивної крововтрати, при подібних станах, абсолютно різні [7]. Так, за рахунок фізіологічної гіперволемічної аутогемоділюції, у вагітних АТ може залишатися незмінним до тих пір, поки об'єм крововтрати не досягне 30% [7].

Такі особливості гомеостазу під час вагітності накладають свої відбитки і на патофізіологію процесів, що виникають у вагітних при виникненні масивної крововтрати. В цьому відношенні, виявлення об'єктивних параметрів гемодинаміки, які будуть відображати ранні загрозливі зміни гомеостазу стає актуальним питанням.

Тому метою даного розділу було вивчення особливостей системного кровообігу у роділь при виникненні масивної акушерської кровотечі і виявлення об'єктивних та достовірних гемодинамічних параметрів, які можливо використовувати для оцінки реакції системного кровообігу на втрату ОЦК.

3.1. Прогностична роль гемодинамічних параметрів, які використовуються для оцінки реакції системного кровообігу на втрату об'єму циркулюючої крові у породіль

У табл. 7.1 представлені дані основних гемодинамічних показників породіль при різних обсягах крововтрати (втрати ОЦК в обсязі 9%, 12%, 15% і 28%).

При крововтраті в середньому $630,7 \pm 90,5$ мл крові ($9,2 \pm 1,4\%$ ОЦК) ми спостерігали недостовірне зниження показників гемодинаміки: АТср. в середньому на $2,8 \pm 1,1\%$ ($p=0,8235$), УО – на $8,6 \pm 1,2\%$ ($p=0,62034$) і СІ – на $1,3 \pm 0,9\%$ ($p=0,9721$). При цьому значення пульсового тиску (ПТ) мали статистично достовірні відмінності від вихідних величин і були зменшені на $15,7 \pm 2,3\%$ ($p=0,000137$) (табл. 7.1).

При втраті до $11,8 \pm 0,9\%$ ОЦК (в середньому $810,7 \pm 103,5$ мл крові) УО залишався статистично незмінним ($p=0,8635$) у порівнянні як з вихідними значеннями, так і з попередніми показниками ($p=0,7962$) (табл. 7.1). Спостерігалася тенденція незначного збільшення ХОК (на $1,5 \pm 0,3\%$) ($p=0,9136$) і збереження показників СІ на рівні $3,19 \pm 0,21$ л/хв./м², що відповідало попереднім значенням цього параметра ($p=0,7952$). При цьому значення АТср. відрізнялися від вихідних показників на $6,6 \pm 0,7\%$, а від попередніх – на $3,9 \pm 0,4\%$ ($p=0,8521$ і $p=0,9740$ відповідно). Значення ПТ мали статистично достовірну відмінність від вихідних показників (зменшення на $39,6 \pm 2,2\%$, $p=0,000241$), як і від значень, зафіксованих нами при крововтраті $9,2 \pm 1,4\%$ ОЦК (зменшення на $28,4 \pm 2,3\%$, $p=0,000148$) (табл. 7.1).

При кровотечі, яка супроводжувалася втратою $1050,1 \pm 123,2$ мл крові ($15,1 \pm 1,3\%$ ОЦК), УО становив $56,1 \pm 4,7$ мл, що було на $19,5 \pm 2,4\%$ менше вихідних даних ($p=0,000148$) та на $10,8 \pm 0,6\%$ відрізнялося від попередніх значень ($p=0,2351$).

Таблиця 7.1.

Показники гемодинаміки у обстежених роділь з крововтратою.

Зареєстровані показники												
	Вихідний показник	630,7±90,5 мл (9,2±1,4% ОЦК)		810,7±103,5 мл (11,8±0,9% ОЦК)			1050,1±123,2 мл (15,1±1,3% ОЦК)			1960,4±198,1 мл (28,2±2,3% ОЦК)		
			Δ ¹		Δ ¹	Δ ²		Δ ¹	Δ ²		Δ ¹	Δ ²
УО (мл)	69,7±7,8	63,7±5,4	8,6±1,2%	62,9±6,2	9,8±1,5%	1,3±0,4%	56,1±4,7 ¹	9,5±2,4%	10,8±0,6%	40,2±2,4 ^{1,2}	42,3±2,8%	28,3±1,4%
ХОК (л/хв.)	6,3±0,4	6,2±0,36	1,6±1,4%	6,29±0,32	0,6±0,92%	+1,5±0,3%	5,7±0,27	9,5±1,8%	9,4±1,3%	4,4±0,23 ^{1,2}	30,2±1,4%	22,8±0,8%
СІ (л/хв./м ²)	3,2 ±0,3	3,16 ±0,2	1,3±0,9%	3,19±0,21	0,3±0,23%	+0,9±0,2%	2,9±0,15	9,4±1,5%	9,1±1,1%	2,24±0,1 ^{1,2}	30,1±2,2%	22,6±3,9%
АТср (мм рт ст.)	96,7±3,3	94,0±2,1	2,8±1,1%	90,3±3,2	6,6±0,7%	3,9±0,4%	85,1±2,4	2,0±2,3%	5,8±0,7%	70,2±2,6 ^{1,2}	27,4±2,4%	17,5±1,6%
ПТ (мм рт ст.)	50,2±2,1	42,3±1,1 ¹	15,7±2,3%	30,3±1,4 ^{1,2}	39,6±2,2%	28,4±2,3%	27,4±2,6 ¹	5,4±2,7%	9,6±1,3%	15,3±1,7 ^{1,2}	69,5±3,1%	44,2±1,5%

Примітки:

1. Δ¹ – відсоток зміни показника в порівнянні з вихідним значенням;
2. Δ² – відсоток зміни показника в порівнянні з вихідним значенням;
3. ОЦК – об'єм циркулюючої крові;
4. УО – ударний об'єм;
5. ХОК – хвилинний об'єм кровообігу;

6. СІ – серцевий індекс;

7. АТср – середній артеріальний тиск;

8. ¹ – p < 0,05 відносно вихідних значень;9. ² – p < 0,05 відносно значень попередньої групи.

При цьому, зміни показників ХОК і СІ були статистично недостовірні, та відрізнялися від попередніх і вихідних показників в середньому на 9,1% – 9,5% ($p > 0,1$) (табл. 7.1).

Дана статистична недостовірність може пояснюватися включенням компенсаторних механізмів, коли у відповідь на втрату ОЦК, підтримання тиску відбувалося за рахунок збільшення судинного опору і компенсаторної тахікардії (у спостережуваних пацієнток ЧСС в цей період дослідження становила в середньому $104,7 \pm 10,3$ уд./хв.), що і дозволяло на тлі проведеної інфузійної терапії підтримувати адекватний ХОК і СІ.

Однак при цьому спостерігалися статистично достовірні зміни пульсового тиску, що проявилось в зниженні його показників в середньому на $45,4 \pm 2,7\%$ щодо вихідних значень ($p=0,000136$). Хоча при цьому ми не спостерігали статистичної різниці у порівнянні з попередніми значеннями даного показника, які були зафіксовані при втраті 12% ОЦК ($p=0,7824$) (табл. 7.1).

При крововтраті, що становила близько $28,2 \pm 2,3\%$ ОЦК (в середньому $1960,4 \pm 198,1$ мл, було відзначено зниження УО щодо вихідних показників в середньому на $42,3 \pm 2,8\%$ ($p=0,000114$) і на $28,3 \pm 1,4\%$, в порівнянні з попередніми значеннями, які були отримані при крововтраті, що становила близько 15% ОЦК ($p=0,000132$) (табл. 7.1).

Відповідно з цим, ми фіксували достовірне зменшення таких показників як ХОК (в середньому на $30,2 \pm 1,4\%$ щодо вихідних значень і на $22,8 \pm 0,8\%$ щодо попередніх показників ($p < 0,001$)) і СІ (в середньому на $30,1 \pm 2,2\%$ щодо вихідних значень і на $22,6 \pm 3,9\%$ щодо попередніх показників ($p < 0,001$)) (табл. 7.1)

Отримані нами дані говорили про «декомпенсацію» гомеостазу, що виражалось в зниженні показників АТср. щодо вихідних величин на $27,4 \pm 2,4\%$ ($p=0,000128$) (табл. 7.1).

При цьому статистично достовірні зміни були зафіксовані у значеннях ПТ, які були достовірно нижчі щодо вихідних показників на $69,5 \pm 3,1\%$

($p=0,000012$) і на $44,2\pm 1,5\%$ в порівнянні з попередніми значеннями ($p=0,00001$) (табл. 7.1).

Дані, отримані в ході проведеного дослідження, продемонстрували, що пульсовий тиск - простий, недорогий і доступний клінічний показник, який надає статистично достовірну інформацію про ступінь втрати ОЦК у породіль при виникненні ППК.

Також слід зазначити, що пульсовий тиск має перевагу перед іншими методами визначення ступеня крововтрати завдяки швидкості його обчислення і чутливості даного показника при втраті ОЦК, що в екстрених ситуаціях дозволяє приймати клінічні рішення швидше, в порівнянні з використанням інших методів.

3.2. Зв'язок артеріального пульсового тиску з клінічними результатами у породіль з післяпологовими кровотечами

Виходячи з даних проведеного обстеження, викладеного вище: нами було сформовано дві групи пацієток у яких, незважаючи на крововтрату, такі показники системної гемодинаміки, як УО, ХОК, СІ і АТср, не виходили за рамки статистичної достовірності ($p > 0,1$) (табл. 7.2). При этом группы имели статистические отличия по показателям ПТ ($p=0,000148$) (табл. 7.2).

Група I включала в себе 28 пацієток с ПТ = $42,3\pm 1,1$ мм рт ст., в групу II увійшло 37 пацієток с ПТ = $30,3\pm 1,4$ мм рт ст. (табл. 7.2).

При цьому, в I групі крововтрата становила $630,7\pm 90,5$ мл, що було в середньому на $187,4\pm 18,3$ мл менше, щодо аналогічного показника, зафіксованого в групі II ($p=0,0127$) (табл. 7.2).

Таблиця 7.2.

Характеристика гемодинамічних показників і потреби в масивних гемотрансфузіях у обстежених породіль з ПШК.

Досліджувані групи	УО (мл)	ХОК (л/хв.)	СІ (л/хв./м ²)	АТ _{ср} (мм рт ст.)	ПТ (мм рт ст.)	Крововтрата (мл)	Потреба в МТ (к-ть породіль)
Група I (n=28)	63,7±5,4	6,2±0,36	3,16 ±0,2	94,0±2,1	42,3±1,1	630,7±90,5	8 (28,57%)
Група II (n=37)	62,9±6,2	6,29±0,32	3,19±0,21	90,3±3,2	30,3±1,4 ¹	810,7±103,5 ¹	26 (70,27%) ¹

Примітки:

1. УО – ударний об'єм;
2. ХОК – хвилинний об'єм кровообігу;
3. СІ – серцевий індекс;
4. АТ_{ср} – середній артеріальний тиск;
5. ПТ – пульсовий тиск;
6. МТ – масивна трансфузія;
7. ¹ – $p < 0,05$ від значень попередньої групи.

Однак, відзначалася різниця у кількості породіль, що потребували проведення МТ серед двох груп дослідження (табл. 7.2). У другій групі породіль з ПТ = $30,3 \pm 1,4$ мм рт ст., масивні гемотрансфузії проводилися у 26 з 37 пацієток, що становило 70,27% випадків (табл. 7.2).

У першій групі породіль, у 8 з 28 обстежених (28,57% випадків) була проведена потужна гемотрансфузійна терапія, що було на 41,7% менше, в порівнянні з II групою ($p=0,00139$) (табл. 7.2). При цьому відзначалася наступна закономірність: при відсутності статистично значущих відмінностей в таких показниках системної гемодинаміки, як УО, ХОК, СІ і АТср, породіллі з ППК і з ПТ <40 мм рт ст. мали більший відсоток масивних гемотрансфузій (відношення шансів: 1,17 (1,29-3,38); $p < 0,001$). Як показали наші дослідження, пацієтки з пульсовим тиском <40 мм рт ст. з більшою ймовірністю мали важкий клінічний перебіг і переводилися у ВІТ в перші 5 днів після пологів (відношення шансів: 2,24 (1,29-3,38); $p < 0,001$), що відзначалося і на часі одужання ($p=0,05$, за логарифмічним ранговим критерієм) (рис. 7.1).

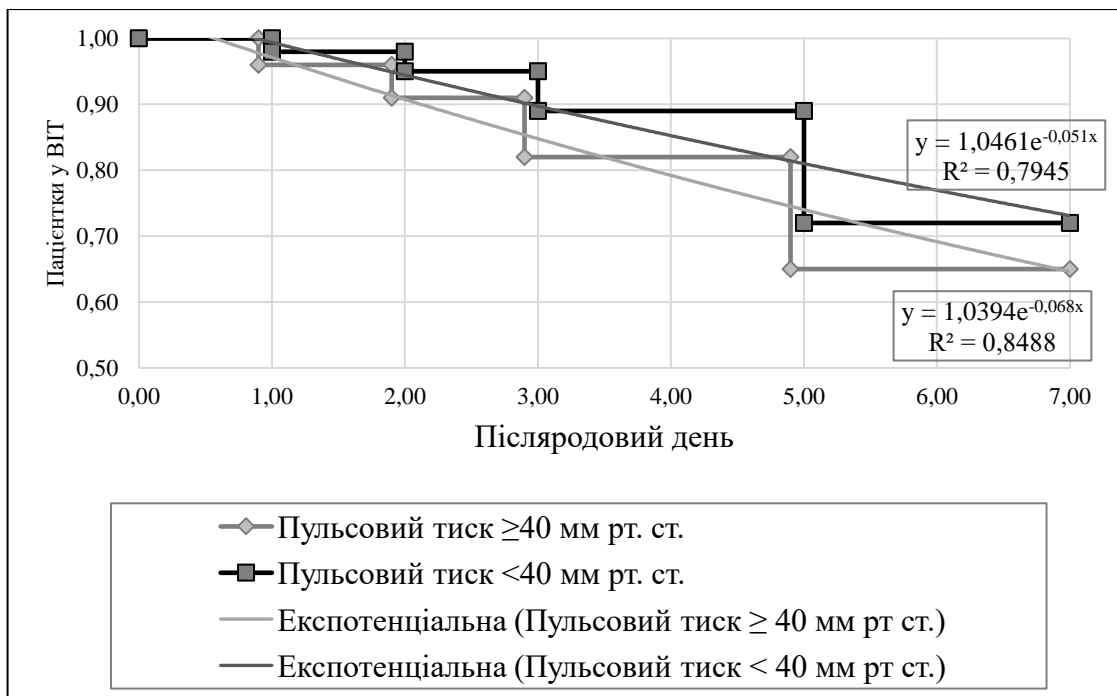


Рис. 7.1. Тривалість перебування у ВІТ і пульсовий тиск.

На рис. 7.1. представлений графік Каплана-Мейера, який демонструє час, необхідний для лікування ускладнень у породіль при розвитку ППК, стратифікований за показниками пульсового тиску.

Не скоригований логарифмічний аналіз показав, що пульсовий тиск <40 мм рт ст. асоціювався з більш тривалим перебуванням у ВІТ (відношення ризиків: 1,62 (95% довірчий інтервал: 1,14–2,32); $p=0,05$).

Взаємозв'язок між пульсовим тиском і післяопераційним перебуванням у ВІТ порівнювався з використанням точного критерію Фішера на наявність тенденції. Безперервні дані були проаналізовані з використанням аналізу коваріації (з урахуванням зафіксованих показників гемодинаміки) з використанням апостеріорних тестів Т'юкі-Крамера для виявлення внутрішньофакторних та міжфакторних відмінностей (табл. 7.3).

Таблиця 7.3.

**Чутливість і специфічність для показника співвідношення
гемодинамічний показник / післяопераційне перебування у ВІТ у
породіль з ППК.**

Співвідношення фактор ризиків/післяопераційне перебування у ВІТ	Чутливість ознаки	Специфічність ознаки	Значення <i>p-value</i>
ударний об'єм	24,4%	81,7%	0,23
хвилиний об'єм кровообігу	28,5%	82,5%	0,18
серцевий індекс	27,3%	83,4%	0,17
середній артеріальний тиск	33,4%	76,8%	0,19
пульсовий тиск	94,5%	23,3%	0,041*

Примітка. * – статистично достовірна ознака.

Щоб визначити, чи не є спостережувана асоціація (ПТ/перебування у ВІТ) результатом змішування, ми повторили аналіз з використанням

односторонньої ієрархічної моделі логістичної регресії з прямим переключенням, яка включала такі коваріанти, пов'язані з післяопераційними ускладненнями: ударний об'єм, хвилиний об'єм кровообігу, серцевий індекс, середній артеріальний тиск, пульсовий тиск. В результаті проведених досліджень, нами була виведена чутливість і специфічність для гемодинамічних параметрів/перебування у ВІТ (табл. 7.3).

Як видно з табл. 7.3, рангові значення специфічності і чутливості мали найбільшу чутливість і статистичну достовірність при співвідношенні – пульсовий тиск/перебування у ВІТ (чутливість ознаки 94,5%, $p=0,04102$).

Таким чином показники пульсового тиску у породіль з крововтратою, є прогностичною ознакою подальших післяопераційних ускладнень, пов'язаних з перебуванням у ВІТ.

Висновки до розділу 3.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

- пульсовий тиск - простий, недорогий і доступний клінічний показник, який надає статистично достовірну інформацію про ступінь втрати ОЦК у породіль при виникненні ППК;
- показники пульсового тиску доцільно використовувати для визначення гіповолемічного статусу і раннього маркера важкості крововтрати, який за діагностичною цінністю перевершує такі гемодинамічні показники, як УО, ХОК, СІ, АТср;
- статистично достовірні зміни пульсового тиску спостерігалися при крововтраті, яка становила, або перевищувала $9,2 \pm 1,4\%$ ОЦК;
- при відсутності статистично значущих відмінностей в таких показниках системної гемодинаміки, як УО, ХОК, СІ і АТср, породіллі з ППК і з ПТ <40 мм рт ст. мали більший відсоток масивних гемотрансфузій;
- пульсовий тиск <40 мм рт ст., який реєструвався у породіль з ППК, асоціювався з більш тривалим їх перебуванням у ВІТ.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Лоскутов О.А., Мітюров Д.С., Жежер А.А. Прогностична роль гемодинамічних параметрів, які використовуються для оцінки реакції системного кровообігу на втрату ОЦК у породіль // Медицина невідкладних станів.– 2020.– Том 16, № 3.– С. 44-49.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці. Самостійно написаний «Вступ», «Результати та обговорення»).

РОЗДІЛ 4

ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ЛАКТАТУ В ОЦІНЦІ ТЯЖКОСТІ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧ

Як показали дослідження різних авторів, оцінка крововтрати в різних галузях медицини, в тому числі в акушерській практиці, не завжди є адекватною, що може привести до неадекватної оцінки стану пацієнта і помилок в прийнятті клінічних рішень [1,2].

Таким чином, в оцінці крововтрати необхідні об'єктивні параметри для прогнозування тяжкості кровотечі, які можуть використовуватися в якості адекватних критеріїв в прогнозуванні стану пацієнтів та проведенні масивних гемотрансфузій.

В цьому відношенні, слід відзначити велику кількість робіт, присвячених вивченню ролі лактату як предиктора клінічного результату у пацієнтів з кровотечею [3,4]. Однак, більша частина даних досліджень присвячена вивченню ролі лактату при тупих травмах, розривах паренхіматозних органів, а також кровотечах з шлунково-кишкового тракту. Саме тому метою даного розділу було вивчення показників лактату в якості прогностичного маркера ускладнень у породіль з акушерськими післяпологовими кровотечами (ППК).

4.1. Порівняльна характеристика досліджених груп, щодо виду гемотрансфузійної терапії, використаної при масивній крововтраті

В табл. 4.1 представлена характеристика обстежених пацієток двох груп дослідження за наступними показниками: вид проведеної гемотрансфузії, вітальні показники, лабораторні дані, вид проведеного хірургічного гемостазу.

Таблиця 4.1.

**Порівняльна характеристика обстежених груп щодо виду
проведеної гемотрансфузії.**

Характеристика обстежених хворих	Група I з МТ (n = 33)	Група II без МТ (n = 45)	Значення p-value
<i>Вид трансфузії</i>			
Еритроцитарна маса (мл)	1096,6±130,7	380,4±144,6	0,00124*
Свіжозаморожена плазма (мл)	1137,4±125,3	370,9±108,2	0,02136*
<i>Показники</i>			
ЧСС (уд/хв.)	118,3±9,5	96,4±5,2	0,2817
АТс (мм рт ст.)	71,6±8,3	116,3±12,3	0,00139*
ШІ	1,65±0,2	0,83±0,1	0,00123*
<i>Лабораторні дані/аналіз газів крові до проведення гемостазу</i>			
Нв (г/л)	66,5±4,3	92,7±5,1	0,0312*
Тромбоцити (x10 ⁹ /л)	109,3±12,5	219,2±15,8	0,0107*
Фібриноген (г/л)	1,39±0,35	2,45±0,23	0,0231*
Лактат (ммоль/л)	6,4±2,5	3,3±0,4	0,00143*
ВЕ (ммоль/л)	-9,1±1,4	-5,3±0,7	0,00125*
<i>Вид проведеного гемостазу</i>			
Хірургічне втручання	14 (42,4%)	3 (6,7%)	0,0013*
Емболізація маткових артерій	2 (6,06%)	0 (0,0%)	—
Інше**	17 (51,5%)	42 (93,3%)	0,0202*

Примітки:

1. * – статистично достовірний показник ($p \leq 0,05$);
2. ** – введення утеротонічних препаратів, масаж матки, балонна тампонада матки і зменшення інверсії матки;
3. МТ – масивна трансфузія (введення понад 1000 мл еритроцитарної маси або свіжозамороженої плазми протягом 1 години);
4. ІМТ – індекс маси тіла;
5. ЧСС – частота серцевих скорочень;
6. АТс – систолічний артеріальний тиск;
7. ШІ – шоківий індекс.

Як видно з наведеної табл. 4.1, нами були виявлені статистичні відмінності в кількісній характеристиці проведеної гемотрансфузії. Так, в групі МТ еритроцитарна маса використовувалася в середньому в кількості $1096,6 \pm 130,7$ мл, в той час як в групі без МТ – $380,4 \pm 144,6$ мл, що було в середньому на $65,31 \pm 2,2\%$ менше в порівнянні з першою групою ($p = 0,00124$) (табл. 4.1).

У той же час кількість використаної свіжозамороженої плазми в першій групі дослідження було достовірно більше на $206,66 \pm 5,4\%$, ніж у другій групі (в першій групі пацієнтів – $1137,4 \pm 125,3$ мл, у другій групі пацієнтів – $370,9 \pm 108,2$ мл) ($p = 0,02136$) (табл. 4.1).

У той же час не було виявлено статистичної різниці в показниках ЧСС. У першій групі даний показник становив в середньому $118,3 \pm 9,5$ мм рт ст., тоді як у другій групі – $96,4 \pm 5,2$ мм рт ст. ($p = 0,2817$) (табл. 4.1).

Що стосується таких показників, як АТс і ШІ, то серед пацієнтів двох груп дослідження також були виявлені статистично значущі відмінності (табл. 4.1). Так, показники АТс в групі МТ становили в середньому $71,6 \pm 8,3$ мм рт ст., що було в середньому на $38,44 \pm 1,8\%$ менше щодо аналогічного показника в групі без МТ ($116,3 \pm 12,3$ мм рт ст.) ($p = 0,00139$) (табл. 4.1).

Подібна тенденція спостерігалася і в показниках ШІ. У першій групі ШІ склав $1,65 \pm 0,2$, що було на $98,8 \pm 2,4\%$ більше аналогічного показника в другій групі ($0,83 \pm 0,1$) ($p = 0,00123$) (табл. 4.1).

При цьому, спостерігалися статистично значущі відмінності в лабораторних показниках і даних аналізу кислотно-лужного стану крові.

Рівень гемоглобіну у пацієнтів першої групи дослідження становив в середньому $66,5 \pm 4,3$ г/л, що було на $28,26 \pm 1,4\%$ менше в порівнянні з другою групою дослідження, в якій аналогічний показник становив $92,7 \pm 5,1$ г/л ($p = 0,0312$) (табл 4.1).

У групі МТ рівень тромбоцитів становив $109,3 \pm 12,5 \times 10^9$ /л і був на $50,14 \pm 2,0\%$ менше в порівнянні з групою без МТ, в якій цей показник фіксувався на рівні $219,2 \pm 15,8 \times 10^9$ /л ($p = 0,0107$) (табл. 4.1).

Достовірна різниця також спостерігалася і в рівні фібриногену. Так в групі МТ даний показник становив $1,39 \pm 0,35$ г/л, що було на $43,27 \pm 1,9\%$ менше в порівнянні з групою без МТ ($2,45 \pm 0,23$ г/л) ($p = 0,0231$) (табл. 4.1).

У першій групі пацієнтів рівень лактату склав $6,4 \pm 2,5$ ммоль/л, що було на $93,94 \pm 2,6\%$ більше в порівнянні з другою групою, в якій рівень лактату становив $3,3 \pm 0,4$ ммоль/л ($p = 0,00143$) (табл. 4.1).

Показники ВЕ у пацієнтів першої групи дорівнювали в середньому $-9,1 \pm 1,4$ ммоль/л, в той час як у породіль другої групи він становив $-5,3 \pm 0,7$ ммоль/л, що було на $41,76 \pm 1,8\%$ менше ($p = 0,00125$) (табл. 4.1).

Хірургічне втручання з метою проведення гемостазу було виконано у 14 породіль в групі МТ (42,4%) і у трьох – в групі без МТ (6.67%) ($p = 0,0013$) (табл. 4.1). Емболізація маткових артерій проводилась лише у двох породіль в першій групі (6,06%). У той же час даний метод проведеного гемостазу не застосовувався у породіль другої групи дослідження (табл. 4.1).

Інтенсивна гемостатична терапія включали в себе введення утеротонічних препаратів, масаж матки, балонну тампонаду матки і зменшення інверсії матки і виконувалися у 17 породіль (51,5%) першої групи дослідження і 42 породіль (93,33%) у другій групі ($p = 0,0202$) (табл. 4.1).

Таким чином, досліджувані групи мали статистичні відмінності в гемодинамічних показниках – АТс ($p=0,00139$) і ШІ ($p=0,00123$), та

лабораторних даних – рівні Нв ($p=0,0312$), тромбоцитів ($p=0,0107$), фібриногена ($p=0,0231$), лактату ($p=0,00143$) і показниках ВЕ ($p=0,00125$).

4.2. Одновимірний логістичний регресійний аналіз для ключових показників-маркерів необхідності проведення масивної трансфузії

Для виявлення найбільш значущих показників, які найбільш точно відображають тяжкість стану пацієток при розвитку ППК, ми провели одновимірний логістичний регресійний аналіз досліджуваних параметрів.

Одновимірний логістичний регресійний аналіз дав відношення шансів 0,95 (95% CI, 0,96-0,98) для фібриногену і 1,7 (95% CI, 1,1-3,14) для лактату (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Відношення шансів для шокowego індексу, фібриногену і лактату серед пацієток досліджених груп.

Показник	Відношення шансів	95% CI
Шоковий індекс	1,45	0,46-4,52
Фібриноген	0,95	0,96-0,98
Лактат	1,7	1,1-3,14

У той же час відношення шансів для ШІ склало 1,45 (95% CI, 0,46–4,52) (табл. 4.2).

Площа під кривими (ППК) ROC для фібриногену, лактату і ШІ склала 0,805 (95% CI, 0,612-0,927), 0,722 (95% CI, 0,528-0,869) і 0,588 (95% CI, 0,381-0,780) відповідно (рис. 4.1, табл. 4.3).

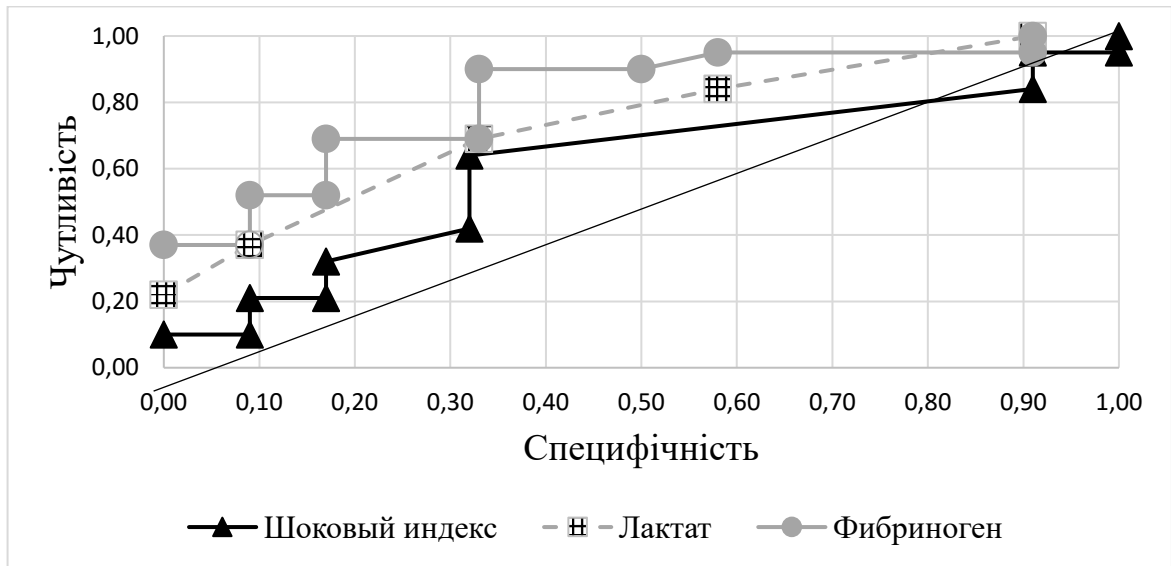


Рис. 4.1. ROC-криві для шокового індексу, лактату і фібриногену.

З представленої табл. 4.3 також випливає, що граничне значення фібриногену 2,13 г/л мало чутливість і специфічність 0,91 і 0,55 відповідно. У той же час граничне значення лактату, рівне 4 ммоль/л, мало чутливість і специфічність 0,69 і 0,66 відповідно (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Показники площі під кривими і порогового значення для шокового індексу, фібриногену і лактату серед пацієнтів обох груп дослідження.

Показник	ППК	Порогове значення	Чутливість	Специфічність
Шоковий індекс	0,588	1,2	0,64	0,35
Фібриноген	0,805	2,13	0,91	0,55
Лактат	0,722	4,0	0,69	0,66

У той же час порогове значення для шокового індексу 1,2 мало чутливість і специфічність 0,64 і 0,35 відповідно (табл. 4.3).

Як видно з наведеної табл. 4.4, ППК ROC для лактату була значно вище, ніж у ШІ, різниця ППК між цими показниками склала -0.134 (95% СІ, 0.275 до -0.012) ($p = 0,047$).

Таблиця 4.4.

Данні різниці ППК між різними показниками.

Показник	Різниця між ППК	95% СІ	Значення p-value
Шоковий індекс та фібриноген	-0,217	-0,470 до 0,045	0,088
Фібриноген і лактат	0,083	-0,142 до 0,320	0,535
Шоковий індекс і лактат	-0,134	0,275 до -0,012	0,047

У той же час статистично значущої різниці ППК між ШІ і фібриногеном не було виявлено. Різниця ППК між цими показниками склала -0.217 (95% СІ, -0.470 до 0.045) ($p = 0,088$) (табл. 4.4).

Проведене дослідження показало, що рівні фібриногену та лактату були пов'язані з потребою в МТ і що лактат є більш кращим прогностичним маркером щодо прийнятті клінічного рішення для проведення МТ, в порівнянні з загальноприйнятим в цьому відношенні ШІ у породіль з масивною післяпологовою крововтратою.

До переваг оцінки крововтрати з використанням ШІ можна віднести простоту і швидкість його оцінки. Однак, як показали наші дослідження, рівні лактату можуть бути більш надійними предикторами, в порівнянні з ШІ, оскільки існує значна різниця в ППК між лактатом і ШІ.

Таким чином, якщо рівень лактату при крововтраті перевищує значення 4 ммоль/л, це є показанням для активації протоколу МТ.

4.3. Взаємозв'язок між вихідним рівнем лактату і клінічними результатами

Виходячи з даних порівняння лабораторних показників двох груп досліджених пацієнток, ми вирішили знайти взаємозв'язок між рівнем лактату і клінічними результатами.

Для цього, ми виділили дві групи пацієнток з порівнянною кількістю крововтрати і гемотрансфузій (в середньому $647,3 \pm 103,5$ мл еритроцитарної маси). У першій групі ($n = 21$) значення лактату було <4 ммоль/л, у другій ($n = 18$) даний показник був ≥ 4 ммоль/л.

Як видно з табл. 4.5, частота ускладнень була значно вищою серед пацієнток, у яких рівень лактату перевищував 4 ммоль/л.

Таблиця 4.5.

Взаємозв'язок між рівнем лактату та клінічними результатами.

Показник	Рівень лактату		Значення p-value
	Гр I (<4 ммоль/л) (n = 21)	Гр II (≥ 4 ммоль/л) (n = 18)	
Гостре посттрансфузійне пошкодження легень	0 (0%)	1 (5,6%)	–
Коагулопатія	1 (4,8%)	2 (11,1%)	0,01251*
Тривалість ШВЛ (год.)	$5,8 \pm 1,5$	$17,9 \pm 4,2$	0,00362*

Продовження табл. 4.5.

Показник	Рівень лактату		Значення p-value
	Гр I (<4 ммоль/л) (n = 21)	Гр II (≥ 4 ммоль/л) (n = 18)	
К-ть породіль з великими дозами вазопресорів / інотропів	1 (4,8%)	5 (27,8%)	0,00209*
Тривалість перебування у ВІТ (днів)	$2,2 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,6$	0,001215*
Тривалість перебування в лікарні (днів)	$5,8 \pm 0,4$	$13,7 \pm 0,5$	0,001137*
Смертність (%)	0 (0%)	1 (5,6%)	-

Примітки:

1. * – статистично достовірний показник ($p \leq 0,05$);
2. ШВЛ – штучна вентиляція легень;
3. ВІТ – відділення інтенсивної терапії.

У першій групі не було жодного випадку виникнення гострого посттрансфузійного пошкодження легень, в той час як у другій групі дане ускладнення виникло у одної пацієнтки (5,6% випадків) (табл. 4.5).

Таке ускладнення як коагулопатія було зафіксоване у одному випадку в групі I (4,8% випадків) і у двох пацієнток (11,1% випадків) групи II, що було на 6,3% менше аналогічного показника першої групи ($p = 0,01251$) (табл. 4.5).

Відчутна різниця спостерігалася також і в тривалості проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). У пацієнток з вихідним рівнем лактату нижче 4 ммоль/л, середній час підключення до апарату ШВЛ становив $5,8 \pm 1,5$ годин, що було на $67,6 \pm 1,7\%$ (на $12,1 \pm 2,7$ годин) менше в порівнянні з часом ШВЛ у пацієнток з рівнем лактату вище 4 ммоль/л, у яких даний показник становив $17,9 \pm 4,2$ годин ($p = 0,00362$) (табл. 4.5).

Серед обстежених груп пацієнок, великі дози вазопресорів/інотропів застосовувалися у одному випадку (4,8%) в групі з лактатом нижче 4 ммоль/л і в 5 випадках (27,8%) в групі з лактатом вище 4 ммоль/л, що було на 23% частіше аналогічного показника першої групи ($p = 0,00209$) (табл. 4.5).

Таким чином, вазопресори, як препарати що збільшують артеріальний тиск і допомагають справлятися з патофізіологічними ефектами крововтрати, а також інотропні препарати, що збільшують скоротливу здатність міокарда в умовах крововтрати використовувалися частіше, якщо рівень лактату перевищував 4 ммоль/л (табл. 4.5).

Достовірно відрізнялися також показники кількості днів проведених у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Пацієнтки другої групи перебували у ВІТ $7,9 \pm 0,6$ днів, що було на $259,09 \pm 3,8\%$ більше в порівнянні з пацієнтами першої групи, в якій тривалість перебування у ВІТ становила $2,2 \pm 0,3$ днів ($p=0,001215$) (табл. 4.5).

Тривалість перебування в лікарні пацієнок першої групи склала $5,8 \pm 0,4$ днів, що було на $57,66 \pm 2,0\%$ менше в порівнянні з групою пацієнок, у яких вихідний рівень лактату був нижче 4 ммоль/л і тривалість перебування в лікарні була відповідно $13,7 \pm 0,5$ днів ($p = 0,001137$) (табл. 4.5).

Слід також відзначити, що не було жодного летального випадку у групі пацієнок I групи, у той час як в групі II у одної пацієнтки (5,6%) був зафіксований летальний випадок (табл. 4.5).

Також слід відзначити, що тривалість перебування пацієнок на ШВЛ була прямо пропорційна їх тривалості перебування у ВІТ і загальному перебуванню в лікарні.

Як видно з рис. 4.2, значні відмінності були виявлені в початкових значеннях лактату серед пацієнок, які в післяпологовому періоді мали ускладнення в порівнянні з тими, у яких ці ускладнення були відсутні ($5,34 \pm 1,63$ ммоль/л ($3,67-6,95$ ммоль/л) проти $3,23 \pm 0,28$ ммоль/л ($2,89-3,57$ ммоль/л) відповідно) ($p < 0,05$) (рис. 4.2).

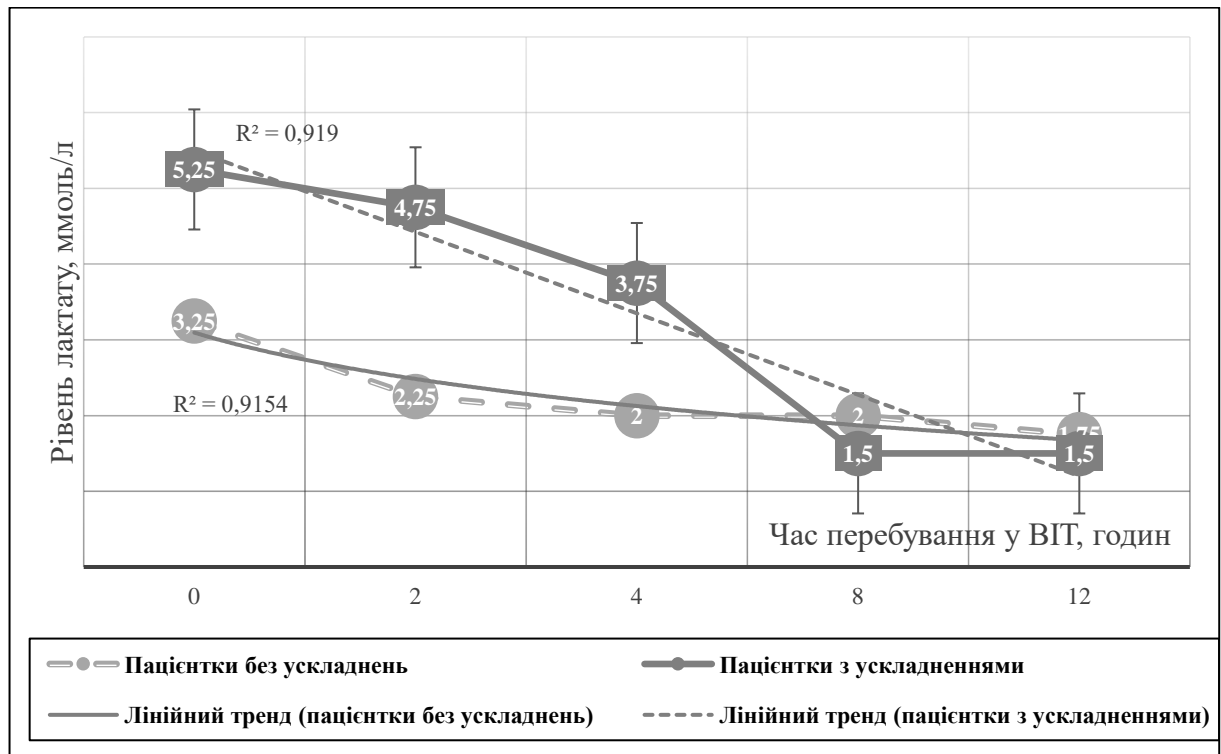


Рис. 4.2. Динаміка середніх значень сироваткового лактату у породіль з ускладненнями і без ускладнень.

Слід зазначити, що до восьмої години перебування обстежених породіль у ВІТ, вищевказаної статистичної різниці не спостерігалось ($p > 0,1$) (рис. 4.2).

Висновки до розділу 4.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

- досліджувані групи мали статистичні відмінності в гемодинамічних показниках – АТс ($p=0,00139$) і ШІ ($p=0,00123$), та лабораторних даних – рівні Нв ($p=0,0312$), тромбоцитів ($p=0,0107$), фібриногена ($p=0,0231$), лактату ($p=0,00143$) і показниках ВЕ ($p=0,00125$);

- за допомогою одновимірного логістичного регресійного аналізу для ключових показників-маркерів необхідності проведення масивної трансфузії, було виявлено, що, рівні фібриногену та лактату були пов'язані з потребою в МТ і що лактат є більш кращим прогностичним маркером при клінічному

прийнятті рішення щодо проведення МТ, в порівнянні з загальноприйнятим в цьому відношенні ШІ у пацієнток з післяпологовою крововтратою;

– тривалість перебування пацієнток у ВІТ була значно вищою при рівні лактату вище 4 ммоль/л, а саме $7,9 \pm 0,6$ днів, що було на $259,09 \pm 3,8\%$ більше в порівнянні з пацієнтками з рівнем лактату нижче 4 ммоль/л ($2,2 \pm 0,3$ днів) ($p=0,001215$);

– серед обстежених груп, великі дози вазопресорів/інотропів застосовувалися у 4,8% випадків в групі з лактатом нижче 4 ммоль/л і в 27,8% випадків в групі з лактатом вище 4 ммоль/л, що було на 23% частіше аналогічного показника першої групи ($p = 0,00209$)

– рівень лактату вище 4 ммоль/л, є прогностично несприятливою ознакою при ШІК щодо подальшої тяжкості стану пацієнток і пов'язаний зі збільшенням часу перебування у ВІТ і клініці.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Мітюров Д.С. Виявлення прогностичних маркерів при клінічному прийнятті рішень щодо проведення масивних гемотрансфузій у породіль з крововтратою // Медицина невідкладних станів.– 2021.– Том 17, № 2.– С. 49-54.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження. Провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, написав розділи статті та підготував публікацію до друку).

2. Мітюров Д.С., Кошова І.М., Місюра А.Г., Жежер А.О., Лоскутов О.А. Рівень сироваткового лактату крові, як прогностичного маркера ускладнень у породіль з післяопераційною крововтратою // Буковинський медичний вісник.– 2019.– Т.23, №3 (91).– С. 58-63.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці, написав розділи «Матеріал та методи дослідження», «Результати дослідження»).

РОЗДІЛ 5

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СИСТЕМНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ І ТРАНСПОРТ КИСНЮ В УМОВАХ КРОВОВТРАТИ У ПОРОДІЛЬ

Одразу після закінчення пологів в умовах проведення інфузійної терапії щодо лікування післяпологової кровотечі, регуляція системної гемодинаміки є найбільш важливим фактором у процесі кисневого обміну, а також його доставки. Саме тому оцінка життєвих функцій організму, а саме функції кровообігу, в умовах низьких показників гематокриту (Ht) та гемоглобіну (Hb) є важливою задачею для вибору стратегії і оцінки ефективності лікувальних заходів.

Результати проведених нами досліджень ґрунтувалися на відображенні динаміки показників системної гемодинаміки і функції газообміну відносно досліджуваних груп.

Для проведення дослідження було відібрано 113 породіль, яким проводилася трансфузійна терапія з приводу розвиненої у них післяпологової кровотечі. Усі пацієнтки були розділені на 4 групи в залежності від рівня гематокриту та гемоглобіну.

В ході проведення апроксимації наведених результатів дослідження в обстежуваних групах, нами була виведена залежність між станом системної гемодинаміки, функціональним станом серця і системною газотранспортною функцією крові в умовах низького рівня гематокриту та гемоглобіну.

При цьому були досліджені такі показники, як частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний артеріальний тиск (АТс), діастолічний артеріальний тиск (АТд), середній артеріальний тиск (АТсер.), центральний венозний тиск (ЦВТ), серцевий індекс (СІ), коефіцієнт скорочуваності (ΔS), індекс загальнопериферійного опору (ІЗПО), індекс системної доставки кисню (ІДО₂), індекс системного споживання кисню (ІСО₂), коефіцієнт тканинної екстракції кисню (КТЕО₂).

5.1. Характеристика функціональних показників системної гемодинаміки в залежності від рівня гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати

Як видно з даних наведених у табл. 5.1., серед обстежених пацієнтів не було статистично значимих відмінностей у показниках ЧСС. У I групі пацієнтів даний показник становив $120,4 \pm 8,2$ уд./хв., у II – $117,6 \pm 7,1$ уд./хв., у III – $112,5 \pm 3,5$ уд./хв., у IV – $107,3 \pm 8,5$ уд./хв ($p > 0,05$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Показники системної гемодинаміки і рівня гематокриту та гемоглобіну серед обстежених груп пацієнток (N = 113).

Показник	Значення Ht та Hb (%)			
	Група I Ht=20,0-22,9%, Hb=45,1-50,4 г/л (n = 29)	Група II Ht=23,0 – 25,9%, Hb=52,3 – 60,2 г/л (n = 30)	Група III Ht=26,0 – 28,9%, Hb=63,4 – 68,9 г/л (n = 26)	Група IV Ht=29,0 – 30,0%, Hb=70,1 – 79,9 г/л (n = 28)
ЧСС, уд./хв.	$120,4 \pm 8,2$	$117,6 \pm 7,1$	$112,5 \pm 3,5$	$107,3 \pm 8,5$
АТс, мм рт ст.	$88,5 \pm 5,1$	$98,4 \pm 6,0^1$	$115,4 \pm 10,9^{1,2}$	$126,6 \pm 6,2^{1,2,3}$
АТд, мм рт ст.	$51,7 \pm 3,6$	$53,1 \pm 4,2$	$57,6 \pm 5,4$	$60,9 \pm 6,1$
АТсер., мм рт ст.	$63,97 \pm 4,7$	$68,2 \pm 3,9$	$76,87 \pm 6,2^1$	$82,8 \pm 5,3^{1,2}$
ЦВТ, мм рт ст.	$7,5 \pm 1,5$	$7,7 \pm 1,2$	$8,0 \pm 0,8$	$8,2 \pm 1,3$
СІ, л/хв./м ²	$2,8 \pm 0,21$	$3,0 \pm 0,19$	$3,3 \pm 0,22$	$3,5 \pm 0,18^{1,2}$
ΔS , %	$22,1 \pm 0,5$	$23,3 \pm 0,7$	$26,4 \pm 0,9^1$	$28,2 \pm 1,3^{1,2}$
ІЗПО, дин. • с • см ⁻⁵ • м ²	$1215,5 \pm 100,2$	$1313,5 \pm 108,1$	$2203,7 \pm 117,8^{1,2}$	$2421,3 \pm 124,2^{1,2,3}$

Примітки:

1. ¹ – $p < 0,05$ в порівнянні з ГрI;
2. ² – $p < 0,05$ в порівнянні з ГрII;
3. ³ – $p < 0,05$ в порівнянні з ГрIII;
4. ЧСС – частота серцевих скорочень;
5. АТс – систолічний артеріальний тиск;
6. АТд – діастолічний артеріальний тиск;
7. АТсер. – середній артеріальний тиск;
8. ЦВТ – центральний венозний тиск;
9. СІ – серцевий індекс;
10. ΔS – коефіцієнт скорочуваності;
11. ІЗПО – індекс загальнопериферійного опору.

Однак при вимірюванні систолічного АТ були виявлені відмінності, а саме: у I групі пацієнтів АТс становив $88,5 \pm 5,1$ мм рт ст., що було на $10,1 \pm 0,7\%$ менше в порівнянні з другою групою обстежених, де аналогічний показник становив $98,4 \pm 6,0$ мм рт ст. ($p=0,0419$), на $23,31 \pm 3,6\%$ менше в порівнянні з третьою групою (показник АТс = $115,4 \pm 10,9$ мм рт ст.) ($p=0,0142$), і на $30,1 \pm 2,9\%$ менше відносно IV групи пацієнтів з показником АТс $126,6 \pm 6,2$ мм рт ст. ($p=0,0105$) (табл. 5.1).

Не зважаючи на значні відмінності у показниках систолічного АТ, за показниками діастолічного АТ достовірної різниці не спостерігалось ($p > 0,05$) (табл. 5.1). У пацієнтів ГрI зазначений показник дорівнював $51,7 \pm 3,6$ мм рт ст., у ГрII він становив $53,1 \pm 4,2$ мм рт ст., в ГрIII даний показник дорівнював $57,6 \pm 5,4$ мм рт ст., а при рівні гематокриту $29,0-30,0\%$ та $Hb=70,1 - 79,9$ (ГрIV) – фіксувався в межах $60,9 \pm 6,1$ мм рт ст. (табл. 5.1).

При вимірюванні середнього АТ не було виявлено статистично достовірних відмінностей між значеннями даного показника серед пацієнтів ГрI і ГрII. У пацієнтів ГрI зазначений показник дорівнював $63,97 \pm 4,7$ мм рт ст., у ГрII він становив $68,2 \pm 3,9$ мм рт ст. ($p > 0,05$) (табл. 5.1). У ГрIII середній артеріальний тиск становив $76,87 \pm 6,2$ мм рт ст., що було на $16,8 \pm 3,2\%$ більше в порівнянні з першою групою обстежених ($p=0,0103$). Статистично відрізнялися показники АТсер. і в порівнянні з показниками пацієнтів IV групи, АТсер. становив $82,8 \pm 5,3$ мм рт. ст., що було на $22,7 \pm 3,6\%$ більше у

порівнянні з ГрІ ($p=0,0027$) і на $17,6\pm 2,1\%$ більше у порівнянні з ГрІІ ($p=0,00281$) (табл. 5.1).

Не було отримано статистично достовірної різниці і в показниках ЦВТ ($p>0,05$) (табл. 5.1), в зв'язку з тим, що при обстеженні, пацієнткам проводилася корекція даного показника шляхом масивної інфузії плазмоекспандерів і препаратів крові. У І групі пацієнтів вищенаведений показник становив $7,5\pm 1,5$ мм рт ст., у ІІ групі – $7,7\pm 1,2$ мм рт ст., у ІІІ групі – $8,0\pm 0,8$ мм рт ст., у ІV групі – $8,2\pm 1,3$ мм рт ст. ($p>0,05$) (табл. 5.1).

Була відмічена статистично достовірна різниця показниках СІ. У І групі пацієнтів вищенаведений показник становив $2,8\pm 0,21$ л/хв./м², у ІІ групі – $3,0\pm 0,19$ л/хв./м². У ІІІ групі СІ становив $3,3\pm 0,22$ л/хв./м², що було на $15,15\%$ більше у порівнянні з аналогічними показниками пацієнтів ГрІ ($p=0,00132$). У ІV групі даний показник становив $3,5\pm 0,18$ л/хв./м², що було на $25,0\pm 1,5\%$ більше у порівнянні з ГрІ ($p=0,0255$) і на $16,67\pm 1,1\%$ більше у порівнянні з ГрІІ ($p=0,0326$) (табл. 5.1).

Таким чином, незважаючи на те, що при низьких рівнях гематокриту і гемоглобіну (ГрІ та ГрІІ), АТсер. підтримувався в межах $63,97\pm 4,7$ та $68,2\pm 3,9$ мм рт ст. відповідно, показники СІ вказували на гіпофункцію системної гемодинаміки (табл. 5.1).

Дане положення підтверджувалося і при дослідженні індексу скорочуваності (ΔS). Статистично значуща різниця не спостерігалася в показниках коефіцієнта скорочуваності серед пацієнтів І і ІІ груп дослідження, у яких значення даного показника фіксувалися у межах $22,1\pm 0,5\%$ і $23,3\pm 0,7\%$ відповідно ($p>0,05$) (табл. 5.1). Однак у пацієнтів ГрІІІ даний показник достовірно відрізнявся і становив $26,4\pm 0,9\%$, що на $16,29\pm 0,4\%$ більше ніж у ГрІ ($p=0,0013$). У ІV групі пацієнтів даний показник становив $28,2\pm 1,3\%$, що було на $21,63\pm 0,3\%$ більше ніж в І групі ($p=0,0035$) і на $17,38\pm 0,2\%$ більше ніж в ІІ групі пацієнтів ($p=0,0011$) (табл. 5.1). Таким чином, систоло-діастолічна функція ЛШ, залежно від рівня Нв достовірно була знижена відносно показників норми при значеннях гемоглобіну від $45,1$ г/л до $60,2$ г/л ($p < 0,005$).

Достовірні відмінності спостерігалися і у показниках індексу загальнопериферійного опору. У I групі пацієнтів даний показник становив $1215,5 \pm 100,2$ дин. \cdot с \cdot см $^{-5}$ \cdot м 2 та статистично не відрізнявся від значень ІЗПО у II групі пацієнтів, де він становив $1313,5 \pm 108,1$ дин. \cdot с \cdot см $^{-5}$ \cdot м 2 ($p > 0,05$) (табл. 5.1). У III групі пацієнтів даний показник був у межах $2203,7 \pm 117,8$ дин. \cdot с \cdot см $^{-5}$ \cdot м 2 , що було на $44,84 \pm 7,8\%$ більше у порівнянні з першою групою пацієнтів ($p = 0,0011$) і на $40,4 \pm 8,4\%$ більше у порівнянні з другою групою ($p = 0,0085$). В IV групі пацієнтів з рівнем гематокриту $29,0$ – $30,0\%$ та $Hb = 70,1$ – $79,9$ г/л, ІЗПО дорівнював $2421,3 \pm 124,2$ дин. \cdot с \cdot см $^{-5}$ \cdot м 2 , що було на $49,8 \pm 6,9\%$ більше в порівнянні з пацієнтками GrI ($p = 0,00021$), на $45,75 \pm 5,4\%$ по відношенню до аналогічних показників, зафіксованих у пацієток GrII ($p = 0,00014$), та $8,99 \pm 1,1\%$ більше у порівнянні з III групою досліджених пацієток ($p = 0,6208$) (табл. 5.1).

Таким чином, проведені обстеження показали, що при низьких рівнях гематокриту і гемоглобіну, на фоні адекватного рівня ЦВТ, у породіль на фоні крововтрати, зазначалося компенсаторне підвищення рівня постнавантаження для підтримки кровообігу, що на тлі зниження СІ могло бути причиною декомпенсації серцевої діяльності.

Для виявлення причинно-наслідкового взаємозв'язку між показниками СІ і рівнем гемоглобіну, нами було проведено кореляційний аналіз між даними величинами (рис. 5.1).

Як видно з наведеної діаграми, коефіцієнт кореляції (r) між двома вищеописаними ознаками становив $0,9451$ (рис. 5.1), що означало високий ступінь кореляційної залежності між СІ і рівнем гемоглобіну. А з огляду на значення ймовірності помилки (p), що дорівнювало $0,00000107$ (рис. 5.1), можна зробити висновок, що дана кореляційна залежність була статистично достовірною. Іншими словами, контрактильна здатність міокарда перебувала в прямій залежності від рівня гемоглобіну.

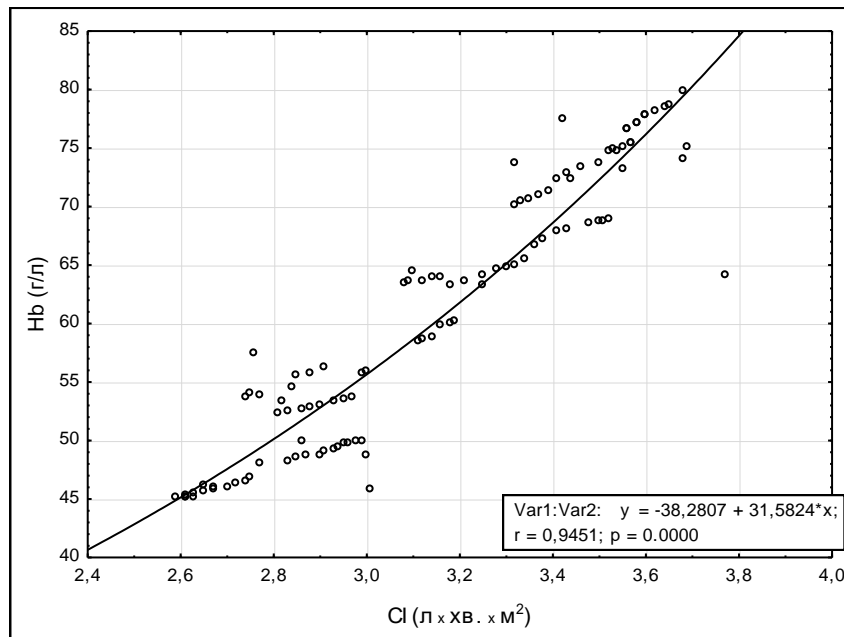


Рис. 5.1. Кореляційна залежність між CI і рівнем гемоглобіну в досліджуваних групах ($r=0,9451$; $p= 0,0000107$).

Дане положення було підтверджено і при дослідженні кореляційної залежності між ΔS і зафіксованими показниками гемоглобіну в досліджуваних групах (рис. 5.2),

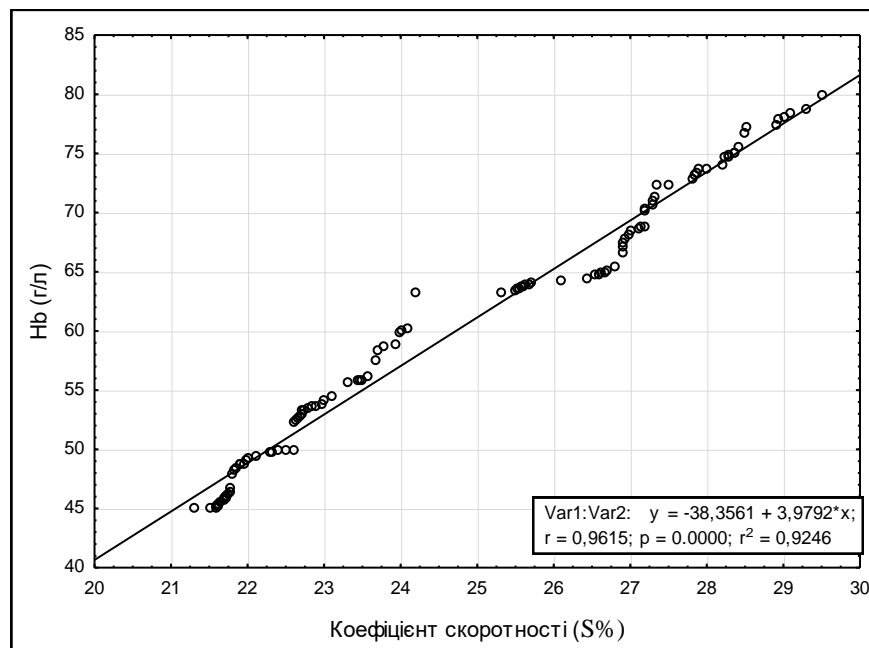


Рис. 5.2. Кореляційна залежність між ΔS і рівнем гемоглобіну в досліджуваних групах ($r=0,9615$; $p= 0,000011$).

В результаті проведеного кореляційного аналізу між показниками ІЗПО і рівнем гемоглобіну, нами був виявлений сильний позитивний статистично достовірний взаємозв'язок між даними показниками ($r = 0,9364$; $p = 0,000023$) (рис. 5.3), який говорив про те, що у досліджуваних груп пацієнток на тлі низьких значень гемоглобіну в межах 45,1–60,2 г/л (ГрІ та ГрІІ), відзначалася вазоконстрикція системи мікроциркуляції на тлі відновленого ОЦК.

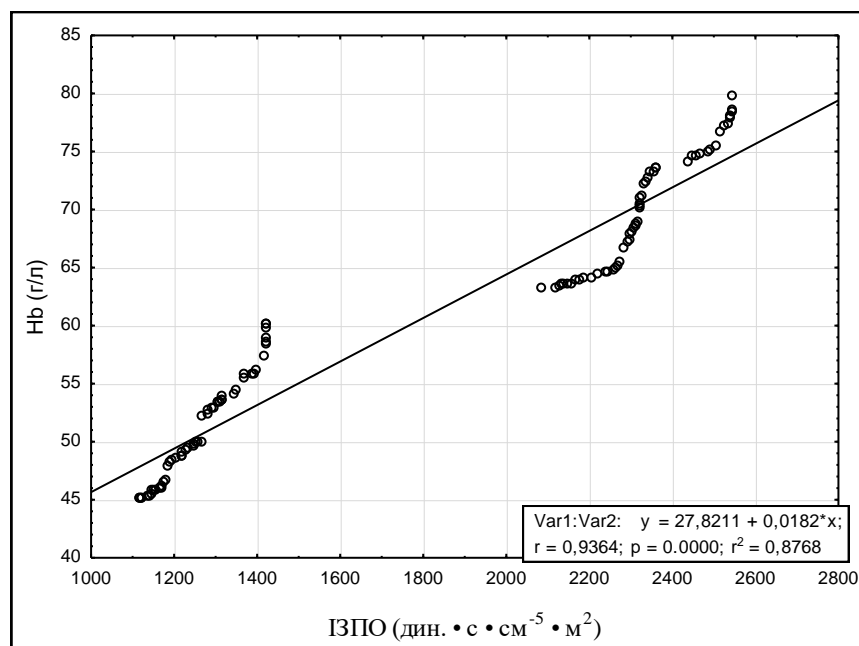


Рис. 5.3. Кореляційна залежність між ІЗПО і рівнем гемоглобіну в досліджуваних групах ($r=0,9364$; $p= 0,000023$).

5.2. Стан системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати

В ході дослідження нами було виявлено, що при рівнях Ht в межах 20,0–22,9% та Hb в межах Hb=45,1-50,4 г/л (ГрІ), показник ІДО₂ дорівнював $226,6 \pm 40,7$ мл/хв./м² (табл. 5.2). Слід зазначити, що такі показники ІДО₂ не є фізіологічними для організму і відповідають стану гемічної гіпоксії, що є

несприятливим фактором клінічних результатів пацієток у післяпологовому періоді.

Таблиця 5.2.

Показники газотранспортної функції крові і рівня гематокриту серед обстежених груп пацієток (N = 113).

Показник	Значення Ht та Hb (%)			
	Група I Ht=20,0 – 22,9%, Hb=45,1-50,4 г/л (n = 29)	Група II Ht=23,0–25,9%, Hb=52,3–60,2 г/л (n = 30)	Група III Ht=26,0 – 28,9%, Hb=63,4 – 68,9 г/л (n = 26)	Група IV Ht=29,0 – 30,0%, Hb=70,1 – 79,9 г/л (n = 28)
ІДО ₂ , мл/хв./м ²	226,6±40,7	272,3±51,4 ¹	345,8±47,3 ^{1,2}	434,5±44,2 ^{1,2,3}
ІСО ₂ , мл/хв./м ²	78,3±6,2	95,7±9,2 ¹	116,5±22,9 ^{1,2}	130,3±29,6 ^{1,2,3}
КТЕО ₂ , %	37,4±2,5	36,1±1,9	31,8±1,7 ^{1,2}	26,1±1,5 ^{1,2,3}

Примітки:

- ¹ – $p < 0,05$ в порівнянні з ГрI;
- ² – $p < 0,05$ в порівнянні з ГрII;
- ³ – $p < 0,05$ в порівнянні з ГрIII;
- ІДО₂ – індекс системної доставки кисню;
- ІСО₂ – індекс системного споживання кисню;
- КТЕО₂ – коефіцієнт тканинної екстракції кисню;

При збільшенні рівня гематокриту до 23,0–25,9% та гемоглобіну до 52,3–60,2 г/л (ГрII), відмічалось прямо пропорційне збільшення показників ІДО₂ до 272,3±51,4 мл/хв./м², що було на 20,17±1,7% більше у порівнянні зі значеннями ІДО₂ в першій групі пацієнтів ($p=0,0347$) (табл. 5.2).

При подальшому збільшенні рівня гематокриту, спостерігалось і лінійне збільшення показників ІДО₂ (табл. 5.2).

У III групі пацієток вищезазначений показник дорівнював 345,8±47,3 мл/хв./м², що було на 52,6±4,2% більше відносно аналогічного показника I групи пацієток ($p=0,0138$) і на 27,0±2,2% більше відносно II групи пацієток ($p=0,0305$) (табл. 5.2).

У IV групі обстежених ІДО₂ дорівнював $434,5 \pm 44,2$ мл/хв./м² і цей показник був на $25,66 \pm 1,6\%$ вище ніж аналогічний показник зафіксований в III групі з рівнем гематокриту 26,0–28,9% та Нb=63,4 – 68,9 ($p=0,0329$) (табл. 5.2).

Виявлені нами зміни з боку ІДО₂ по групам обстеження відображені на рис. 5.4.

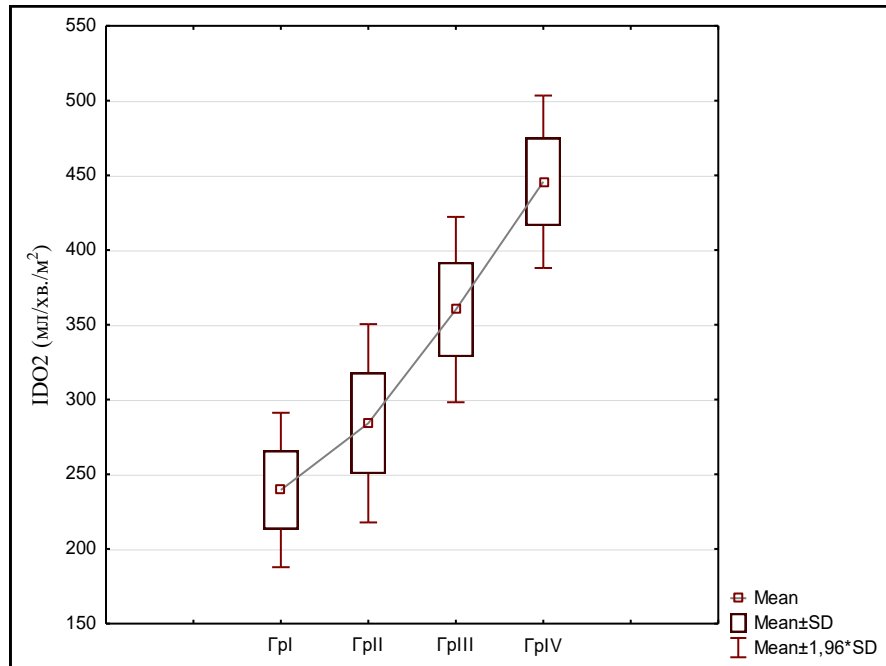


Рис. 5.4. Діаграма розмаху середніх значень ІДО₂ по групам обстежених, залежно від рівня гемоглобіну.

Примітки:

1. Gr I / Gr II : $p=0,000002$; $F=1,649957$; $t\text{-value} = -5,4052$;
2. Gr I / Gr III : $p=0,0000013$; $F=1,440838$; $t\text{-value} = -15,2355$;
3. Gr I / Gr IV : $p=0,0000011$; $F=1,247935$; $t\text{-value} = -27,1171$

Кореляційна залежність ІДО₂ в залежності від рівня гемоглобіну мала наступний вигляд (рис. 5.5).

В результаті проведеного кореляційного аналізу між показниками ІДО₂ і рівнем гемоглобіну, нами був виявлений сильний позитивний статистично достовірний взаємозв'язок між даними показниками ($r=0,9385$; $p=0,000011$). (рис. 5.5).

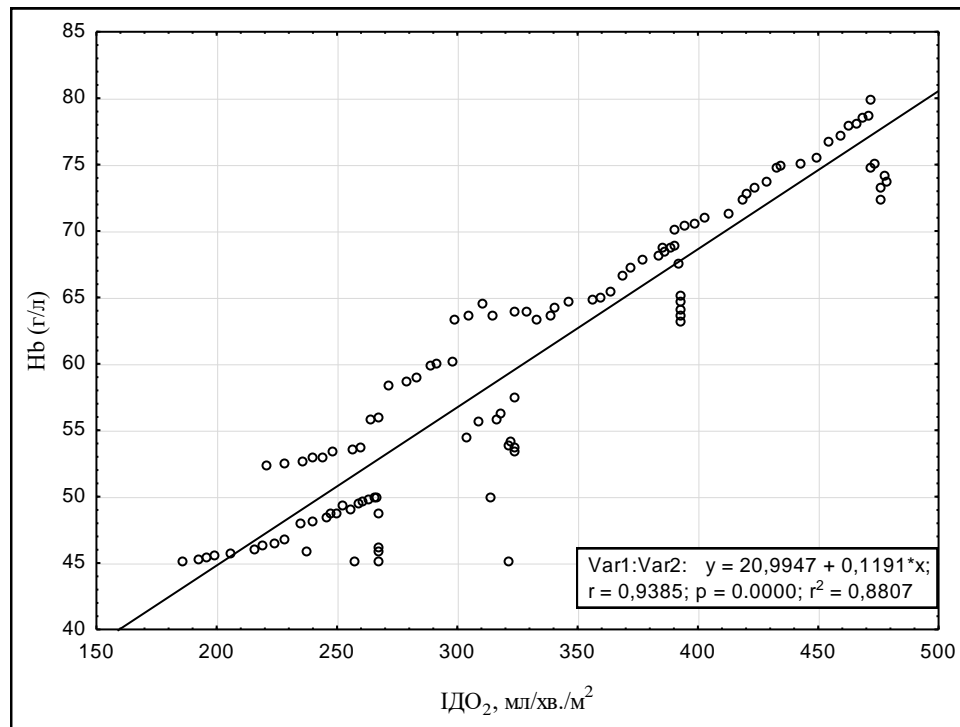


Рис. 5.5. Кореляційна залежність між ІДО₂ і рівнем гемоглобіну в досліджуваних групах (r=0,9385; p= 0,000011).

Наведена діаграма (рис. 5.5), демонструє, що системна доставка кисню знаходилася в прямо пропорційній лінійній залежності від рівня гемоглобіну. При цьому, при значеннях Hb рівних 20,0–28,9% і однакових показниках FiO₂ = 100% у пацієнтів ГрI, ГрII та ГрIII, відхилення показників ІДО₂ було у 2–3 рази гірше відносно нормального стану газотранспортної функції організму і тільки у пацієнтів IV групи значення ІДО₂ були наближені до фізіологічних норм. Такий стан кисневого обміну у пацієток в післяпологовому періоді трактувався як гемічна гіпоксія.

Лінійне збільшення відносно рівня гемоглобіну та гематокриту спостерігалось і в показниках індексу системного споживання кисню. Досліджуючи залежність між показниками ІСО₂ і рівнем Hb та Ht, було виявлено, що при рівнях Ht=20,0 – 22,9% та Hb=45,1-50,4 г/л (ГрI), показник ІСО₂ дорівнював 78,3±6,2 мл/хв./м² (табл. 5.2).

В групі пацієток з рівнем Ht=23,0–25,9 та Hb=52,3–60,2 (ГрII), показник ІСО₂ дорівнював 95,7±9,2 мл/хв./м², що було на 22,2±2,0% більше у порівнянні

з I групою ($p=0,0314$). Однак дане значення ICO_2 у II групі було на $17,84\pm 1,5\%$ менше у порівнянні з ГрIII, у якій вищенаведений показник реєструвався на рівні $116,5\pm 22,9$ мл/хв./м² ($p=0,0415$) (табл. 5.2).

Як видно з даних представлених у табл. 5.2, при збільшенні рівня гематокриту, спостерігалось і лінійне збільшення показників ICO_2 (табл. 5.2).

У IV групі обстежених ICO_2 дорівнював $130,3\pm 29,6$ мл/хв./м² і цей показник був на $11,85\pm 1,1\%$ вище ніж аналогічний показник зафіксований у III групі ($p=0,0439$) (табл. 5.2).

Виявлені нами зміни з боку ICO_2 по групам обстеження, відображені на рис. 5.6.

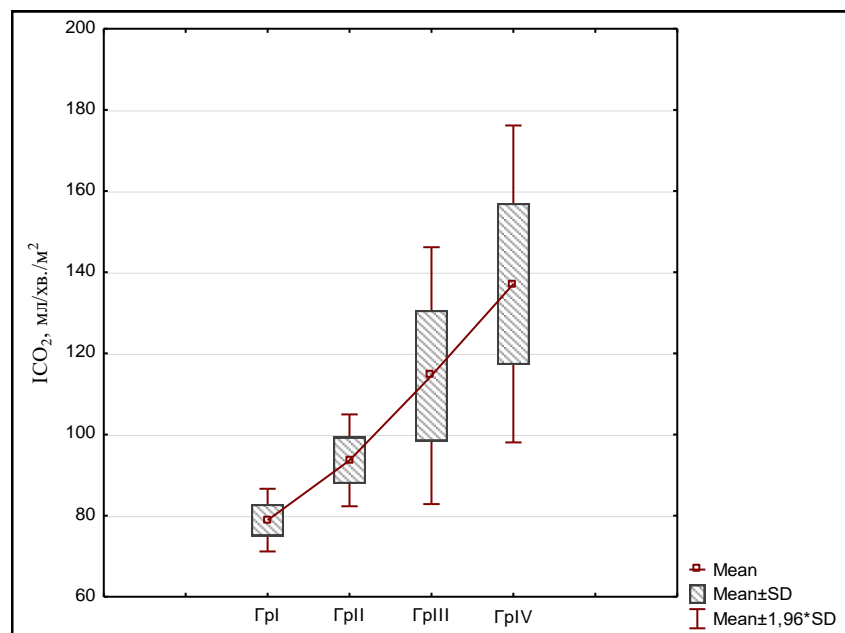


Рис. 5.6. Діаграма розмаху середніх значень ICO_2 в обстежених групах, залежно від рівня гемоглобіну.

Примітки:

1. GrI /GrII : $p= 0,000001$; $F= 2,15390494$; $t\text{-value} = -10,9514$;
2. GrI /GrIII : $p= 0,0000012$; $F= 16,83880$; $t\text{-value} = -11,12876$;
3. GrI /GrIV : $p= 0,0000014$; $F= 25,636263$; $t\text{-value} = -14,88914$

Кореляційна залежність ICO_2 в залежності від рівня гемоглобіну мала наступний вигляд (рис. 5.7).

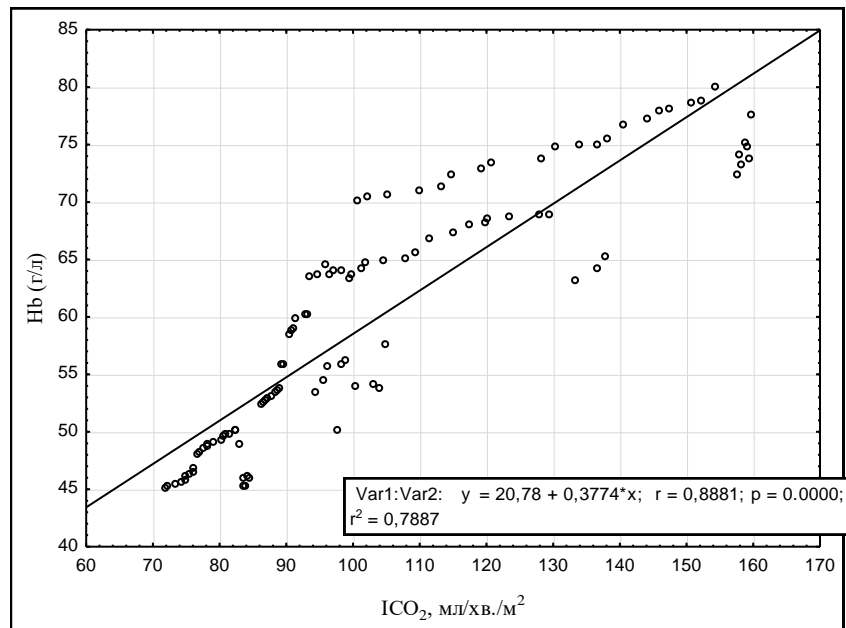


Рис. 5.7. Кореляційна залежність між ICO_2 і рівнем гемоглобіну в досліджуваних групах ($r=0,8881$; $p= 0,000001$).

В результаті проведеного кореляційного аналізу між показниками ICO_2 і рівнем гемоглобіну, нами був виявлений сильний позитивний статистично достовірний взаємозв'язок між даними показниками ($r=0,8881$; $p= 0,000001$). (рис. 5.7).

Зафіксовані в ході дослідження низькі рівні ICO_2 , при відповідно низьких рівнях Ht та Hb , можуть бути обумовлені розвитком у породіль периферійного спазму, що відображалось в збільшенні показників ІЗПО (табл. 5.1).

Слід відзначити, що при рівнях $Ht=20,0 - 22,9\%$ та $Hb=45,1-50,4$ г/л (ГрI), показники ICO_2 були удвічі менше відносно загальноприйнятих фізіологічних норм, а у пацієнтів IV групи дослідження значення даного показника були у межах норми (табл. 5.2).

Не менш важливим критерієм в оцінці системного обміну кисню є показник тканинної екстракції кисню ($КТЕO_2$). Цінність даного показника визначається тим, що він відображає взаємовідношення між фактичною доставкою кисню і його утилізацією тканинами.

При дослідженні рівнів КТЕО₂, не було відмічено статистично достовірної різниці між пацієнтами I і II груп спостереження: для рівня Ht=20,0 – 22,9%, Hb=45,1-50,4 г/л де даний показник дорівнював $37,4 \pm 2,5\%$, та при рівні Ht=23,0–25,9%, Hb=52,3–60,2 г/л, де КТЕО₂ фіксувався в межах $36,1 \pm 1,9\%$ ($p > 0,05$) (табл. 5.2).

При подальшому збільшенні рівня гематокриту та гемоглобіну, відмічалось лінійне зменшення рівнів КТЕО₂.

При підвищенні рівня Ht=26,0 – 28,9%, Hb=63,4 – 68,9 г/л (GrIII), даний показник був у межах $31,8 \pm 1,7\%$, що було на $14,97 \pm 0,9\%$ менше у порівнянні з пацієнтами I групи ($p=0,0425$) і на $11,91 \pm 0,7\%$ менше у порівнянні з пацієнтами II групи дослідження ($p=0,0372$) (табл. 5.2).

Серед пацієнтів IV групи дослідження рівень КТЕО₂ реєструвався у межах $26,1 \pm 1,5\%$. Даний показник був на $17,92 \pm 1,1\%$ менше у порівнянні з аналогічним показником III групи, що також було статистично достовірною ознакою ($p=0,0354$) (табл. 5.2).

Для виявлення причинно-наслідкового взаємозв'язку між показниками КТЕО₂ і рівнем гемоглобіну, нами було проведено кореляційний аналіз між даними величинами (рис. 5.8).

Як видно з наведеної діаграми, коефіцієнт кореляції (r) між двома вищеописаними ознаками становив 0,8820 (рис. 5.8), що означало високий ступінь кореляційної залежності між КТЕО₂ і рівнем гемоглобіну. А враховуючи значення ймовірності помилки ($p=0,0000014$) (рис. 5.8), можна зробити висновок, що дана кореляційна залежність була статистично достовірною.

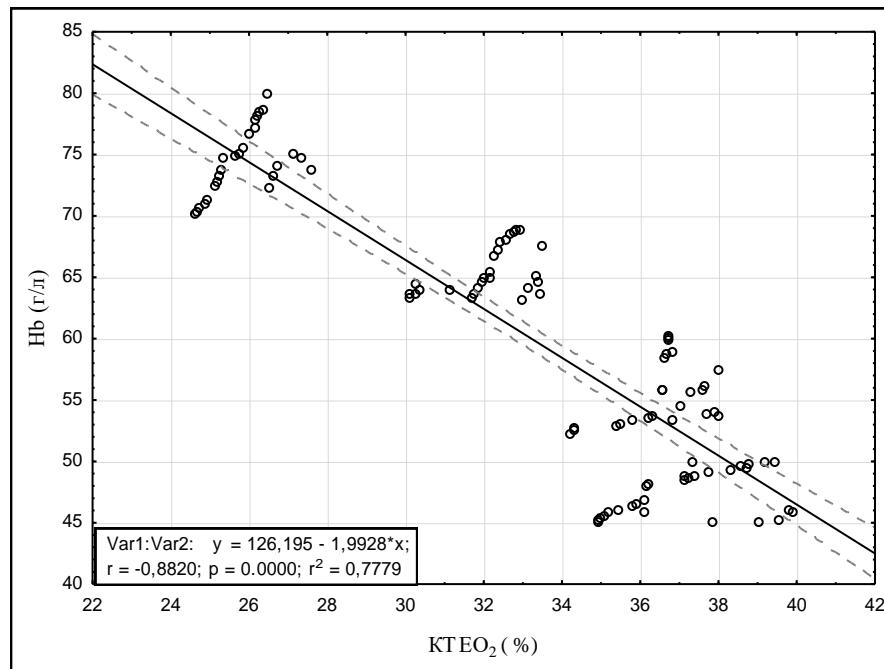


Рис. 5.8. Кореляційна залежність між КТЕО₂ і рівнем гемоглобіну в групах досліджування ($r=0,8820$; $p= 0,0000014$).

Слід відзначити, що при рівнях $Ht=20,0-25,9\%$, $Hb=45,1-60$ г/л (ГрІ та ГрІІ), показники КТЕО₂ були у 1,5–2 рази більше у порівнянні з загальноприйнятими фізіологічними нормами даного показника. Однак, у пацієнтів ІV групи дослідження значення даного показника були у межах норми (табл. 5.2).

5.3. Розрахунок мінімально допустимої величини гемоглобіну у породіль в умовах крововтрати

Розрахунок мінімально допустимої величини гемоглобіну у породіль в умовах крововтрати було проведено на мові програмування R, з використанням інтегрованого середовища розробки RStudio [154].

Для розрахунку даного показника, була використана лінійна регресія з розрахунком коефіцієнтів методом найменших квадратів (рис. 5.9).

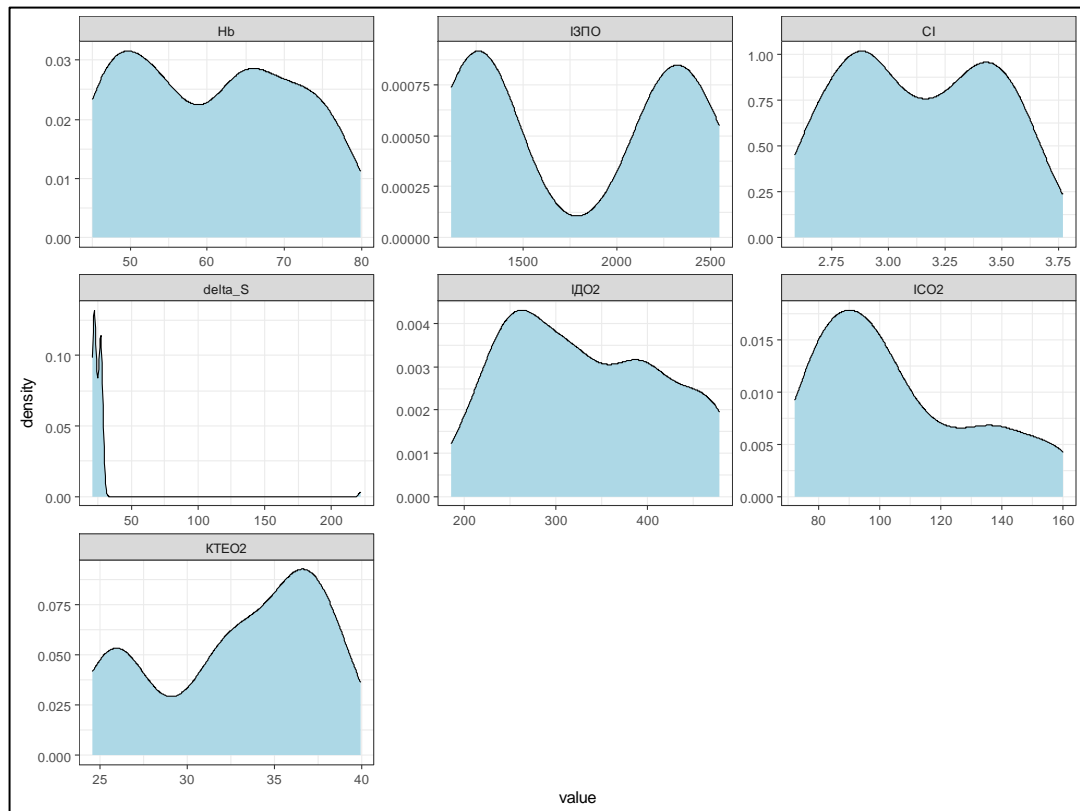


Рис. 5.9. Ймовірність вірогідності залежної та незалежної змінних.

Перевірка на нормальність залежної та незалежних змінних виконувалася за методом Шапіро-Уїлка.

Нормальність розподілу залишків була перевірена за методом Шапіро-Уїлка (рис. 5.10).

При розрахунку залежності $z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4$, методом найменших квадратів були отримані такі коефіцієнти змінних: $a_0 = 25.4850$; $a_1 = 0.0001$; $a_2 = 13.0202$; $a_3 = -0.0222$; $a_4 = 0.0557$; $a_5 = -0.0327$; $a_6 = -0.6172$. А рівняння набуло вигляду:

$$\begin{aligned} \text{Hb} = & 25.485 + 1\text{e-}04 \cdot \text{ІЗПО} + 13.0202 \cdot \text{CI} - 0.0222 \cdot \text{delta_S} + \\ & 0.0557 \cdot \text{ІДО2} - 0.0327 \cdot \text{ІСО2} - 0.6172 \cdot \text{КТЕО2} \end{aligned} \quad (5.1)$$

При цьому коефіцієнт Adjusted R-squared становив 0.9567. Близькість його до одиниці показала, що дана математична модель достовірно описує залежність між параметрами.

Надалі для обчислення мінімально допустимих величин Hb ми розв'язали рівняння лінійної регресії з урахуванням коефіцієнтів та

мінімальних величин залежних змінних: $CI = 3,5$; $IЗПО = 2200$; $\Delta S = 26$; $IDO2 = 560$; $ICO2 = 120$; $КТЕO2 = 25$.

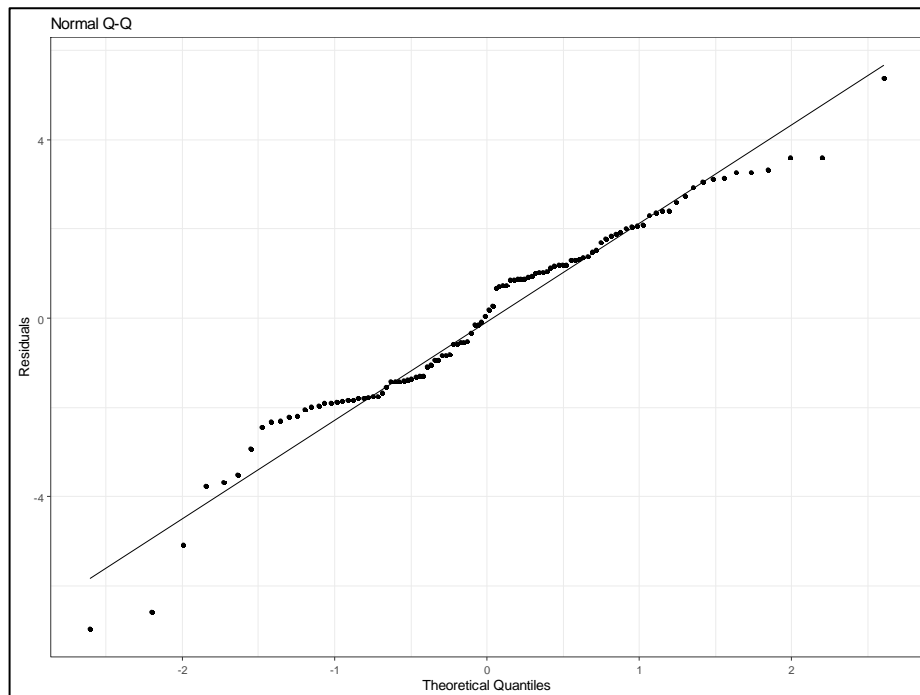


Рис. 5.10. Графік Q-Q для залишків моделі.

Таким чином рівняння зі змінними (5.1) набуло такого вигляду:

$$Hb = 25.485 + 1e-04*2200 + 13.0202*3.5 - 0.0222*26 + 0.0557*560 - 0.0327*120 - 0.6172*25 \quad (5.2)$$

У кінцевому підсумку нами були утримані значення $Hb = 82.5365$, які можна вважати мінімально допустимою величиною у породіль в умовах післяпологової крововтрати, при яких функціональний стан серця і кисневий обмін знаходяться на мінімально припустимій межі фізіологічної норми.

Висновки до розділу 5.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

- при проведенні порівняльної характеристики гемодинамічних показників в залежності від рівня гематокриту та гемоглобіну у пацієток з післяпологовою крововтратою, було виявлено, що на тлі крововтрати і

проведеної інтенсивної терапії, спрямованої на відновлення ОЦК, визначалися статистично достовірні зміни таких показників системної гемодинаміки, як: АТс., АТсер., СІ и ІЗПО;

- при рівні Ht в межах 20,0 - 25,9%, та Hb= 45,1 - 60,2 г/л (ГрI, ГрII), АТсер. підтримувався в межах $63,97 \pm 4,7$ та $68,2 \pm 3,9$ мм рт ст. відповідно, однак, показники СІ і ΔS вказували на гіпофункцію системної гемодинаміки;

- при рівні Ht в межах 20,0 - 25,9%, та Hb= 45,1 - 60,2 г/л (ГрI, ГрII), на фоні адекватного рівня ЦВТ, у породіль на фоні крововтрати, зазначалося компенсаторне підвищення рівня постнавантаження для підтримки кровообігу, що на тлі зниження СІ та ΔS могло бути причиною декомпенсації серцевої діяльності;

- в ході дослідження виявлена пряма кореляційна залежність високого ступеня між СІ, ΔS і рівнем гемоглобіну ($r=0,9451$, $p= 0,00000107$ та $r=0,9615$; $p= 0,000011$ відповідно);

- при аналізі стану системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну у пацієток в ранньому післяпологовому періоді було виявлено значні відмінності в показниках ІДО₂, ІСО₂ і КТЕО₂;

- при значеннях Ht в межах 20,0 - 28,9%, та Hb в межах 45,1 - 68,9 г/л і однакових показниках FiO₂ = 100% (ГрI, ГрII, ГрIII), відхилення показників ІДО₂ було у 2 - 3 рази відносно нормального стану газотранспортної функції організму і тільки у пацієнтів з рівнем Ht= 29,0 - 30,0%, та Hb=70,1 - 79,9 г/л (ГрIV), значення ІДО₂ були наближені до фізіологічної норми;

- при рівнях Ht= 20,0 - 22,9%, та Hb=45,1-50,4 г/л (ГрI) показники ІСО₂ були удвічі менше відносно загальноприйнятих фізіологічних норм, а у пацієток з рівнем Ht= 29,0 - 30,0%, та Hb=70,1 - 79,9 г/л (ГрIV), значення даного показника були у межах норми;

- при рівнях Ht в межах 20,0 - 25,9%, та Hb= 45,1 - 60,2 г/л (ГрI, ГрII), показники КТЕО₂ були у 1,5 - 2 рази більше у порівнянні з загальноприйнятими фізіологічними нормами даного показника, а у пацієнтів

з рівнем Ht= 29,0 - 30,0%, та Hb=70,1 - 79,9 г/л (GrIV), значення даного показника були у межах норми;

– в результаті проведеного кореляційного аналізу між показниками IDO₂, ICO₂, КТЕО₂ і рівнем гемоглобіну, нами був виявлений сильний позитивний статистично достовірний взаємозв'язок між даними показниками;

– при розрахунку мінімально припустимої величини гемоглобіну у породіль в умовах крововтрати за допомогою лінійної регресії з розрахунком коефіцієнтів методом найменших квадратів, були отримані значення Hb = 82.5365 г/л, які можна вважати мінімально допустимою величиною у породіль в умовах післяпологової крововтрати, при яких функціональний стан серця і кисневий обмін знаходяться на мінімальній межі фізіологічної норми.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Мітюров Д.С., Лоскутов О.А., Жежер А.А. Стан системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати у породіль // Медицина невідкладних станів. – 2022. – Том 18, №2, – С. 66-72.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження. Провів аналіз клінічного матеріалу, написав «Вступ», «Обговорення результатів дослідження» та підготував публікацію до друку).

2. Dziuba D.O., Loskutov O.A., Khavryuchenko O., Mityurev D. Postpartum hemorrhage: minimum allowable hemoglobin level // EUREKA: Health Sciences. – 2022. – №4. – P. 3-17.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці та підготував публікацію до друку).

3. D. Dziuba, O. Loskutov, D. Mityurev. Postpartum haemorrhage: minimum allowable haemoglobin level // European Journal of Anaesthesiology.– 2022.– Vol.39. e-Supplement 60.– P. 88.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі, написав «Висновки» та підготував публікацію до друку)

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ АКУШЕРСЬКОЇ КРОВОВТРАТИ НА ЧАСТОТУ ВИНИКНЕННЯ РЕНАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У РАННЬОМУ ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ

Гостре пошкодження нирок (ГПН) - це гетерогенний синдром, який проявляється швидким (протягом декількох годин або днів) зниженням швидкості клубочкової фільтрації [1].

ГПН, пов'язане з вагітністю, є не до кінця вирішеною проблемою для лікарів, які курують породіль з подібними ускладненнями. Також слід зазначити, що частота виникнення ГПН у породіль знизилася з 20-40% в 1960 р. до <10% в серії досліджень початку XXI століття [26].

Однак, незважаючи на поліпшення допологової і пологової допомоги, післяпологове ГПН (ПП-ГПН), пов'язане з масивними акушерськими кровотечами і гемотрансфузіями, в даний час, залишається серйозною проблемою [26].

І хоча питання ГПН, яке виникає в результаті масивних гемотрансфузій, постійно дискутується в сучасній науковій літературі [26], воно все ще залишається далеким від свого остаточного вирішення.

Тому даний розділ присвячений вивченню частоти, клінічного спектра, факторів ризику і наслідків ГПН у породіль, пов'язаних з масивними гемотрансфузіями на тлі акушерських кровотеч.

6.1. Дородові причини і клінічна маніфестація гострого пошкодження нирок у породіль в післяпологовому періоді

Ретроспективний аналіз 264 історій хвороби вагітних жінок, у яких пологи і післяпологовий період не був ускладнений масивною акушерською крововтратою, виявив розвиток післяпологового гострого пошкодження нирок у 9,1% випадків (24 породіллі).

Як видно з даних, представлених в табл. 6.1., у обстежених породіль були зафіксовані різні стани, які могли сприяти розвитку ПП-ГПН, при цьому у багатьох з них спостерігалися поєднані ускладнення.

Таблиця 6.1.

**Етіологія гострого пошкодження нирок у породіль в
післяпологовому періоді (n=24).**

Етіологічна причина ПП-ГПН	Кількість породіль в післяпологовому періоді (%)
Гестаційна гіпертензія	11 (45,8%)
HELLP-синдром	18 (75%)
Прееклампсія	17 (70,8%)
Еклампсія	7 (29,2%)
ППК	14 (58,3%)
Інфекція	8 (33,3%)
Гостра жирова дистрофія печінки вагітних	1 (4,2%)
Мультиорганна недостатність	2 (8,3%)

Примітки:

1. ПП-ГПН – післяпологове гостре пошкодження нирок;
2. ППК – післяпологова крововтрата;
3. HELLP-синдром – hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (гемоліз, підвищені ферменти печінки і низькі тромбоцити).

Слід зазначити, що найбільш частими причинами виникнення ПП-ГПН були такі патологічні стани і нозології: HELLP-синдром (75% випадків), прееклампсія (70,8% випадків) і післяпологова кровотеча (58,3% випадків) (табл. 6.1).

Практично у половини (45,8% випадків) породіль визначалася гестаційна гіпертензія (табл. 6.1).

Значно рідше причинами ГПН були системні інфекційні захворювання (33,3% випадків) і еклампсія (29,2% випадків) (табл. 6.1).

Лише у двох обстежених жінок (8,3% випадків) відзначалося ПП-ГПН внаслідок мультиорганної недостатності і у однієї (4,2% випадків) – внаслідок гострої жирової дистрофії печінки вагітних (табл. 6.1).

При цьому, ПП-ГПН визначало серйозну клінічну картину соматичного стану породіль. Найбільш типові клінічні прояви ПП-ГПН приведені в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2.

Клінічна маніфестація гострого пошкодження нирок у породіль в післяпологовому періоді (n=24).

Клінічні прояви ПП-ГПН	Кількість породіль (%)
Олігурія та анурія	11 (45,8%)
Кома	2 (8,3%)
Еклампсія	7 (29,2%)
Лихоманка (> +38°C)	4 (16,7%)
Гіпертензія (АТ > 140/90 мм рт ст.)	9 (37,5%)
Гіпотензія (АТ < 90/60 мм рт ст.)	3 (12,5%)
Нудота і блювання	4 (16,7%)
Задишка	5 (20,8%)
Біль у животі	5 (20,8%)
Головний біль	2 (8,3%)
Затьмарений зір	2 (8,3%)

Примітки:

1. ПП-ГПН – післяпологове гостре пошкодження нирок;
2. АТ – артеріальний тиск.

Найбільш частим проявом ПП-ГПН були олігурія і анурія, які спостерігалися у 11 породіль (45,8% випадків). Друге місце по частоті займала гіпертензія (АТ > 140/90 мм рт ст.) - 37,5% випадків. Примітно, що еклампсія, як клінічний прояв ПП-ГПН спостерігалася тільки у 7 породіль (29,2% випадків) (табл. 6.2).

Найбільш рідко у породіль з ПП-ГПН спостерігалися такі симптоми, як гіпотензія (12,5% випадків), кома (8,3% випадків), головний біль (8,3% випадків) і затьмарений зір (8,3% випадків) (табл. 6.2).

Як видно з даних представлених в табл. 6.1. і 6.2., ПП-ГПН є поліетіологічним станом і може супроводжуватися наявністю різної симптоматики і для остаточної верифікації діагнозу необхідно проводити діагностику функціонального стану нирок на основі біохімічних показників крові.

6.2. Вплив рівня гематокриту на частоту розвитку ренальної дисфункції при масивних акушерських кровотечах

Для вивчення впливу гемічної гіпоксії, викликаной масивною акушерським кровотечею, на функціональний стан нирок, нами було відібрано 33 породіллі, у яких в результаті крововтрати визначалися низькі значення гематокриту. Група обстежених не мала факторів ризику і ознак ниркової дисфункції в допологовому періоді (див. розділ 2).

В табл 6.3 представлена характеристика обстежених пацієнток, розділених на дві групи (з відсутністю ниркової дисфункції та з наявністю останньої), що включають такі показники: рівень гематокриту (Ht) перед початком активного періоду пологів; мінімальні значення Ht при розвитку кровотечі; креатинін перед початком активного періоду пологів (CrPre); піковий післяпологовий креатинін ($Cr_{max}Post$); максимальна післяпологова фракційна зміна креатиніну ($\% \Delta Cr$); кліренс креатиніну перед початком активного періоду пологів (CrClPre), мінімальні значення кліренсу креатиніну після пологів (CrClPost), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ).

Пікова процентна зміна післяпологового креатиніну ($\% \Delta Cr$) визначалася як різниця між CrPre і $Cr_{max}Post$, представлена у відсотках від значення перед початком активного періоду пологів. За допомогою рівняння Кокрофта Голта кліренс креатиніну перед початком активного періоду пологів (CrClPre)

оцінювався за Cr_{Pre} , а мінімальні значення кліренсу креатиніну після пологів ($Cr_{CI}Post$) оцінювався за $Cr_{max}Post$ (див. розд.2).

Таблиця 6.3.

Порівняльна характеристика досліджених груп, щодо показників функціонального стану нирок в залежності від рівня гематокриту (N=33).

Показник	Група без ГПН (n = 21)	Група з ГПН (n = 12)	Значення p-value
Ht перед початком активного періода пологів (%)	32,25 ± 1,02	33,13 ± 2,32	0,5321
Мінімальні значення Ht при розвитку кровотечі (%)	25,42 ± 1,86	19,57 ± 2,18	0,01083
Cr_{Pre} (мкмоль/л)	63,61 ± 4,93	73,91 ± 5,72	0,1325
$Cr_{max}Post$ (мкмоль/л)	65,44 ± 5,16	150,45 ± 22,21	0,000327
% ΔCr (%)	14,68 ± 2,48	60,60 ± 8,59	0,000403
$Cr_{CI}Pre$ (мл/хв.)	128,47 ± 10,24	119,9 ± 8,23	0,1594
$Cr_{CI}Post$ (мл/хв.)	124,85 ± 9,55	54,28 ± 7,33	0,000861
ШКФ (мл/хв/1,73м ²)	92,11 ± 7,72	35,24 ± 5,17	0,000457

Примітки:

1. ГПН – гостре порушення функції нирок;
2. $Cr_{CI}Post$ – мінімальні значення кліренсу креатиніну після пологів;
3. $Cr_{CI}Pre$ – кліренс креатиніну перед початком активного періоду пологів;
4. $Cr_{max}Post$ – піковий післяпологовий креатинін;
5. Cr_{Pre} – креатинін перед початком активного періоду пологів;
6. Ht – гематокрит;
7. % ΔCr – максимальна післяпологова фракційна зміна креатиніну;
8. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Як видно з даних представлених в табл. 6.3, статистично значущі відмінності між двома групами дослідження за показниками гематокриту перед початком активного періоду пологів не спостерігалися. Так в групі без

ГПН даний показник становив $32,25 \pm 1,02\%$, а в групі породіль з розвиненим ГПН, в ранньому післяпологовому періоді, даний показник був на $2,66 \pm 0,8\%$ менше і становив $33,13 \pm 2,32\%$ ($p=0,5321$) (табл. 6.3).

Відмінності в досліджуваних групах спостерігалися в показниках мінімального рівня гематокриту на тлі масивної крововтрати. У I групі породіль даний показник становив $25,42 \pm 1,86\%$, що було на $23,01 \pm 3,8\%$ більше аналогічних показників в II групі, в якій дані значення фіксувалися в межах $19,57 \pm 2,18\%$ ($p=0,01083$) (табл. 6.3).

Статистично значущих відмінностей в показниках креатиніну перед початком активного періоду пологів в даних групах дослідження не спостерігалось. Так в групі породіль без ГПН його значення становили $63,61 \pm 4,93$ мкмоль/л, а в групі з ГПН його значення фіксувалися на рівні $73,91 \pm 5,72$ мкмоль/л, що не мало статистичних відмінностей в порівнянні з першою групою обстежених породіль ($p=0,1325$) (табл. 6.3).

Піковий післяпологовий креатинін в першій групі породіль складав $65,44 \pm 5,16$ мкмоль/л, що було на $43,5 \pm 5,1\%$ менше в порівнянні з другою групою обстежених, в якій даний показник реєструвався в межах $150,45 \pm 22,21$ мкмоль/л ($p=0,000327$) (табл. 6.3).

Надзвичайно важливим показником при обстеженні породіль досліджених груп, була максимальна післяпологова фракційна зміна креатиніну, яка мало статистично значущі відмінності серед двох груп породіль. У групі без розвитку ГПН даний показник реєструвався в межах $14,68 \pm 2,48\%$, що було на $75,76 \pm 4,8\%$ менше в порівнянні з групою, у якій розвинулося ГПН, в якій цей показник становив $60,60 \pm 8,59\%$ ($p=0,000403$) (табл. 6.3).

Статистично достовірної різниці не визначалася в показниках кліренсу креатиніну перед початком активного періоду пологів ($p=0,1594$), хоча в післяпологовому періоді були зафіксовані статистично значущі відмінності даного показника (табл. 6.3). Так в групі породіль з розвитком післяпологового ГПН, вихідний показник CrClPre становив $128,47 \pm 10,24$ мл/хв., що не мало

статистичної різниці в порівнянні з групою породіль без розвитку післяпологового ГПН, в якій даний показник реєструвався на рівні $119,9 \pm 8,23$ мл/хв. ($p=0,1594$) (табл. 6.3).

Показник CrClPost в групі породіль без ГПН становив $124,85 \pm 9,55$ мл/хв., що було в середньому на $143,48 \pm 9,3\%$ більше по відношенню до обстежених породіль II групи, у яких в післяпологовому періоді був зафіксований розвиток ГПН, де даний показник реєструвався в межах $54,28 \pm 7,33$ мл/хв. ($p=0,000861$) (табл. 6.3). Статистично значущі відмінності спостерігалися і в значеннях швидкості клубочкової фільтрації. У I групі пацієнтів даний показник склав $92,11 \pm 7,72$ мл/хв./ $1,73\text{м}^2$, що було на $161,38 \pm 10,5\%$ більше в порівнянні з пацієнтами II групи, серед яких даний показник реєструвався в межах $35,24 \pm 5,17$ мл/хв./ $1,73\text{м}^2$ ($p=0,000457$) (табл. 6.3). В результаті проведеного кореляційного аналізу між основними вихідними значеннями гематокриту і швидкістю клубочкової фільтрації у породіль з масивною акушерською кровотечею, нами була виявлена позитивна кореляційна залежність між досліджуваними величинами (рис. 6.1).

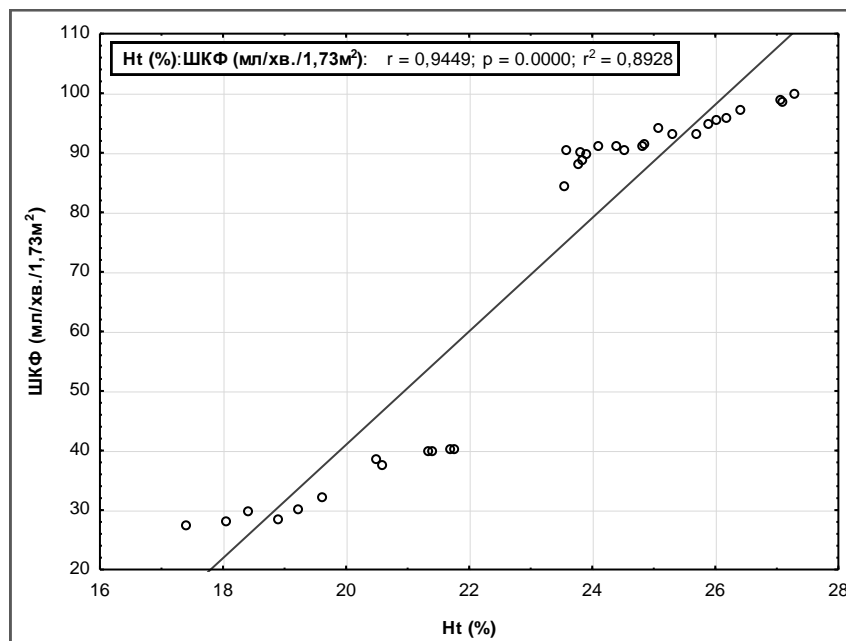


Рис. 6.1. Кореляційна залежність між рівнем гематокриту і швидкістю клубочкової фільтрації ($p=0,0000132$; $r=0,9449$; $r^2=0,8928$)

Примітки:

1. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;
2. Ht – гематокрит.

Тобто функціональний стан нирок (а саме швидкість клубочкової фільтрації) залежав від рівня гематокриту і при зменшенні його значень ШКФ значно знижувалася. Отримана залежність була статистично достовірною, про що говорили значення $p=0,0000132$ і відповідала позитивній сильній кореляції, на що вказували значення $r=0,9449$ і $r^2=0,8928$ (рис. 6.1).

Висновки до розділу 6.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

– ПП-ГПН є поліетіологічним станом і може супроводжуватися наявністю різної симптоматики;

– найчастішими причинами виникнення ПП-ГПН були такі патологічні стани і нозології: HELLP-синдром (75% випадків), преєклампсія (70,8% випадків), післяпологова кровотеча (58,3% випадків) і гестаційна гіпертензія (45,8% випадків). При цьому, найбільш часто клінічна маніфестація ГПН протікала з розвитком олігурії/анурії (45,8%), гіпертензії більше 140/90 мм рт. ст. (37,5%) і еклампсії (29,2%);

– проведені дослідження дозволяють зробити висновок, що значення гематокриту в межах $19,57 \pm 2,18\%$ і нижче, є фактором ризику розвитку післяпологової ниркової дисфункції.

– функціональний стан нирок (а саме швидкість клубочкової фільтрації) залежав від рівня гематокриту і при зменшенні його значень ШКФ значно знижувалася. Отримана залежність була статистично достовірною, про що говорили значення $p=0,0000132$ і відповідала позитивній сильній кореляції, на що вказували значення $r=0,9449$ і $r^2=0,8928$.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1.
-

(Здобувачем особисто проведено статистичне опрацювання отриманих даних, самотійно написані розділи «Результати та їх обговорення», «Висновки»).

РОЗДІЛ 7

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ ФІБРИНОЛІЗУ НА ДИНАМІКУ ПІСЛЯПОЛОГОВОЇ КРОВОВТРАТИ

Раннє розпізнавання ППК і активне впровадження сучасних протоколів лікування, мають вирішальне значення при проведенні інтенсивної терапії важкої крововтрати. Терапевтичні заходи повинні бути націлені на стабілізацію стану пацієнток і усунення причини ППК: відновлення тонуусу матки, хірургічне лікування травми статевих органів (включаючи пошкодження вульви, піхви, шийки матки і матки), попередження відшарування плаценти, профілактика і лікування коагулопатії [10].

Що стосується останнього положення, використання інгібіторів фібринолізу і зокрема транексамової кислоти, являє собою актуальну і дієву ланку у всій ІТ післяпологових кровотеч [126].

У роботах багатьох авторів було показано, що антифібринолітики, в першу чергу транексамова кислота (ТКК), зменшують кровотечу і знижують смертність у пацієнтів з кровотечею, без збільшення ризику побічних ефектів [124,128]. Використання ТКК в акушерській практиці, згідно з публікацією Shakur H. і співавт., знижує летальність у жінок з первинною ППК, незалежно від способу пологів, і без збільшення ризику тромбоемболічних подій [127]. Однак, на даний момент немає статистично значущих даних щодо застосування ТКК в певних дозах [18]. Так в роботі Zufferey P.J. і співавт., вказується про застосування різних схем введення ТКК в дозах від 1 мг/кг до 100 мг/кг, що на думку авторів вимагає дослідження ефективності подібних методик [18].

Виходячи з представленої вище проблематики, метою даного розділу було проведення оцінки ефективності різних схем дозування ТКК, як компонента стандартного протоколу інтенсивної терапії ППК (див. розділ 2).

Як вказувалося в розд.2, на основі випадкового розподілу було сформовано чотири групи пацієнток. Групи були позначені таким чином:

- контрольна група 1 (30 пацієток), у яких використовувався стандартний протокол терапії ППК без застосування транексамової кислоти;
- група 2 (26 пацієток), у яких використовувався стандартний протокол терапії ППК з додаванням ТКК в дозі 10 мг/кг;
- група 3 (28 пацієток), у яких використовувався стандартний протокол терапії ППК з додаванням ТКК в дозі 25 мг/кг;
- група 4 (33 пацієток), у яких використовувався стандартний протокол терапії ППК з додаванням ТКК в дозі 25 мг/кг з подальшим введенням 10 мг/кг на протязі години.

7.1. Порівняльна характеристика ефективності різних схем дозування транексамової кислоти в стандартному протоколі терапії післяпологових кровотеч

Дані дослідження кількісної динаміки ППК представлені на рис. 7.1 - 7.4. Як видно з представлених даних, у пацієток контрольної групи реєструвався найбільший обсяг ППК, який становив в середньому $1625,2 \pm 140,7$ мл (рис. 7.1, табл. 7.1).

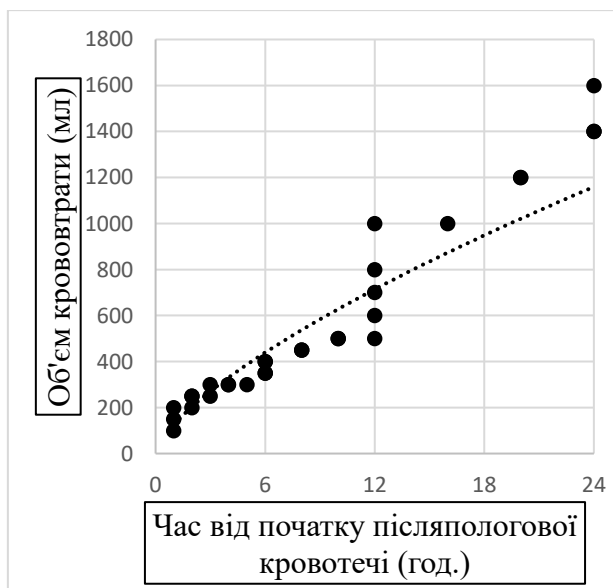


Рис.7.1. Динаміка ППК у пацієток контрольної групи

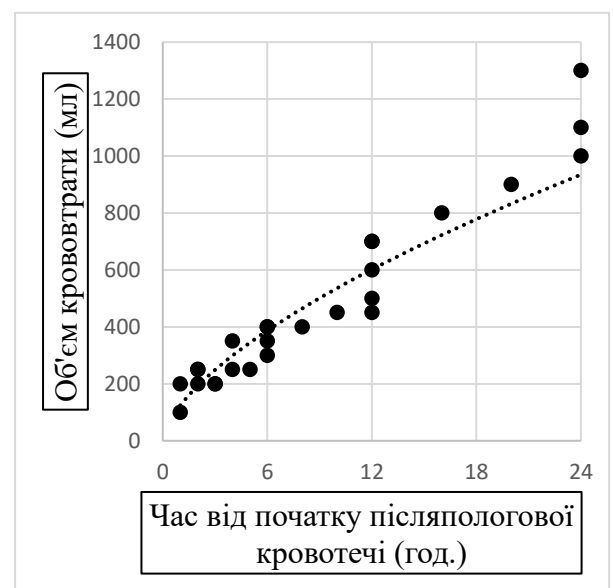


Рис.7.2 Динаміка ППК у пацієток з ТКК у дозуванні 10 мг/кг

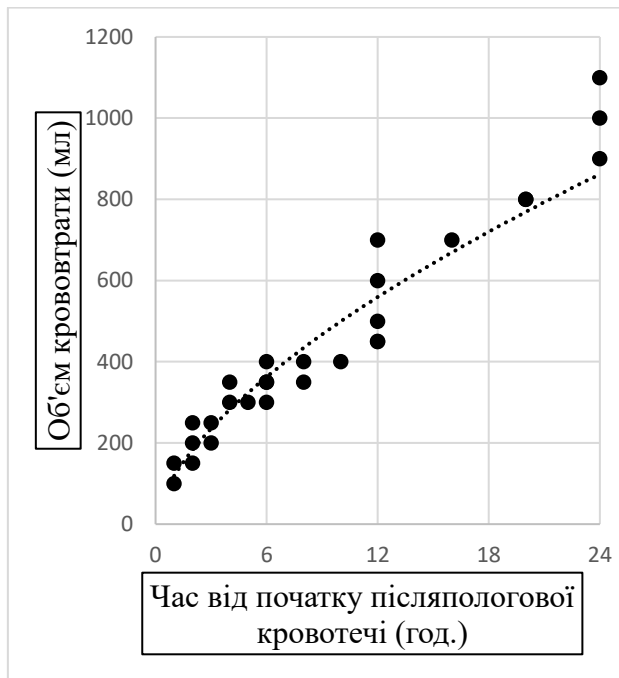


Рис.7.3 Динаміка ППК у пацієнок з ТКК у дозуванні 25 мг/кг

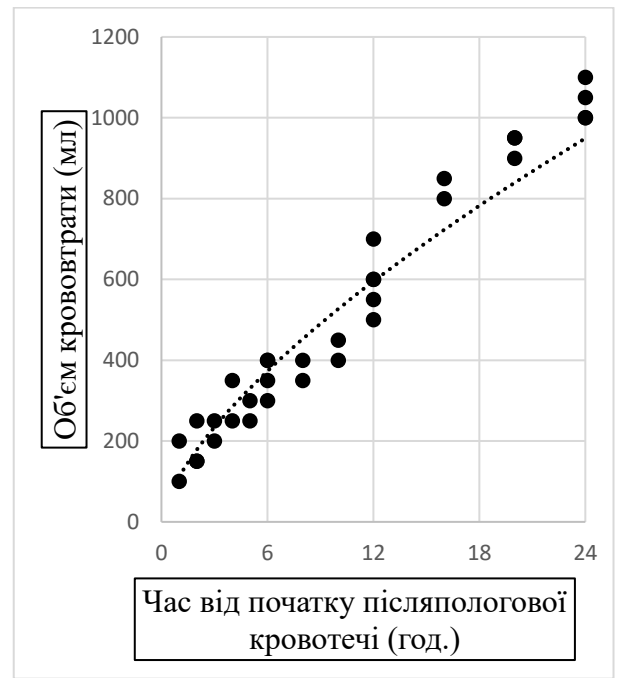


Рис.7.4 Динаміка ППК у пацієнок з ТКК у дозуванні 25 мг/кг + 10 мг/кг

У групі пацієнок, яким для терапії ППК використовувалася транексамова кислота в дозуванні 10 мг/кг, обсяг кровотечі склав в середньому $1305,5 \pm 120,2$ мл, що було на $19,7 \pm 1,3\%$ менше в порівнянні з контрольною групою (рис. 7.1, рис. 7.2, табл. 7.1) ($p=0,0217$).

Ще менший загальний обсяг ППК реєструвався в групах 3 і 4, в яких даний показник склав в середньому $1114,2 \pm 115,3$ мл і $1096,6 \pm 130,7$ мл відповідно (рис. 7.3, рис. 7.4, табл. 7.1).

Таким чином, нами були виявлені статистично значущі відмінності між динамікою ППК породіль контрольної групи і породіль, яким в стандартний протокол ППК була додана ТКК в дозуванні 25 мг/кг. Так у пацієнок 3 групи об'єм ППК через 24 години після пологів був на $31,4 \pm 2,8\%$ менше в порівнянні з першою групою (рис. 7.1, рис. 7.3, табл. 7.1) ($p=0,0386$).

Загальний обсяг крововтрати у обстежених 4 групи був на $32,5 \pm 4,8\%$ менше відносно об'єму крововтрати, зареєстрованої в контрольній групі ($p=0,0237$) (табл. 7.1).

Таблиця 7.1.

Час від початку ППК	1 група (n=30)		2 група (n=26)		3 група (n=28)		4 група (n=33)	
	Загальний об'єм крововтрати (мл)	Δ крововтрати (мл)	Загальний об'єм крововтрати (мл)	Δ крововтрати (мл)	Загальний об'єм крововтрати (мл)	Δ крововтрати (мл)	Загальний об'єм крововтрати (мл)	Δ крововтрати (мл)
1 год.	724,3±65,6	–	592,5±35,2 ¹	–	538,7±15,4 ^{1,2}	–	530,1±18,9 ^{1,2}	–
6 год.	1219,0±34,2	+494,7±23,4	964,7±24,3 ¹	+372,2±22,8	849,3±22,8 ^{1,2}	+310,6±16,5	834,6±27,6 ^{1,2}	+304,5±17,9
12 год.	1381,4±24,1	+162,4±21,2	1099,5±19,8 ¹	+134,8±17,5	971,8±15,7 ^{1,2}	+122,5±10,2	953,0±15,5 ^{1,2}	+118,4±11,3
24 год.	1625,2±140,7	+243,8±27,8	1305,5±120,2 ¹	+206,0±21,7	1114,2±115,3 ^{1,2}	+142,4±17,3	1096,6±130,7 ^{1,2}	+143,6±14,8

Примітки:

1. ¹ – $p < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою;
2. ² – $p < 0,05$ в порівнянні з другою групою;
3. ППК – післяпологова кровотеча.

При цьому не спостерігалось статистично значущих відмінностей в загальному обсязі крововтрати у пацієток 3 і 4 груп дослідження. При додаванні 10 мг/кг транексамової кислоти через годину після введення 25 мг/кг, загальний обсяг ППК зменшувався всього на $1,6 \pm 0,3\%$ (рис. 7.3, рис. 7.4, табл. 7.1) ($p=0.6523$).

При вимірюванні об'єму крововтрати у обстежених пацієток через 1 годину після початку ППК, спостерігалися наступні відмінності між групами дослідження, а саме: у пацієнтів другої групи об'єм крововтрати становив $592,5 \pm 35,2$ мл, що було на $18,2 \pm 0,8\%$ менше в порівнянні з подібним показником в першій групі обстежених ($724,3 \pm 65,6$ мл) ($p=0.0342$). Тобто використання ТКК в дозі 10 мг/кг надавало статистично різницю на об'єм крововтрати, в порівнянні з протоколом, де ТКК не застосовувалася (табл. 7.1).

У пацієток 3-ї групи через годину після розвитку ППК об'єм крововтрати був на $25,6 \pm 3,1\%$ менше, щодо аналогічного показника, який визначався у породіль контрольної групи ($p=0.0017$) і на $9,1 \pm 0,6\%$ – щодо другої групи ($p=0.0379$) (табл. 7.1).

Подібна тенденція спостерігалася і при аналізі обсягу крововтрати через 1 годину після розвитку ППК у пацієток 4-ї групи, який був на $26,8 \pm 1,4\%$ менше в порівнянні з крововтратою у породіль контрольної групи, і на $10,5 \pm 1,7\%$ менше відносно аналогічного показника, зафіксованого в другій групі ($p=0.0412$) (табл. 7.1).

Через 6 годин після початку ППК, спостерігалися наступні статистично відмінності між групами дослідження: у пацієток другої групи об'єм крововтрати становив в середньому $964,7 \pm 24,3$ мл, що було на $20,9 \pm 0,6\%$ менше в порівнянні з даним показником, зареєстрованим у породіль першої групи ($1219,0 \pm 34,2$ мл) ($p=0.0391$) і в середньому на $12,0 \pm 0,9\%$ більше в порівнянні з обстеженими пацієтками групи 3 ($849,3 \pm 22,8$ мл) ($p=0.0302$) (табл. 7.1).

Об'єм крововтрати через 6 годин після початку ППК в третій групі породіль був менше відповідних значень, отриманих у пацієток контрольної групи, в середньому на $30,3 \pm 1,7\%$ ($p=0.0125$) (табл. 7.1).

Ще більша різниця, в цьому відношенні, спостерігалася при порівнянні об'єму втраченої крові між пацієтками четвертої та першої груп. Так в процентному співвідношенні, через 6 годин після розвитку ППК, вона становила $31,5 \pm 2,4\%$ ($p=0.0113$) (табл. 7.1). А щодо відповідного показника, зафіксованого в другій групі, ця різниця була $13,5 \pm 1,9\%$ ($p=0.0218$) (табл. 7.1).

Слід також зазначити, що через 12 годин після початку ППК також були відзначені відмінності в об'ємі крововтрати. У 2-й групі пацієток об'єм крововтрати через 12 годин після розвитку ППК становив в середньому $1099,5 \pm 19,8$ мл, що на $20,4 \pm 1,7\%$ було менше відповідних показників в контрольній групі ($p=0.0213$) (табл. 7.1).

Третя група обстежених, через 12 годин після розвитку ППК, також демонструвала переваги використання ТКК – кількість крововтрати у цих пацієток була на $29,7 \pm 3,1\%$ менше відносно контрольної групи ($p=0.0106$) (табл. 7.1). При цьому збільшення дози ТКК також мало переваги в плані зменшення кровотечі. Так відносно другої групи обстежених, де ТКК використовувалася в менших дозах, об'єм крововтрати у породіль 3-ї групи був менше в середньому на $11,6 \pm 0,9\%$ ($p=0.0342$) (табл. 7.1).

Однак варто відзначити, що, хоча в 4-й групі обстежених об'єм крововтрати до дванадцятого часу після розвитку ППК був на $31,01 \pm 2,8\%$ менше відносно аналогічних значень у пацієток контрольної групи ($p=0.0011$), але подальше збільшення дози ТКК не приносило статистично значущого ефекту. Так через 12 годин після розвитку ППК, різниця між пацієтками 3-й і 4-ї груп в об'ємі крововтрати складала лише $1,9 \pm 0,04\%$, що не мало статистично достовірної різниці ($p=0.8613$) (табл. 7.1).

Подібні результати спостерігалися і через 24 години після початку ППК. У групі пацієток з використанням ТКК в дозі 10 мг/кг, загальний об'єм крововтрати становив в середньому $1305,5 \pm 120,2$ мл, що було на $19,7 \pm 1,6\%$

менше в порівнянні з подібними значеннями, які фіксувалися у породіль першої групи ($1625,2 \pm 140,7$ мл) ($p=0.0116$) і на $14,7 \pm 0,8\%$ більше в порівнянні з обстеженими пацієнтками, яким в стандартний протокол інтенсивної терапії ППК була додана ТКК в дозуванні 25 мг/кг ($1114,2 \pm 115,3$ мл) ($p=0.0236$) (табл. 7.1).

При цьому, до кінця першої доби після розвитку ППК, в 3-й і 4-й групах обстежених породіль, кількість крововтрати була відповідно на $31,4 \pm 2,9\%$ і $32,5 \pm 3,1\%$ менше, в порівнянні з подібними показниками, які були зафіксовані у пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 7.1). До того ж використання ТКК в дозі 10 мг/кг (2-а група) поступалася щодо зменшення об'єму крововтрати, в порівнянні з пацієнтками, які отримували більш високі дози ТКК. Так обсяг крововтрати у обстежених 3-й і 4-ї груп був відповідно на $14,7 \pm 1,5\%$ і на $16,0 \pm 1,2\%$ менше відносно породіль 2-ї групи ($p < 0,05$) (табл. 7.1).

Однак, виходячи з даних представлених в табл. 7.1, між 3-й і 4-й обстеженими групами не спостерігалось статистично значущих відмінностей в об'ємах крововтрати через $1, 6, 12$ і 24 години від початку ППК ($p > 0,05$).

З наведених вище даних можна зробити висновок, що додавання транексамової кислоти в стандартний протокол терапії ППК надає значний ефект на зниження об'єму крововтрати. При цьому, додавання ТКК в дозуванні 10 мг/кг надавало менший ефект в порівнянні з ТКК в дозуванні 25 мг/кг або 25 мг/кг + 10 мг/кг.

Таким чином, використання ТКК в дозуванні 25 мг/кг або 25 мг/кг + 10 мг/кг в стандартному протоколі інтенсивної терапії ППК, є дієвим методом зменшення крововтрати. Однак збільшення дозування ТКК вище 25 мг/кг, не приводило до статистично значимого зменшення об'єму крововтрати.

7.2 Порівняльна характеристика частоти виникнення ускладнень у пацієнток з післяпологовими кровотечами, пов'язаних з використанням різних доз транексамової кислоти

Завданням цього підрозділу було визначити частоту виникнення ускладнень при використанні пацієнткам з ППК транексамової кислоти в різних дозах, в плані стандартного протоколу інтенсивної терапії.

Як видно з даних представлених в табл. 7.2, між пацієнтками не було статистично значущих відмінностей у виникненні таких симптомів, як нудота і блювота. Так в групі 1 частота виникнення синдрому нудоти становила 6,67%, що було на 4,04% менше в порівнянні з 3 групою (10,71%) і на 8,48% менше в порівнянні з 4 групою (15,15%).

Таблиця 7.2.

Порівняльна характеристика частоти виникнення ускладнень при використанні різних доз ТКК в плані стандартного протоколу інтенсивної терапії.

Ускладнення	1 група (n=30)	2 група (n=26)	3 група (n=28)	4 група (n=33)
Нудота	2 (6,67%)	2 (7,69%)	3 (10,71%)	5 (15,15%) ^{1,2}
Блювота	2 (6,67%)	1 (3,85%) ¹	2 (7,14%)	4 (12,12%) ^{1,2}
Головний біль	1 (3,33%)	2 (7,69%) ¹	3 (10,71%) ¹	3 (9,09%) ¹
Тимчасова судомна активність	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (18,18%) ^{1,2,3}
Артралгія та міалгія	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,57%) ^{1,2}	5 (15,15%) ^{1,2,3}
Діарея	1 (3,33%)	2 (7,69%)	1 (3,57%)	2(6,06%)
ТГВНК	0 (0%)	1 (3,85%) ¹	1 (3,57%) ¹	1 (3,03%) ¹

Примітки:

1. ¹ – $p < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою;

2. ² – $p < 0,05$ в порівнянні з другою групою;
3. ³ – $p < 0,05$ в порівнянні з третьою групою;
4. ТГВНК – тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок.

Нудота виникла у 6,67% пацієток контрольної групи, що було статистично порівнянно з проявом даного синдрому в другій (7,69% випадків) і третій групі (10,71% випадків) ($p > 0,05$) (табл. 7.2). У той же час, при використанні ТКК у великих дозах блювання фіксувалося в статистично більшому відсотку випадків (15,15% випадків), щодо пацієток контрольної та другої груп ($p < 0,05$) (табл. 7.2).

Блювання виникло лише у однієї пацієтки (3,85% випадків) 2 групи, в той час як в 4 групі даний симптом виникав на 8,35% частіше відносно другої групи пацієток ($p = 0.0432$) і в відсотковому співвідношенні був порівнянний з його появою у всіх інших групах ($p > 0,05$) (табл. 7.2).

Головний біль був відзначений лише в одному випадку серед пацієток контрольної групи (3,33% випадків), що було достовірно менше, відносно його проявів у всіх інших групах ($p > 0,05$) (табл. 7.2).

Статистично значимі відмінності ($p > 0,05$) були виявлені за частотою виникнення тимчасової судомної активності на тлі призначення ТКК (табл. 7.2). Ні в однієї пацієтки перших трьох груп не було відзначено виникнення даного ускладнення. У той час як у пацієток 4 групи (з режимом дозування ТКК 25 мг/кг + 10 мг/кг) судоми виникали у 6 пацієток (18,18% випадків) ($p = 0,00131$) (табл. 7.2).

Подібні результати спостерігалися і в частоті виникнення артралгії та міалгії. Не було зареєстровано жодного випадку виникнення даних симптомів у контрольній і другій групах пацієток ($p > 0,05$) (табл. 7.2).

Тоді, як поява цього симптому була зареєстрована в 3,57% випадках у пацієток третьої групи і в 15,15% випадках у пацієток з режимом дозування ТКК 25 мг/кг + 10 мг/кг (4 група), що в свою чергу було на 11,58% більше, відносно аналогічного показника, який фіксувався в третій групі обстежених ($p = 0,00237$) (табл. 7.2).

При цьому не було виявлено статистично значущих відмінностей в частоті виникнення діареї та тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у всіх досліджуваних групах ($p > 0,05$) (табл. 7.2).

З наведених вище даних можна зробити висновок, що додавання транексамової кислоти в стандартний протокол терапії ППК хоча і надає значний ефект на зниження об'єму крововтрати, але також супроводжується виникненням небажаних побічних ефектів, таких як тимчасова судомна активність, нудота, головний біль, артралгії та міалгії.

При цьому, додавання ТКК в дозуванні 25 мг/кг супроводжувалося меншою частотою виникнення ускладнень в порівнянні з використанням ТКК в дозуванні 25 мг/кг + 10 мг/кг.

Таким чином, виходячи з даних проведеного дослідження, оптимальним дозуванням ТКК, в співвідношенні кровоспинний ефект/частота побічних ефектів, можна вважати дозу 25 мг/кг.

Висновки до розділу 7.

Виходячи з аналізу проведених досліджень даного розділу, можна зробити наступні висновки:

– додавання транексамової кислоти в стандартний протокол терапії ППК надає значний ефект на зниження об'єму крововтрати. При цьому, додавання ТКК в дозуванні 10 мг/кг надавало менший ефект в порівнянні з ТКК в дозуванні 25 мг/кг;

– додавання транексамової кислоти в стандартний протокол терапії ППК надає значний ефект на зниження об'єму крововтрати, але супроводжується виникненням небажаних побічних дозозалежних ефектів, таких як тимчасова судомна активність, нудота, головний біль, артралгії та міалгії;

– додавання ТКК в дозуванні 20 мг/кг супроводжувалося меншою частотою виникнення ускладнень в порівнянні з використанням ТКК в дозуванні 25 мг/кг + 10 мг/кг;

– оптимальним дозуванням ТКК, в співвідношенні кровоспинний ефект/частота побічних ефектів, можна вважати дозу 25 мг/кг.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Мітюров Д.С., Кошова І.М, Лоскутов О.А. Проведення кесаревого розтину у пацієнтки з патологією системи згортання крові // Медицина невідкладних станів.– 2019.– №4 (99).– С. 140-144.

(Здобувачем була визначена мета дослідження, проведений збір клінічного матеріалу, виконана статистична обробка отриманих результатів, самостійно написани розділи «Результати та обговорення», «Висновки»).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поширеність післяпологових кровотеч у світі (з крововтратою понад 500 мл) становить приблизно 6% від усіх вагітностей, а важких післяпологових кровотеч (з крововтратою понад 1000 мл) реєструється до 1,96% [4], що за даними наукової літератури визначає приблизно 10% всіх летальних випадків [5] і є третьою за значимістю безпосередньою причиною материнської смертності. За останні 20 років частота масивних акушерських кровотеч в Україні залишається високою і займає друге місце після екстрагенітальної патології [10,11]. При цьому, консервативні методи інтенсивної терапії при масивних післяпологових кровотечах, грають основну роль в успішному лікуванні породіль з даним ускладненням. Однак, тактичні та стратегічні питання інтенсивної терапії післяпологових кровотеч ще далекі від остаточного вирішення, а вивчення окремих ланок терапії, які можуть істотно вплинути на результат при масивних акушерських крововтратах, є на сьогоднішній день актуальним завданням.

Для висвітлення цієї тематики, нами було обстежено 117 породіль з середнім віком $32,5 \pm 6,4$ років, у яких пологи ускладнилися крововтратою. Середній гестаційний термін породіль склав $39,5 \pm 1,5$ тижнів.

Домінуючими причинами розвитку післяпологової кровотечі (ППК) були: атонія матки (52,14%), маткова інверсія (15,38%) та емболія амніотичною рідиною (10,26%). Рідше ППК спостерігалася внаслідок розриву матки (5,98%), відшарування плаценти (5,98%), передлежання плаценти (5,98%) та затримки плаценти (4,27%). Обсяг крововтрати у породіль, які увійшли до обстеження становив в середньому від $9,2 \pm 1,4\%$ до $28,2 \pm 2,3\%$ ОЦК.

В ході аналізу сучасної наукової літератури, нами було визначено, що існуючі прогностичні критерії для оцінки наслідків крововтрати не повною мірою відображають стан гомеостазу організму що може негативно вплинути на прийняття клінічних рішень [23]. Саме тому вкрай важливим є

використання тих параметрів, які дадуть точну оцінку тяжкості стану породіль з крововтратою і допоможуть якомога швидше оцінити тяжкість крововтрати на етапі прийняття клінічних рішень.

За даними наших досліджень при розвітку ППК у породіль ($9,2 \pm 1,4\%$ ОЦК) ми спостерігали недостовірне зниження АТср. ($p=0,8235$), УО ($p=0,62034$) та СІ ($p=0,9721$). При цьому значення пульсового тиску мали статистично достовірні відмінності від вихідних величин і знижувалися на $15,7 \pm 2,3\%$ ($p=0,000137$). Дана статистична недостовірність може пояснюватися включенням компенсаторних гемодинамічних механізмів, коли у відповідь на втрату ОЦК, підтримання тиску відбувалося за рахунок збільшення судинного опору і компенсаторної тахікардії (у спостережуваних пацієнток ЧСС в цей період дослідження становила в середньому $104,7 \pm 10,3$ уд./хв.), що і дозволяло на тлі проведеної інфузійної терапії підтримувати адекватний ХОК і СІ. Статистически достоверное отклонение АТср., УО та СІ спостерігалось при кровотечі, яка супроводжувалася втратою $1050,1 \pm 123,2$ мл крові.

Дані, отримані в ході проведеного дослідження, продемонстрували, що при відсутності статистично значущих відмінностей в таких показниках системної гемодинаміки, як УО, ХОК, СІ і АТср, породіллі з ППК і з ПТ <40 мм рт ст. мали більший відсоток масивних гемотрансфузій (відношення шансів: $1,17$ ($1,29-3,38$); $p < 0,001$). До того ж, проведений у нашій роботі не скоригований логарифмічний аналіз показав, що пульсовий тиск <40 мм рт ст. асоціювався з більш тривалим перебуванням породіль у ВІТ (відношення ризиків: $1,62$ (95% довірчий інтервал: $1,14-2,32$); $p=0,05$).

Таким чином наші дослідження показали, що пульсовий тиск має перевагу перед іншими методами визначення ступеня крововтрати завдяки швидкості його обчислення і чутливості даного показника при втраті ОЦК, що в екстрених ситуаціях дозволяє приймати клінічні рішення швидше, в порівнянні з використанням інших методів.

Аналіз наукової літератури показав, що поряд з уточненням таких гемодинамічних параметрів, як ЧСС, АТ, СВ и УО, в процесі оцінки кровотечі, протокольнo проводиться визначення різноманітних лабораторних параметрів і серед них необхідно вибрати ті, які могли б використовуватися як прогностичні маркери і значення яких є більш чіткими критеріями для проведення масивної гемотрансфузії. Як показали багаточисельні дослідження, ранній вимір лактату може допомогти попередити неприємні наслідки, особливо у пацієнтів в стані шоку або з поліорганною недостатністю [84,85,86]. В той же час, деякі автори, у своїх дослідженнях вказують, що незважаючи на те, що лактат може підвищити ефективність існуючих систем оцінки в прогнозуванні летальності, він не має очевидного клінічного та прогностичного значення [24,87].

Для виявлення найбільш значущих показників, які найбільш точно відображають тяжкість стану пацієток в обстежуваній групі при розвитку ППК, ми провели одновимірний логістичний регресійний аналіз досліджуваних параметрів. Одновимірний логістичний регресійний аналіз дав відношення шансів 0,95 (95% СІ, 0,96-0,98) для фібриногену і 1,7 (95% СІ, 1,1-3,14) для лактату. У той же час порогове значення для шокового індексу 1,2 мало чутливість і специфічність 0,64 і 0,35 відповідно. До того ж, при розвітку післяпологової крововтрати, ROC для лактату була значно вище, ніж у шокового індексу, а різниця ППК між цими показниками склала -0.134 (95% СІ, 0.275 до -0.012) ($p = 0,047$). У той же час статистично значущої різниці ППК між ШІ і фібриногеном не було виявлено. Різниця ППК між цими показниками склала -0.217 (95% СІ, -0.470 до 0.045) ($p = 0,088$).

Таким чином, наше дослідження показало, що рівні фібриногену та лактату були пов'язані з потребою в МТ і що лактат є більш кращим прогностичним маркером при клінічному прийнятті рішення щодо проведення МТ, в порівнянні з загальноприйнятим в цьому відношенні ШІ у пацієток з післяпологовою крововтратою. А тривалість перебування пацієток у ВІТ була значно вищою при рівні лактату вище 4 ммоль/л, а саме $7,9 \pm 0,6$ днів, що

було на $259,09 \pm 3,8\%$ більше в порівнянні з пацієнтками з рівнем лактату нижче 4 ммоль/л ($2,2 \pm 0,3$ днів) ($p=0,001215$).

В даний час в науковій літературі ведеться дискусія про мінімально допустимі рівні гемоглобіну та гематокриту, при яких забезпечується оптимальна доставка кисню на тлі масивної крововтрати.

В ході дослідження нами була виявлена пряма кореляційна залежність високого ступеня між CI , ΔS і рівнем гемоглобіну ($r=0,9451$, $p=0,00000107$ та $r=0,9615$; $p=0,000011$ відповідно). А в результаті проведеного кореляційного аналізу між показниками ІЗПО і рівнем гемоглобіну, був виявлений сильний позитивний статистично достовірний взаємозв'язок між даними показниками ($r=0,9364$; $p=0,000023$), який говорив про те, що у досліджуваних груп пацієток на тлі низьких значень гемоглобіну в межах $45,1-60,2 \text{ г/л}$, відзначалася вазоконстрикція системи мікроциркуляції на тлі відновленого ОЦК.

Проведені нами дослідження також ж показали, що:

- при рівні Ht в межах $20,0 - 25,9\%$, та $Hb=45,1 - 60,2 \text{ г/л}$, $AT_{сер.}$ підтримувався в межах $63,97 \pm 4,7$ та $68,2 \pm 3,9 \text{ мм рт ст.}$ відповідно, однак, показники CI і ΔS вказували на гіпофункцію системної гемодинаміки;

- при рівні Ht в межах $20,0 - 25,9\%$, та $Hb=45,1 - 60,2 \text{ г/л}$, на фоні адекватного рівня ЦВТ, у породіль на фоні крововтрати, зазначалося компенсаторне підвищення рівня постнавантаження для підтримки кровообігу, що на тлі зниження CI та ΔS могло бути причиною декомпенсації серцевої діяльності;

- при значеннях Ht в межах $20,0 - 28,9\%$, та Hb в межах $45,1 - 68,9 \text{ г/л}$ і однакових показниках $FiO_2 = 100\%$, відхилення показників IDO_2 було у 2 - 3 рази відносно нормального стану газотранспортної функції організму і тільки у пацієнтів з рівнем $Ht=29,0 - 30,0\%$, та $Hb=70,1 - 79,9 \text{ г/л}$, значення IDO_2 були наближені до фізіологічної норми;

- при рівнях $Ht=20,0 - 22,9\%$, та $Hb=45,1-50,4 \text{ г/л}$ показники ICO_2 були удвічі менше відносно загальноприйнятих фізіологічних норм, а у пацієток з

рівнем $H_t = 29,0 - 30,0\%$, та $H_b = 70,1 - 79,9$ г/л, значення даного показника були у межах норми;

– при рівнях H_t в межах $20,0 - 25,9\%$, та $H_b = 45,1 - 60,2$ г/л, показники $KTEO_2$ були у 1,5 - 2 рази більше у порівнянні з загальноприйнятими фізіологічними нормами даного показника, а у пацієнтів з рівнем $H_t = 29,0 - 30,0\%$, та $H_b = 70,1 - 79,9$ г/л, значення даного показника були у межах норми.

Для розрахунку мінімально припустимого значення H_b у роботі ми використовували лінійну регресію з розрахунком коефіцієнтів методом найменших квадратів. Перевірка на нормальність залежної та незалежних змінних виконувалася за методом Шапіро-Уїлка.

При розрахунку залежності $z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4$, методом найменших квадратів були отримані такі коефіцієнти змінних: $a_0 = 25.4850$; $a_1 = 0.0001$; $a_2 = 13.0202$; $a_3 = -0.0222$; $a_4 = 0.0557$; $a_5 = -0.0327$; $a_6 = -0.6172$. А рівняння набуло вигляду:

$$H_b = 25.485 + 1e-04 * I_{ЗПО} + 13.0202 * CI - 0.0222 * \Delta S + 0.0557 * IDO_2 - 0.0327 * ICO_2 - 0.6172 * KTEO_2$$

При цьому коефіцієнт Adjusted R-squared становив 0.9567. Близькість його до одиниці показала, що дана математична модель достовірно описує залежність між параметрами.

Надалі, для визначення мінімально припустимих значень H_b ми розв'язали рівняння лінійної регресії з урахуванням коефіцієнтів та мінімальних величин залежних змінних: $CI = 3,5$; $I_{ЗПО} = 2200$; $\Delta S = 26$; $IDO_2 = 560$; $ICO_2 = 120$; $KTEO_2 = 25$.

Таким чином рівняння зі змінними (5.1) набуло такого вигляду:

$$H_b = 25.485 + 1e-04 * 2200 + 13.0202 * 3.5 - 0.0222 * 26 + 0.0557 * 560 - 0.0327 * 120 - 0.6172 * 25$$

Таким чином, ми отримали значення H_b , які дорівнювали 82.5365, що можна вважати мінімально допустимою величиною H_b у породіль в умовах післяпологової крововтрати, при яких функціональний стан серця, доставка та

споживання кисню, знаходяться на мінімально-припустимій межі фізіологічної норми.

Незважаючи на поліпшення допологової і пологової допомоги, післяпологове гостре пошкодження нирок (ПП-ГПН), пов'язане з масивними акушерськими кровотечами і гемотрансфузіями, в даний час, залишається серйозною проблемою [26]. Було підраховано, що частота ГПН, пов'язана з акушерськими причинами, становить <1 на 20 000 вагітностей [115].

У поразці нирок та розвитку ПП-ГПН відіграє роль маса факторів, але слід зазначити, що багато в чому це пов'язано з гемодилуцією та низькими значеннями гематокриту та гемоглобіну. При цьому нині відсутні достовірні дані про порогові значення гематокриту у пацієток, яким проводилася инфузійна терапія на тлі ППК. Аналіз літературних джерел показав, що на сьогоднішній день, взаємозв'язок між частотою розвитку ПП-ГПН та низькими показниками гемоглобіну та гематокриту до кінця не визначені та суперечливі.

У ході проведеного дослідження нами було визначено, що найчастішими причинами виникнення ПП-ГПН були такі патологічні стани і нозології: HELLP-синдром (75% випадків), преєклампсія (70,8% випадків), післяпологова кровотеча (58,3% випадків) і гестаційна гіпертензія (45,8% випадків). При цьому, найбільш часто клінічна маніфестація ГПН протікала з розвитком олігурії/анурії (45,8%), гіпертензії більше 140/90 мм рт. ст. (37,5%) і еклампсії (29,2%).

В результаті проведеного кореляційного аналізу між основними вихідними значеннями гематокриту і швидкістю клубочкової фільтрації у породіль з масивною акушерською кровотечею, нами була виявлена позитивна кореляційна залежність між досліджуваними величинами. Тобто функціональний стан нирок (а саме швидкість клубочкової фільтрації) залежав від рівня гематокриту і при зменшенні його значень ШКФ значно знижувалася. Отримана залежність була статистично достовірною, про що говорили значення $p=0,0000132$ і відповідала позитивній сильній кореляції, на

що вказували значення $r=0,9449$ и $r^2=0,8928$, а значення гематокриту в межах $19,57\pm 2,18\%$ і нижче, було фактором ризику розвитку післяпологової ниркової дисфункції ($p=0,01083$).

Одною з важливих ланок інтенсивної терапії ППК є введення антифібринолітичних препаратів і зокрема – транексамової кислоти.

І хоча, в даний час, використання ТКК при масивній післяпологовій кровотечі широко поширене, оптимальне дозування цього препарату та його вплив на клінічні наслідки пацієток з ППК, все ще обговорюються [129].

Дози та методи введення ТКК при різних операціях, що супроводжуються крововтратою, сильно відрізняються в дослідженнях різних авторів та варіює в діапазоні від 1 мг/кг до більш ніж 100 мг/кг [133,134,135]. А в роботах, присвячених клінічним результатам пацієток з кесаревим розтином використовувалися дози від 1 г болюсно до 10 мг/кг внутрішньовенно [133,136].

Отже, ефективність використання ТКК залежно від дозування препарату та пов'язані з цим ускладнення все ще широко обговорюється в науковій літературі і дозування цього препарату у пацієток з ППК залишається наразі відкритим питанням.

У нашій роботі, нами були виявлені статистично значущі відмінності між динамікою ППК породіль контрольної групи і породіль, яким в стандартний протокол ППК була додана ТКК в дозуванні 25 мг/кг ($p < 0,05$). При цьому, було визначено, що при додаванні 10 мг/кг транексамової кислоти через годину після введення 25 мг/кг, загальний обсяг ППК зменшувався всього на $1,6\pm 0,3\%$ ($p=0.6523$). Таким чином, використання ТКК в дозуванні 25 мг/кг або 25 мг/кг + 10 мг/кг в стандартному протоколі інтенсивної терапії ППК, є дієвим методом зменшення крововтрати, однак збільшення дозування ТКК вище 25 мг/кг, не приводило до статистично значимого зменшення об'єму крововтрати.

Було тако ж визначено, що при використанні ТКК у дозах 25 мг/кг з подальшим введенням 10 мг/кг, прояв блювання фіксувався в статистично

більшому відсотку випадків (15,15% випадків), щодо пацієток, у яких використовувалася менша дози ТКК ($p < 0,05$).

Статистично значимі відмінності ($p > 0,05$) були також виявлені за частотою виникнення тимчасова судомної активності на тлі призначення ТКК. Ні в одній пацієтці в групах використання ТКК у дозах 10 мг/кг та 25 мг/кг, не було відзначено виникнення даного ускладнення. У той час як у пацієток з режимом дозування ТКК 25 мг/кг + 10 мг/кг, судоми виникали у 18,18% випадків ($p = 0,00131$).

Подібні результати спостерігалися і в частоті виникнення артралгії та міалгії. Так, нами не було зареєстровано жодного випадку виникнення даних симптомів у контрольній і у породіль з режимом дозування ТКК 10 мг/кг ($p > 0,05$). Тоді, як поява цього симптому була зареєстрована в 3,57% випадках у пацієток з використанням ТКК у дозі 25 мг/кг і в 15,15% випадках у пацієток з режимом дозування ТКК 25 мг/кг + 10 мг/кг, що в свою чергу було на 11,58% більше, відносно аналогічного показника, який фіксувався в групі з ТКК-25 мг/кг ($p = 0,00237$).

З наведених вище даних можна зробити висновок, що додавання транексамової кислоти в стандартний протокол терапії ППК хоча і надає значний ефект на зниження об'єму крововтрати, але також супроводжується виникненням небажаних побічних ефектів, таких як тимчасова судомна активність, нудота, головний біль, артралгії та міалгії. При цьому, додавання ТКК в дозуванні 25 мг/кг супроводжувалося меншою частотою виникнення ускладнень в порівнянні з використанням ТКК в дозуванні 25 мг/кг + 10 мг/кг.

Таким чином, у результаті проведених досліджень, вперше в Україні були виявлені та описані об'єктивні параметри (пульсовий тиск та рівень сироваткового лактату) для прогнозування тяжкості масивної післяпологової кровотечі, які можуть використовуватися як адекватні критерії у прогнозуванні стану пацієнтів та проведенні масивних гемотрансфузій. Було виявлено та описано кореляційну залежність між рівнем гематокриту та ймовірністю розвитку післяпологової ниркової дисфункції, визначено

значення даного показника, які є фактором ризику розвитку післяпологової ниркової дисфункції.

Вперше в Україні було описано функціональний стан системної гемодинаміки та кисневий обмін при розвитку масивних післяпологових кровотеч. Виявлено достовірні кореляційні взаємозв'язки між цими параметрами та рівнем гемоглобіну. За допомогою лінійної регресії з розрахунком коефіцієнтів методом найменших квадратів був виявлений мінімально допустимий рівень гемоглобіну у породіль з масивними післяпологовими кровотечами, при якому відсутні ознаки гемічної гіпоксії і підтримується адекватне взаємовідношення між системами і системними системами.

Вперше проведено оцінку ефективності використання та дозування різних схем інгібіторів фібринолізу (транексамової кислоти), як компонента стандартного протоколу інтенсивної терапії післяпологових кровотеч.

Проведене дослідження дозволило удосконалити методику інтенсивної терапії, при розвитку масивної післяпологової крововтрати, що дозволило знизити рівень ускладнень у даної когорти пацієнтів з 10,3% до 5,8%.

Результати дослідження впроваджено у роботу відділень анестезіології та інтенсивної терапії, у відділення реанімації та інтенсивної терапії закладів охорони здоров'я міста Києва та міста Львова.

Теоретичні положення дисертаційної роботи запроваджено у навчальному процесі кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування результатів клінічної науково-дослідницької роботи та практичні рекомендації, щодо вирішення важливої сучасної науково - анестезіологічної проблеми, а саме – підвищення ефективності інтенсивної терапії та зменшення відсотку ускладнень, які виникають при розвитку масивних післяпологових кровотеч, за рахунок оптимізації інтенсивної терапії, що до лікування основних патофізіологічних порушень при масивних крововтратах у породіль.

1. Основними проблемами інтенсивної терапії післяпологових кровотеч на теперішній час є: раннє виявлення життєзагрозливих порушень гомеостазу у породіль, відсутність єдиної думки на мінімально-допустимі рівні гемоглобіну, як критерію початку гемотрансфузій, відсутність критеріїв оцінки розвитку гострої ниркової недостатності, пов'язаної з рівнем кровоплину та гемодилуції, ефективність використання інгібіторів фібринолізу залежно від їхнього дозування та пов'язаних з цим ускладнень.

2. Пульсовий тиск доцільно використовувати для визначення гіповолемічного статусу як ранній маркер оцінки важкості крововтрати у породіль, який за діагностичною цінністю перевершує такі гемодинамічні показники, як УО, ХОК, СІ, АТср. Статистично достовірні зміни пульсового тиску спостерігалися при крововтраті, яка становила, або перевищувала $9,2 \pm 1,4\%$ ОЦК, а його значення < 40 мм рт ст. асоціювалися з більшим об'ємом гемотрансфузій та більш тривалим перебуванням породіль у ВІТ.

3. Рівень лактату вище 4 ммоль/л, є прогностично несприятливою ознакою при розвитку післяпологової крововтрати, щодо подальшої тяжкості стану пацієнток і пов'язаний зі збільшенням часу перебування у ВІТ і клініці, та є більш кращим прогностичним маркером при клінічному прийнятті рішення щодо проведення масивної гемотрансфузії, в порівнянні з загальноприйнятим в цьому відношенні шоківим індексом.

4. Значення гемоглобіну, що дорівнюють 82.5365 г/л, є мінімально припустимим значенням у породіль в умовах післяпологової крововтрати, при яких функціональний стан серця, доставка та споживання кисню, знаходяться на мінімально-припустимій межі фізіологічної норми.

5. Найчастішими причинами виникнення гострої ниркової недостатності у породіль були такі патологічні стани і нозології: HELLP-синдром (75% випадків), преєклампсія (70,8% випадків), післяпологова кровотеча (58,3% випадків) і гестаційна гіпертензія (45,8% випадків), а значення гематокриту в межах $19,57 \pm 2,18\%$ і нижче, є фактором ризику розвитку післяпологової ниркової дисфункції.

6. Статистично значимими побічними ефектами при використанні великих доз транексамової кислоти (25 мг/кг з подальшим введенням 10 мг/кг на протязі години) в схемі інтенсивної терапії післяпологових кровотеч є нудота (15,15% випадків), блювання (12,12% випадків), тимчасова судомна активність (18,18% випадків), артралгія та міалгія (15,15% випадків). Оптимальна доза транексамової кислоти, в співвідношенні кровоспинний ефект/частота побічних ефектів, дорівнює 25 мг/кг.

7. Впровадження в клінічну практику розроблених в ході дослідницької роботи підходів до інтенсивної терапії при розвитку масивної післяпологової крововтрати дозволило знизити рівень ускладнень у даної когорти пацієнток з 10,3% до 5,8%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Згідно з проведеними дослідженнями, для зниження ускладнень, пов'язаних з розвитком масивних післяпологових кровотеч, у схемі інтенсивної терапії рекомендовано використовувати такі положення:

1. У породіль, з масивною післяпологовою кровотечею, слід оцінити пульсовий тиск, який надає статистично достовірну інформацію про ступінь втрати ОЦК при виникненні ППК.

Статистично достовірні зміни пульсового тиску спостерігаються при крововтраті, яка становить, або перевищує $9,2 \pm 1,4\%$ ОЦК.

При відсутності статистично значущих відмінностей в таких показниках системної гемодинаміки, як УО, ХОК, СІ і АТср, породіллі з ППК і з ПТ <40 мм рт ст. мають більший відсоток масивних гемотрансфузій.

Пульсовий тиск <40 мм рт ст., який реєструвався у породіль з ППК, асоціюється з більш тривалим їх перебуванням у ВІТ.

2. При розвитку ППК слід оцінювати рівень лактату в динаміці. Рівень лактату вище 4 ммоль/л, є прогностично несприятливою ознакою при ППК щодо подальшої тяжкості стану пацієток і пов'язаний зі збільшенням часу перебування у ВІТ і клініці

3. Значення гемоглобіну, що дорівнюють 82.5 г/л, є мінімально допустимою величиною у породіль в умовах післяпологової крововтрати, при яких функціональний стан серця, доставка та споживання кисню, знаходяться на мінімально-припустимій межі фізіологічної норми. Нижче за цей рівень рекомендовано проводити гемотрансфузії.

4. Рівень гематокриту у породіль з масивною крововтратою доцільно підтримувати в межах не нижче $19,57 \pm 2,18\%$, т.к. нижчі значення цього показника асоціюються з розвитком післяпологової ниркової дисфункції.

5. Оптимальним дозуванням ТКК, в співвідношенні кровоспинний ефект/частота побічних ефектів, слід вважати дозу 25 мг/кг.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Perspective of the comparative effectiveness of non-pharmacologic managements on postpartum hemorrhage using a network meta-analysis / K.J. Lee, K. Hong, H. Hwang, H. Choi, S. Sohn. *Obstet Gynecol Sci.* 2020. Vol.63(5). P. 605-614.
2. Trikha A., Singh P.M. Management of major obstetric haemorrhage. *Indian J Anaesth.* 2018. Vol.62(9). P. 698-703.
3. Evensen A., Anderson J.M. Patricia Fontaine Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017. Vol.95(7). P. 442-449.
4. Collis R., Guasch E. Managing major obstetric haemorrhage: Pharmacotherapy and transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017. Vol.31(1). P. 107-124.
5. Saving lives, improving mothers' care. Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-2012 / M. Knight, S. Kenyon, P. Brocklehurst, et al.; National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; Oxford, 2014. 116 p.
6. Uterotonic drugs to prevent postpartum haemorrhage: a network meta-analysis / I. Gallos, H. Williams, M. Price, K. Pickering, A. Merriel, A. Tobias, D. Lissauer, H. Gee. *Heals Technology assessment.* 2019. Vol.23(Issue 9). P. 250-258.
7. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage / I. Al-Zirqi, S. Vangen, L. Forsen, B. Stray-Pedersen. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2008. Vol.115(10). P. 1265-1272.
8. Давіденко К. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України: актуальні та дискусійні питання. *Український медичний часопис.* 2019. №5(1) (133) – IX/X. С. 23-27.
9. Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2005 року № 782 та від 31 грудня 2004 року № 676. Клінічний протокол «Акушерські кровотечі» [Електронний ресурс]: Наказ № 205 Міністерства охорони здоров'я України від 24.03.2014 р. Режим доступу:

<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0205282-14#Text> (дата звернення: 12.09.2022). Назва з екрану.

10. Голяновський О.В. Леуш С.С., Романенко Т.Г. Кровотечі в практиці акушера-гінеколога. Навчальний посібник / К.: ТОВ «Поліпрінт», 2013. 240 с.

11. Бойко В.І, Бабар Т.В. Акушерські кровотечі. Навчальний посібник Сум. держ. ун-т.: СДУ, 2017. 17 с.

12. Надання медичної допомоги роділлям, породіллям та новонародженим [Електронний ресурс]: Центр Медичної статистики. - 15.03.2021. Режим доступу: <https://zoiacms.zp.ua/2021/03/15/nadannia-medychnoi-dopomohy-rodilliam-porodilliam-ta-novonarodzhenym/> (дата звернення: 09.09.2022). Назва з екрану.

13. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study / L.T. Nyfløt, I. Sandven, B. Stray-Pedersen, S. Pettersen, I. Al-Zirqi. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017. Vol.17(1):17. P. 2-9.

14. Effect of Maternal Body Mass Index on Postpartum Hemorrhage / A.J. Butwick, A. Abreo, B.T. Bateman, H.C. Lee, Y.Y. El-Sayed. *Anesthesiology*. 2018. Vol.128 (4). P. 774 - 783.

15. McMurtry Baird S., Martin S., Betsy Babb Kennedy M. Goals for Collaborative Management of Obstetric Hemorrhage. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021. Vol.48(1). P. 151-171.

16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Green-top guideline No. 52. Mavrides E., Allard S., Chandraharan E., Collins P., Green L., Hunt B. *BJOG*. 2017. №124. P. 106-149.

17. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. H. Shakur, D. Beaumont, S. Pavord, A. Gayet-Ageron, K. Ker, H.A. Mousa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. №2. CD012964.

18. Exposure–Response Relationship of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery A Model-based Meta-analysis / P.J. Zufferey, J. Lanoiselée, B. Graouch, B. Vieille, X. Delavenne. *Anesthesiology*. 2021. Vol.134(2). P. 165-178.

19. Butwick A.J. Goodnough L.T. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. 2015. *Curr Opin Anesthesiol.* Vol.28(3). – P. 275-284.
20. Cantle P.M., Cotton B.A. Prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care Clin.* 2017. Vol.33(1). P. 71-84.
21. Guasch E., Gilsanz F. Massive obstetric hemorrhage: Current approach to management. *Med Intensiva.* 2016. Vol.40 (№5). P. 298-310.
22. Narrow pulse pressure is independently associated with massive transfusion and emergent surgery in hemodynamically stable trauma patients / B. Bankhead-Kendall, P. Teixeira, S. Roward, S. Ali. *Am J Surg.* 2020. Vol. 220(5). P. 1319-1322.
23. Blood lactate concentration and shock index associated with massive transfusion in emergency department patients with primary postpartum haemorrhage / C.H. Sohn, Y.J. Kim, D.W. Seo, [et al.]. *Br. J. Anaesth.* 2018. Vol.121(2). P. 378-383.
24. Comparison of Noninvasive pH and Blood Lactate as Predictors of Mortality in a Swine Hemorrhagic Shock with Restricted Volume Resuscitation Model / B. Soller, F. Zou, M. Dale Prince, [et al.]. *Shock.* 2015. Vol.44 (Suppl 1). P. 90 - 95.
25. A comparison of initial lactate and initial base deficit as predictors of mortality after severe blunt trauma / S.C. Gale, J.F. Kocik, R. Creath, [et al.]. *J. Surg. Res.* 2016. Vol.205(2). P. 446 - 455.
26. Brady H.R., Clarkson M.R., Lieberthal W. Postpartum acute kidney injury: Experience of a tertiary care center. *Indian J Nephrol.* 2017. Vol.27. P. 181-184.
27. Postpartum acute kidney injury: a review of 99 cases / M. Eswarappa, P. R. Madhyastha, S. Puri, V. Varma, A. Bhandari. *Ren Fail.* 2016. Vol.38(6). P. 889-893.
28. Huang C., Chen S. Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: a retrospective study in a single center. *BMC Nephrol.* 2017. Vol.18(1). P.146.

29. Complement activation and blockade in massive post-partum haemorrhage, thrombotic microangiopathy and acute kidney injury: a case report / G. Guzzo, S. Kissling, G. Pantaleo, M. Pascual. *BMC Nephrol.* 2021. Vol.22(1). P. 252.

30. How useful are hemoglobin concentration and its variations to predict significant hemorrhage in the early phase of trauma? A multicentric cohort study / S. Figueiredo, C. Taconet, A. Harrois, S. Hamada, T. Gauss, M. Raux, J. Duranteau. Traumabase Group. *Ann Intensive Care.* 2018. Vol.8(1). P.76.

31. Knottenbelt J.D. Low initial hemoglobin levels in trauma patients: an important indicator of ongoing hemorrhage. *J Trauma.* 1991. Vol.31. P. 1396-1399.

32. Hematocrit, systolic blood pressure and heart rate are not accurate predictors for surgery to control hemorrhage in injured patients / R.C. Opreanu, R. Arrangoiz, P. Stevens, C.A. Morrison, B.D. Mosher, J.P. Kepros. *Am Surg.* 2010. Vol.76. P. 296-301.

33. Lack of utility of repeat monitoring of hemoglobin and hematocrit following blunt solid organ injury in children / S.N. Acker, B. Petrun, D.A. Partrick, G.E. Roosevelt, D.D. Bensard. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015. Vol.79. P. 991-994.

34. WHO recommendations: Uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage [Электронный ресурс] / World Health Organization. Geneva. 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535987/> (дата звернення: 10.09.2022). Назва з екрану.

35. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022 / M. Fernanda Escobar, A.H. Nassar, G. Theron, E.R. Barnea, W. Nicholson. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022. Vol.157 Suppl 1(Suppl 1). P. 3-50.

36. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) / L. Sentilhes, C. Vayssière, C. Deneux-Tharaux, A.G. Aya, F. Bayoumeu, M.P. Bonnet, R. Djoudi, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016. Vol.198. P.12-21.

37. Watkins E.J., Stem K. Postpartum hemorrhage. *JAAPA*. 2020. Vol.33(4). P. 29-33.
38. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. B.T. Bateman, M.F. Berman, L.E. Riley, L.R. Leffert. *Anesth Analg*. 2010. Vol.110. P. 1368-1373.
39. Callaghan W.M., Creanga A.A., Kuklina E.V. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol*. 2012. Vol.120. P. 1029-1036.
40. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. J.D. Dahlke, H. Mendez-Figueroa, L. Maggio, A.K. Hauspurg, J.D. Sperling, S.P. Chauhan, D.J. Rouse. *Am J Obstet Gynecol*. 2015. Vol.213(1):76. P. 1-76.
41. The WOMAN trial: clinical and contextual factors surrounding the deaths of 483 women following post-partum haemorrhage in developing countries / R. Picetti, L. Miller, H. Shakur-Still, T. Pepple, D. Beaumont, E. Balogun. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020. Vol.20. P. 409.
42. Vital signs: pregnancy- related deaths, United States, 2011-2015, and strategies for prevention, 13 states, 2013-2017. E.E. Petersen, N.L. Davis, D. Goodman, S. Cox, N. Mayes, [et al.]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019. Vol.68(18). P. 423-429.
43. Bienstock J.L., Eke A.C., Hueppchen N.A. Postpartum Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2021. Vol.384(17). P.1635-1645.
44. Kodla C.S. A study of prevalence, causes, risk factors and outcome of severe obstetrics haemorrhage. *J Sci Innovative Res*. 2015. Vol.4(2). P. 83-87.
45. Study of management of postpartum hemorrhage and its complications / Y. Thawal, D.S. Kolate, M.M. Patvekar, S. Jindal. *J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019. Vol.8(5). P. 1790-1794.
46. Smith C.M., Borders A.E., King T.L. Quantitative Blood Loss in Obstetric Hemorrhage: ACOG COMMITTEE OPINION SUMMARY. *Obstet Gynecol*. 2019. Vol.134(6). P. 1368-1369.

47. Management of obstetric postpartum hemorrhage: a national service evaluation of current practice in the UK / B.H. Al Wattar, J.A. Tamblyn, W. Parry-Smith, M. Prior, H. Van Der Nelson. *Risk Manag Healthc Policy*. 2017. Vol.10. P. 1-6.

48. Leduc D., Senikas V., Lalonde A.B. No. 235-Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018. Vol.40(12). e841-e855.

49. Andrikopoulou M., D'Alton M.E. Postpartum hemorrhage: early identification challenges. *Semin Perinatol*. 2019. Vol.43(1). P. 11-17.

50. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. ATLS Subcommittee, American College of Surgeons' Committee on Trauma, International ATLS working group. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013. Vol.74(5). P. 1363-1366.

51. Heart rate: is it truly a vital sign? K.J. Brasel, C. Guse, L.M. Gentilello, R. Nirula. *The Journal of trauma*. 2007. Vol. 62. P. 812- 817.

52. Victorino G.P., Battistella F.D., Wisner D.H. Does tachycardia correlate with hypotension after trauma? *Journal of the American College of Surgeons*. 2003. Vol.196. P. 679-684.

53. Testing the validity of the ATLS classification of hypovolaemic shock. H.R. Guly, O. Bouamra, R. Little, P. Dark, T. Coats, P. Driscoll, F.E. Lecky. *Resuscitation*. 2010. Vol.81(9). P. 1142-1147.

54. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. R.C. Pacagnella, J.P. Souza, J. Durocher, P. Perel, J. Blum, B. Winikoff, A.M. Gülmezoglu. *Plos one*. 2013. Vol. 8(3). e57594.

55. Shock index and delta-shock index are superior to existing maternal early warning criteria to identify postpartum hemorrhage and need for intervention / J.R. Kohn, G.A. Dildy, C.S. Eppes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019. Vol. 32(8). P. 1238-1244.

56. Borovac-Pinheiro A., Cecatti J.G., de Carvalho Pacagnella R. Ability of shock index and heart rate to predict the percentage of body blood volume lost after

vaginal delivery as an indicator of severity: results from a prospective cohort study. *J Glob Health*. 2019. Vol.9(2). P. 020432.

57. Maguire P.J., Power K.A., Turner M.J. The maternal early warning criteria: a proposal from the National Partnership for Maternal Safety. *Obstet Gynecol*. 2015. Vol.125(2). P. 493-494.

58. Patient blood management (PBM) in pregnancy and childbirth: literature review and expert opinion / D. Surbek, Y. Vial, T. Girard, C. Breymann, G.A. Bencaiova, [et al.] . *Arch Gynecol Obstet*. 2020. Vol.301(2). P. 627-664.

59. Michard F., Teboul J.L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002. Vol.121. P. 2000- 2008.

60. Martel M.J. No. 115-Hemorrhagic Shock. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018. Vol. 40(12). e874-e882.

61. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. F. Michard, S. Boussat, D. Chemla, N. Anguel, A. Mercat, [et al.]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. Vol.162. P. 134-138.

62. Evaluating cardiac physiology through echocardiography in bottlenose dolphins: using stroke volume and cardiac output to estimate systolic left ventricular function during rest and following exercise / S. Miedler, A. Fahlman, M. Valls Torres, T. Álvaro Álvarez, D. Garcia-Parraga. *J Exp Biol*. 2015. Vol.218 (Pt 22). P. 3604-3610.

63. Aliyali M., Sharifpour A., Tavakoli A. Effect of Fluid Balance on Alveolar-Arterial Oxygen Gradient in Mechanically Ventilated Patients. *Tanaffos*. 2011. Vol.10(2). P. 20-24.

64. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. M. Feissel, F. Michard, I. Mangin, O. Ruyer, J.P. Faller, J.L. Teboul. *Chest*. 2001. Vol.119. P. 867-873.

65. Teixeira-Neto F.J., Valverde A. Clinical Application of the Fluid Challenge Approach in Goal-Directed Fluid Therapy: What Can We Learn From Human Studies? *Front Vet Sci*. 2021. Vol.8. P. 701377.

66. Cyclic variation in amplitude of central venous pressure curve is a useful tool to reveal fluid responsiveness in post-cardiac surgery patients / G.A. Westphal, E. Silva, M. Caldeira Filho, A.R.R. Gonçalves, L.F. Poli de Figueiredo. *Shock*. 2006. Vol.26. P. 140-145.

67. Variations of pulse pressure and central venous pressure may predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients during lung recruitment manoeuvre: an ancillary study / O. Desebbe, W. Mondor, L. Gergele, D. Raphael. *BMC Anesthesiol*. 2022. Vol.22(1). P. 269.

68. Jozwiak M., Monnet X., Teboul J.L. Prediction of fluid responsiveness in ventilated patients. *Ann Transl Med*. 2018. Vol.6(18). P. 352.

69. Pinsky M.R. Recent advances in the clinical application of heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care*. 2002. Vol.8. P. 26-31.

70. Pulse Pressure Respiratory Variation as an Early Marker of Cardiac Output Fall in Experimental Hemorrhagic Shock / G. Westphal, A.d.P.G. Garrido, D.P.De Almeida, M. Rocha e Silva, L.F. Poli-de Figueiredo. *Artificial Organs*. 2007. Vol.31 (4). P. 284-289.

71. Pulse Pressure as an Early Warning of Hemorrhage in Trauma Patients / E.M. Priestley, K. Inaba, S. Byerly, S. Biswas. *J Am Coll Surg*. 2019 Vol.229(2). P. 184-191.

72. Early lactate clearance for predicting active bleeding in critically ill patients with acute upper gastrointestinal bleeding: a retrospective study/ T. Wada, A. Hagiwara, T. Uemura, N. Yahagi, A. Kimura. *Intern Emerg Med*. 2016. Vol.11. P. 737-743.

73. Lucas A., Williams A.T., Cabrales P. Prediction of Recovery From Severe Hemorrhagic Shock Using Logistic Regression. *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2019. Vol.7. P. 1900509.

74. Predicting the occurrence of hypotension in stable patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: point-of-care lactate testing / B.S. Ko, W.Y. Kim, S.M. Ryoo, S. Ahn, C.H. Sohn, [et al]. *Crit Care Med*. 2015. Vol.43. P. 2409-2415.

75. Prognostic use of lactate to predict inpatient mortality in acute gastrointestinal hemorrhage / A. Shah, M. Chisolm-Straker, A. Alexander, M. Rattu, S. Dikdan, A.F. Manini. *Am J Emerg Med.* 2014. Vol.32. P. 752-755.

76. Capillary lactate concentration on admission of normotensive trauma patients: a prospective study / P. Bouzat, C. Schilte, M. Vinclair, P. Manhes, J. Brun, [et al]. *J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016. Vol.24. P. 82.

77. Lactate Level Predicts Mortality in Patients with Upper Gastrointestinal Bleeding / M. Gulen, S. Satar, A. Tas, A. Avci, H. Nazik, B. Toptas Firat. *Gastroenterol Res Pract.* 2019. Vol.2019. P. 5048078.

78. Lactate is a better predictor than systolic blood pressure for determining blood requirement and mortality: could prehospital measures improve trauma triage? / M.J. Vandromme, R.L. Griffin, J.A. Weinberg, L.W. Rue 3rd, J.D. Kerby. *J Am Coll Surg.* 2010. Vol.210(5). P. 861-867.

79. Do lactate levels in the emergency department predict outcome in adult trauma patients? A systematic review / J. Baxter, K.R. Cranfield, G. Clark, T. Harris, B. Bloom, A.J. Gray. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016. Vol.81(3). P. 555-566.

80. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality in normotensive elderly blunt trauma patients / D.W. Callaway, N.I. Shapiro, M.W. Donnino, C. Baker, C.L. Rosen. *J Trauma.* 2009. Vol.66. P. 1040-1044.

81. Machine Learning Consensus Clustering Approach for Patients with Lactic Acidosis in Intensive Care Units / P. Pattharanitima, C. Thongprayoon, T. Petnak, N. Srivali, G. Gembillo, [et al]. *J Pers Med.* 2021. Vol.11(11). P. 1132.

82. Lactate and fibrinogen as good predictors of massive transfusion in postpartum hemorrhage / A. Okada, Y. Okada, M. Inoue, H. Narumiya, O. Nakamoto. *Acute Med Surg.* 2019. Vol.7(1). e453.

83. Lactate predicts massive transfusion in hemodynamically normal patients / M. Brooke, L. Yeung, E. Miraflor, A. Garcia, G.P. Victorino. *J. Surg. Res.* 2016. Vol. 204(1). P. 139-144.

84. Lactate indices as predictors of in-hospital mortality or 90-day survival after admission to an intensive care unit in unselected critically ill patients / Y.

Hayashi, H. Endoh, N. Kamimura, T. Tamakawa, M. Nitta. *PLoS One*. 2020. Vol.15(3). e0229135.

85. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis / J. Pan, M. Peng, C. Liao, X. Hu, A. Wang, X. Li. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol.98(8). e14453.

86. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial / G. Hernández, G.A. Ospina-Tascón, L.P. Damiani, E. Estenssoro, A. Dubin, J. Hurtado. *JAMA*. 2019. Vol.321(7). P. 654-664.

87. Arterial lactate does not predict outcome better than existing risk scores in upper gastrointestinal bleeding // L.A. Stokbro, O.B. Schaffalitzky de Muckadell, S.B. Laursen. *Scand. J. Gastroenterol*. 2018. Vol.53(5). P. 586-591.

88. Blood Transfusion Practices in Obstetrics: Our Experience / S. Chawla, M.H.K. Bal, B.S. Vardhan, C.T. Jose, I. Sahoo. *J Obstet Gynaecol India*. 2018. Vol.68(3). P. 204-207.

89. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. М: Медицина, 1988. 288 с.

90. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? / R.H. Habib, A. Zacharias, T.A. Schwann, C.J. Riordan, S.J. Durham. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003. Vol.125(6). P. 1438-1450.

91. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome / R.H. Habib, A. Zacharias, T.A. Schwann, C.J. Riordan, M. Engoren, S.J. Durham. *Crit Care Med*. 2005. Vol.33. P. 1749-1756.

92. The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome—a randomized controlled study / C. von

Heymann, M. Sander, A. Foer, A. Heinemann, B. Spiess, J. Braun. *Crit Care*. 2006. Vol.10. R58.

93. Implications and management of anemia in cardiac surgery: current state of knowledge / G. Loor, C.G. Koch, J.F. Sabik 3rd, L. Li, E.H. Blackstone. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012. Vol.144(3). P. 538-546.

94. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity / J.L. Carson, A. Duff, R.M. Poses, J.A. Berlin, R.K. Spence, R. Trout. *Lancet*. 1996. Vol.348. P. 1055-1060.

95. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion / J.L. Carson, H. Noveck, J.A. Berlin, S.A. Gould. *Transfusion*. 2002. Vol.42(7). P. 812-818.

96. Effect of liberal blood transfusion on clinical outcomes and cost in spine surgery patients. / T.E. Purvis, C.R. Goodwin, R. De la Garza-Ramos, A.K. Ahmed, V. Lafage, B.J. Neuman, P.G. Passias. *Spine J*. 2017. Vol.17(9). P. 1255-1263.

97. Peri-operative blood management of Jehovah's Witnesses undergoing cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer / I. Palaia, G. Caruso, V. Di Donato, G. Perniola, G. Ferrazza. *Blood Transfus*. 2022. Vol.20(2). P. 112-119.

98. Sustained postoperative anaemia is associated with an impaired outcome after coronary artery bypass graft surgery: insights from the IMAGINE trial / B.D. Westenbrink, L. Kleijn, R.A. de Boer, J.G. Tijssen, W.J. Warnica. *Heart*. 2011. Vol.97. P. 1590-1596.

99. Low hematocrit levels: a risk factor for long-term outcomes in patients requiring prolonged mechanical ventilation after cardiovascular surgery. A retrospective study / A. Tsukinaga, S. Takaki, T. Mihara, K. Okamura. *J Investig Med*. 2020. Vol.68(2). P. 392-396.

100. Postoperative anemia and exercise tolerance after cardiac operations in patients without transfusion: what hemoglobin level is acceptable? / M. Ranucci, M.T. La Rovere, S. Castelvechio, R. Maestri, L. Menicanti, A. Frigiola. *Ann Thorac Surg*. 2011. Vol.92. P. 25-31.

101. Use of hemoglobin raffimer for postoperative life-threatening anemia in a Jehovah's Witness / M.J. Lanzinger, L.E. Niklason, M. Shannon, S.E. Hill. *Can J Anaesth.* 2005. Vol.52(4). P. 369-373.

102. Posluszny Jr J.A., Napolitano L.M. How do we treat life-threatening anemia in a Jehovah's Witness patient? *Transfusion.* 2014. Vol.54(12). P. 3026-3034.

103. Molecular mechanisms of programmed cell death in methamphetamine-induced neuronal damage / D. Guo, X. Huang, T. Xiong, X. Wang, J. Zhang. *Front Pharmacol.* 2022. Vol.13. P. 980340.

104. Loor G., Schumacker P.T. Role of hypoxia-inducible factor in cell survival during myocardial ischemia-reperfusion. *Cell Death Differ.* 2008. Vol.15. P. 686-690.

105. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review) / Z. Zhang, L. Yao, J. Yang, Z. Wang, G. Du. *Mol Med Rep.* 2018. Vol.18(4). P. 3547-3554.

106. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. J.R. Prowle, I. Kolic, J. Purdell-Lewis, R. Taylor, R.M. Pearse. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014. Vol.9. P. 1015-1023.

107. A systematic review and meta-analysis of acute kidney injury in the intensive care units of developed and developing countries / F.A.F. Melo, E. Macedo, A.C. Fonseca Bezerra, W.A.L. Melo, R.L. Mehta. *PLoS One.* 2020. Vol.15(1). e0226325.

108. US Trends in Hospitalizations for Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury in People With Versus Without Diabetes / J. Lee Harding, Y. Li, N. Ríos Burrows, K. McKeever Bullard, M.E. Pavkov. *Am J Kidney Dis.* 2020. Vol.75(6). P. 897-907.

109. The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: a prospective multicentre study / N. Srisawat, W. Kulvichit, N. Mahamitra, C. Hurst, K. Praditpornsilpa, N. Lumlertgul. *Nephrol Dial Transplant.* 2020. Vol. 35. P. 1729-1738.

110. Gammill H.S., Jeyabalan A. Acute renal failure in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005. Vol. 33. S372–S384.
111. Acute Kidney Injury in Pregnancies Complicated With Preeclampsia or HELLP Syndrome / J. Szczepanski, A. Griffin, S. Novotny, K. Wallace. *Front Med (Lausanne)*. 2020. Vol.7. P. 22.
112. Investigation of a rise in obstetric acute renal failure in the United States, 1999–2011 / A. Mehrabadi, M. Dahhou, K.S. Joseph, M.S. Kramer. *Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 127. P. 899-906.
113. Characteristics and outcomes of AKI treated with dialysis during pregnancy and the postpartum period / A. Hildebrand, K. Liu, S. Shariff, J. Ray, J. Sontrop, W. Clark. *J Am Soc Nephrol.* 2015. Vol. 26. P. 3085-3091.
114. Epidemiology of acute kidney injury and the role of urinary TIMP-2 and IGFBP7: a prospective cohort study in critically ill obstetric patients / A. Tyagi, A. Luthra, M. Kumar, S. Das. *Int J Obst Anesthesia.* 2018. Vol. 36. P. 77-84.
115. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice / C. Lockwood et al. Philadelphia, MO: Elsevier, 2018. 1338 p.
116. Ouzounian J.G., Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin.* 2012. Vol.30. P. 317-329.
117. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU / M. Jonard, A.S. Ducloy-Bouthors, E. Boyle, M. Aucourt, G. Gasan, M. Jourdain. *Ann Intensive Care.* 2014. Vol.4. P. 36.
118. Changes in maternal heart dimensions and plasma atrial natriuretic peptide levels in the early puerperium of normal and pre-eclamptic pregnancies / A.M. Pouta, J.P. Räsänen, K.E. Airaksinen, O. J. Vuolteenaho, T.J. Laatikainen. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996. Vol.103. P. 988-992.
119. Shu H., Nie F. Clinical characteristics and prognosis of postpartum acute kidney injury. *J Int Med Res.* 2021. Vol.49(2). P. 1-9.
120. Postpartum acute renal failure: a multicenter study of risk factors in patients admitted to ICU / M. Jonard, A.-S. Ducloy-Bouthors, E. Boyle, M. Aucourt, G. Gasan, M. Jourdain. *Ann Intensive Care.* 2014. Vol.4. P. 36.

121. Association of gender and lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass with acute kidney injury and operative mortality in patients undergoing cardiac surgery / R.H. Mehta, S. Castelvechio, A. Ballotta, A. Frigiola, E. Bossone, M. Ranucci. *Ann Thorac Surg*. 2013. Vol.96(1). P. 133-140.

122. Oxygen and renal hemodynamics in the conscious rat / B. Flemming, E. Seeliger, T. Wronski, K. Steer, N. Arenz, P.B. Persson. *J Am Soc Nephrol*. 2000. Vol.11. P. 18-24.

123. National Partnership for Maternal Safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage / E.K. Main, D. Goffman, B.M. Scavone, L.K. Low, D. Bingham. *Obstet Gynecol*. 2015. Vol.126. P. 155-162.

124. Queensland Clinical Guideline: Postpartum haemorrhage [Электронный ресурс] / R. Kimble et al. Brisbane, 2018. Режим доступа: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0015/140136/g-pph.pdf (дата обращения: 02.08.2022). Назва з екрану.

125. Effect of tranexamic acid on thrombotic events and seizures in bleeding patients: a systematic review and meta-analysis / S. Murao, H. Nakata, I. Roberts, K. Yamakawa. *Crit Care*. 2021. Vol.25(1). P. 380.

126. Can intravenous injection of tranexamic acid be used in routine practice with active management of the third stage of labor in vaginal delivery? A randomized controlled study / K. Gungorduk, O. Asıcıoğlu, G. Yıldırım, C. Ark, A.İ. Tekirdağ, B. Besimoglu. *Am J Perinatol*. 2013. Vol.30(5). P. 407-413.

127. Does Tranexamic Acid Reduce the Blood Loss in Various Surgeries? An Umbrella Review of State-of-the-Art Meta-Analysis / P. Hong, R. Liu, S. Rai, J. Liu, Y. Ding, J. Li. *Front Pharmacol*. 2022. Vol.13. P. 887386.

128. Safety and efficacy of preoperative tranexamic acid in reducing intraoperative and postoperative blood loss in high-risk women undergoing cesarean delivery: a randomized controlled trial / M.A. Shalaby, A.M. Maged, A. Al-Asmar, M. El Mahy, M. Al-Mohamady, N.M.A. Rund. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022. Vol.22(1). P. 201.

129. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage / N. Novikova, G.J. Hofmeyr, C. Cluver. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. Vol. (6). CD007872.

130. Practice Bulletin No. 183: postpartum hemorrhage / American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2017. Vol.130(4). e168-e186.

131. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016 / S.A. Kozek-Langenecker, A.B. Ahmed, A. Afshari, P. Albaladejo, C. Aldecoa. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017. Vol.34(6). P. 332-395.

132. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage / J.P. Vogel, O.T. Oladapo, T. Dowswell, A.M. Gülmezoglu. *The Lancet (Global Health)*. 2018. Vol.6 (ISSUE 1). e18-e19.

133. Efficacy of intravenous tranexamic acid in reducing blood loss after elective cesarean section: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study / K. Gungorduk, G. Yıldırım, O. Asıcıoğlu, O.C. Gungorduk, S. Sudolmus, C. Ark. *Am J Perinatol.* 2011. Vol. 28. P. 233-240.

134. Efficacy of intravenous tranexamic acid at reducing blood loss during elective caesarean section in Abakaliki: A double blind randomized placebo controlled trial / V.O. Obi, O.U.J. Umeora, I.B.O. Dimejesi, O. Asiegbu, C.C. Mgbafulu, C.C. Ifemelumma, C.N. Obi. *African Journal of Medical and Health Sciences.* 2019. Vol.18(2). P. 10-17.

135. Movafegh A., Eslamian L., Dorabadi A. Effect of intravenous tranexamic acid administration on blood loss during and after cesarean delivery. *Int J Gynaecol obstet.* 2011. Vol.115. P. 224-226.

136. Effectiveness of preoperative tranexamic acid in reducing blood loss during caesarean section at Aminu Kano Teaching Hospital, Kano: a randomized controlled trial / R.O. Oseni, M. Zakari, N. Adamou, U.A. Umar. *Pan Afr Med J.* 2021. Vol.39. P. 34.

137. Effect of High- vs Low-Dose Tranexamic Acid Infusion on Need for Red Blood Cell Transfusion and Adverse Events in Patients Undergoing Cardiac

Surgery: The OPTIMAL Randomized Clinical Trial / J. Shi, C. Zhou, W. Pan, H. Sun, S. Liu, W. Feng. *JAMA*. 2022. Vol.328(4). P. 336-347.

138. Optimal administration strategies of tranexamic acid to minimize blood loss during spinal surgery: results of a Bayesian network meta-analysis / Z. Cao, Q. Li, J. Guo, Y. Li, J. Wu. *Ann Med*. 2022. Vol.54(1). P. 2053-2063.

139. The dose-response relationship of tranexamic acid / D.F. Van Riper, M.D. Strong, K.E. Grunewald, J.L. Parmet. *Anesthesiology*. 1995. Vol.82. P. 383-392.

140. Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: A double-blind randomized case control prospective trial / U. Goswami, S. Sarangi, S. Gupta, S. Babbar. *Saudi J Anaesth*. 2013. Vol.7(4). P. 427-431.

141. Exposure-Response Relationship of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery / P.J. Zufferey, J. Lanoiselée, B. Graouch, B. Vieille, X. Delavenne, E. Ollier. *Anesthesiology*. 2021. Vol.134(2). P. 165-178.

142. Yang H., Zheng S., Shi C. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood lose: a randomized comparative, multicenter trial. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001. Vol.36(10). P. 590-592.

143. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження [Електронний ресурс]: Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації. Режим доступу: / https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text (дата звернення: 11.09.2022). Назва з екрану.

144. Загальна декларація про біоетику та права людини [Електронний ресурс]. Режим доступу: / https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/bioethics_and_hr.shtml (дата звернення: 07.09.2022). Назва з екрану.

145. Конвенція Ради Європи з прав людини та біомедицини [Електронний ресурс]. Режим доступу: /

https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text (дата звернення: 07.09.2022).

Назва з екрану.

146. Струтынский А.В. Эхокардиограмма: анализ и интерпретация. М.: «МЕДпресс – информ», 2009. 208 с.

147. Патологічне і оперативне акушерство: підручник /І.Б.Назарова та ін.; за ред.: П.М. Баскакова; К.: ВСВ «Медицина», 2012. 520 с.

148. Брюсов П.Г. Определение величины кровопотери в неотложной хирургии. *Вестник хирургии*. 1986. № 6. С. 122-127.

149. Акушерські кровотечі [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 березня 2014 №205. Режим доступу: / <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0205282-14#Text> (дата звернення: 01.09.2022). Назва з екрану.

150. Allgöwer M., Burri C. Schockindex ["Shock index"]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1967. Vol.92(43). P. 1947-1950.

151. Chronic kidney disease: assessment and management [Електронний ресурс]: NICE Guideline, No. 203. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574714/> (дата звернення: 01.08.2022). Назва з екрану.

152. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. 1976. *Nephron*. Vol.16. P. 31-41.

153. Chambers D., Huang C., Matthews G. Basic Physiology for Anaesthetists / 1st edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2015. 321 p.

154. Іщенко О.С. Застосування засобів R-Studio для аналізу факторів які впливають на енергоспоживання. *Енергетика: економіка, технології, екологія*. 2019. №4. С. 48-53.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Лоскутов О.А., Мітюров Д.С., Жежер А.А. Прогностична роль гемодинамічних параметрів, які використовуються для оцінки реакції системного кровообігу на втрату ОЦК у породіль // Медицина невідкладних станів.– 2020.– Том 16, № 3.– С. 44-49.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці. Самостійно написаний «Вступ», «Результати та обговорення»).

2. Мітюров Д.С. Виявлення прогностичних маркерів при клінічному прийнятті рішень щодо проведення масивних гемотрансфузій у породіль з крововтратою // Медицина невідкладних станів.– 2021.– Том 17, № 2.– С. 49-54.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження. Провів набір клінічного матеріалу, його аналіз, написав розділи статті та підготував публікацію до друку).

3. Мітюров Д.С., Кошова І.М., Місюра А.Г., Жежер А.О., Лоскутов О.А. Рівень сироваткового лактату крові, як прогностичного маркера ускладнень у породіль з післяопераційною крововтратою // Буковинський медичний вісник.– 2019.– Т.23, №3 (91).– С. 58-63.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці, написав розділи «Матеріал та методи дослідження», «Результати дослідження»).

4. Мітюров Д.С., Кошова І.М., Лоскутов О.А. Проведення кесаревого розтину у пацієнтки з патологією системи згортання крові // Медицина невідкладних станів.– 2019.– №4 (99).– С. 140-144.

(Здобувачем була визначена мета дослідження, проведений збір клінічного матеріалу, виконана статистична обробка отриманих результатів, самостійно написани розділи «Результати та обговорення», «Висновки»).

5. Мітюров Д.С., Лоскутов О.А., Жежер А.А. Стан системного транспорту кисню в залежності від показників гематокриту та гемоглобіну в умовах крововтрати у породіль // Медицина невідкладних станів. – 2022. – Том 18, №2, – С. 66-72.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження. Провів аналіз клінічного матеріалу, написав «Вступ», «Обговорення результатів дослідження» та підготував публікацію до друку).

6. Dziuba D.O., Loskutov O.A., Khavryuchenko O., Mityurev D. Postpartum hemorrhage: minimum allowable hemoglobin level // EUREKA: Health Sciences. – 2022. – №4. – P. 3-17.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці та підготував публікацію до друку).

7. Mityurev D.S. Renal dysfunction in patients with postpartum hemorrhage// Український журнал медицини,біології та спорту.-2022.- №5.-P37-38/

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження, самостійно проводив дослідження по запропонованій методиці та підготував публікацію до друку).

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Опубліковані праці апробаційного характеру:

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичній конференції:

1. Європейський конгрес «Euroanaesthesia 2022» (Мілан, 04 – 06 червня 2022 р., **форма участі** – публікація тез, постерна доповідь);
D. Dziuba, O. Loskutov, D. Mityurev. Postpartum haemorrhage: minimum allowable haemoglobin level // European Journal of Anaesthesiology.– 2022.– Vol.39. e-Supplement 60.– P. 88.

(Здобувач особисто розробив дизайн дослідження і самостійно проводив дослідження по запропонованій методикі, написав «Висновки» та підготував публікацію до друку)

The screenshot shows the Euroanaesthesia 2022 program interface. The top navigation bar includes the event logo, dates (04-06 JUNE), location (MILAN), and the acronym (ESAIC). Below the navigation bar, there is a search bar and a list of sessions. The session '04AP02-01 Postpartum haemorrhage: minimum allowable haemoglobin level' is highlighted, showing its title, presenter (Dmytro Dziuba), and time slot (10:30 - 10:30).

The screenshot shows the abstract for the session '04AP02-01 Postpartum haemorrhage: minimum allowable haemoglobin level' by Dmytro Dziuba (Ukraine). The abstract includes the following text:

D. Dziuba¹, O. Loskutov¹, D. Mityurev¹
¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dept of Anaesthesiology & Intensive Care, Kiev, Ukraine

Background and goal of study: The aim of the study was to specify the minimum allowable haemoglobin level (Hb_{min}), which provides an adequate affinity between systemic oxygen delivery index (IDO_2), systemic oxygen consumption index (IVO_2), tissue oxygen extraction ratio (O_2ER) and the functional state of systemic haemodynamic in terms of massive postpartum haemorrhage.

Materials and methods: The study included 113 mothers in whom childbirth was complicated by blood loss. The average age of the parturient was 32.5 ± 6.4 years, the average weight was 76.5 ± 12.4 kg and the average gestational age was 39.5 ± 1.5 weeks. Mean postpartum blood loss was 1830.5 ± 622.7 ml. All haemorrhages were successfully treated according to the current guidelines.

Results and discussion: The calculation of Hb_{min} in women in blood loss was performed in the programming language R, using the integrated development environment RStudio [1]. For this purpose, we used linear regression with the calculation of coefficients by the least-squares method. The normality of the distribution of residues was checked by the Shapiro-Wilk method.

When calculating the dependence $z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4$, analysis through the least squares method resulted in variable coefficients: $a_0 = 25.4850$; $a_1 = 0.0001$; $a_2 = 13.0202$; $a_3 = -0.0222$; $a_4 = 0.0557$; $a_5 = -0.0327$; $a_6 = -0.6172$. The summary equation is: $Hb = 25.485 + 1e-04 \cdot GPRI + 13.0202 \cdot CI - 0.0222 \cdot \Delta S + 0.0557 \cdot IDO_2 - 0.0327 \cdot IVO_2 - 0.6172 \cdot O_2ER$, where GPRI – index of general peripheral resistance; CI – cardiac index; ΔS – contractility index.

All the while the Adjusted R-squared coefficient was 0.9567. Next, we solved the linear regression equation taking into account the coefficients and minimum values of the dependent variables: $CI = 3.5$; $GPRI = 2200$; $\Delta S = 26$; $IDO_2 = 560$; $IVO_2 = 120$; $O_2ER = 25$. Thus, the equation with variables took the following form:

ДОДАТОК Б**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**