

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У СУРРОГАТНЫХ МАТЕРЕЙ

Н. Трифонова, кандидат медицинских наук,
А. Ищенко, доктор медицинских наук, профессор,
Р. Чилова, доктор медицинских наук, профессор,
З. Жукова, кандидат медицинских наук,
Н. Борисова, кандидат медицинских наук,
А. Гринева,
Г. Проклова
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
E-mail: trifonova.nataly@mail.ru

Оценивается эффективность препарата карбетоцин для профилактики послеродовых кровотечений при самопроизвольных родах в группе высокого риска – у суррогатных матерей.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, послеродовые кровотечения, профилактика, суррогатное материнство.

По данным ВОЗ, ежегодно около 140 тыс. женщин погибают от послеродовых кровотечений (ПРК), которые встречаются в 5–15% всех родов. Послеродовые кровотечения могут привести к тяжелым последствиям – таким как геморрагический шок, различная органная недостаточность, инвалидизация родильниц вплоть до летального исхода [1]. Наиболее частой причиной послеродовых кровотечений по-прежнему остается гипотония матки. Достоверно известно, что профилактика и своевременное лечение ПРК позволяет избежать большинства послеродовых осложнений и спасти жизнь родильниц. В «Декларации тысячелетия» ООН сформулированы основные цели положения усовершенствования медицинской помощи роженицам и родильницам, в которых важное место отведено профилактике и лечению послеродовых кровотечений.

Несмотря на особое внимание разработке превентивных мероприятий и проводимым мерам профилактики, в последние годы отмечен рост частоты ПРК. Так, по данным W. Callaghan и соавт. [2], с 1994 по 2006 г. этот показатель в США вырос на 26%, особенно заметно увеличилась частота гипотонических кровотечений (на 50%). Поэтому в современном акушерстве профилактика ПРК остается актуальной [3].

Большинство авторов связывают рост частоты гипотонических кровотечений с увеличением количества беременностей после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Так, Н.Н. Кобзарь и соавт. [4] отметили увеличение в 2,3 раза гипотонических кровотечений в послеродовом периоде у женщин, беременность у которых наступила после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Вспомогательные репродуктивные технологии активно развиваются, в последние годы возрастают частота ЭКО с использованием донорских ооцитов (ЭКО-ДО), а также количество беременностей по программе «Суррогатное материнство». В результате последних исследований показано, что послеродовый период у женщин, беременность у кото-

рых наступила после ЭКО-ДО, характеризуется высокой частотой гипотонических кровотечений [5, 6]. Программа «Суррогатное материнство» – частный случай ЭКО-ДО. Необходимо отметить, что несовершенство системы подбора суррогатных матерей приводит к тому, что среди них оказываются многорожавшие женщины с серьезными экстрагенитальными заболеваниями, рубцом на матке в анамнезе, что ставит под угрозу благополучное течение беременности, родов и послеродового периода [4, 7].

В последние 50 лет идеальным утеротоническим препаратом считался окситоцин – натуральный гормон задней доли гипофиза. Отсутствие кардинальных изменений в статистике ПРК во всех странах стало основанием для разработки новых утеротонических средств, с более выраженным воздействием на контрактильность матки и минимальными побочными эффектами [8].

В последнее время для предупреждения ПРК применяется агонист окситоцина пролонгированного действия – карбетоцин (1-диамино-1-монокарба-[2-0-метилтирозин]-окситоцин). Это – синтетический структурный аналог натурального окситоцина человека пролонгированного действия [9]. По сравнению с окситоцином молекула карбетоцина лучше защищена от воздействия аминопептидаз и дисульфидаз, что удлиняет период ее полужизни и уменьшает вероятность ферментативной деградации, что, в свою очередь, усиливает функциональные фармакологические свойства препарата.

Подобно окситоцину, карбетоцин избирательно связывается с рецепторами окситоцина в гладкой мускулатуре матки, стимулирует ритмичные сокращения матки и повышает тонус маточной мускулатуры [10, 11]; в послеродовом периоде увеличивает скорость и силу спонтанных маточных сокращений. Карбетоцин эффективен в профилактике ПРК в группе как высокого, так и низкого риска, не уступает окситоцину и синтометрину или превосходя их. В отличие от окситоцина, который для обеспечения пролонгированного эффекта должен применяться в виде длительных капельных инфузий, карбетоцин вводят однократно. Одной дозы карбетоцина в 100 мкг достаточно, чтобы сохранялись адекватные сокращения матки, предупреждающие маточную атонию и обильное кровотечение, что можно сравнить с введением окситоцина, действие которого продолжается несколько часов [12]. После внутримышечного введения карбетоцина его пиковая концентрация в плазме крови отмечается менее чем через 30 мин; биодоступность составляет 80%. Профиль безопасности карбетоцина соответствует таковому окситоцина. Применение карбетоцина значительно реже, чем при использовании препаратов, содержащих эргометрин, сопровождается побочными эффектами; он может быть использован у более широкого круга рожениц, включая рожениц с артериальной гипертензией (АГ) и преэклампсией.

Целью настоящей работы была оценка эффективности препарата карбетоцин для профилактики ПРК при самопроизвольных родах в группе высокого риска – у суррогатных матерей.

С января 2015 г. по июль 2016 г. в Клинике акушерства и гинекологии УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с целью профилактики ПРК при самопроизвольных родах у пациенток высокого риска (41 суррогатная мать) применяли карбетоцин. Показанием для этого стало наличие хотя бы одного фактора риска по кровотечению: высокий паритет, перерастяжение матки (крупный плод, многоплодная

беременность, многоводие), внутриматочные инфекции, нарушение родовой деятельности, длительная родостимуляция окситоцином (>6 ч), ПРК в анамнезе. В исследование не были включены пациентки с рубцом на матке, низкой плацентацией, преэклампсией, нарушениями свертывающей системы крови, тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями.

В структуре факторов риска акушерских кровотечений наибольшую долю составил высокий паритет – 63,4%, затем следовали крупный плод (19,5%) и многоводие (14,6%). Данные о частоте длительных родов, родостимуляции и ПРК в анамнезе представлены в табл. 1.

У 78,1% рожениц был выявлен 1 фактор риска, у 14,6% – 2 фактора риска, у 7,3% – 3 фактора.

Карбетоцин вводили сразу после выделения последа в дозе 100 мкг однократно внутримышечно.

Нами были изучены объем кровопотери, частота ПРК (кровопотеря, превышающая 0,5% от массы тела) и проведения ручного обследования послеродовой матки, а также трансфузии компонентов крови. Объем кровопотери рассчитывали гравиметрическим методом. Также была изучена частота побочных реакций, связанных с применением карбетоцина, возникших в течение 1 сут после введения препарата.

Возраст рожениц варьировал от 22 до 35 лет (в среднем – $28,8 \pm 3,3$ года). Все женщины были повторнородящими, так как в соответствии с приказом Минздрава России от 30.08.2012 №107н суррогатной матерью может быть женщина в возрасте

от 20 до 35 лет, имеющая не менее 1 здорового собственного ребенка, получившая медицинское заключение об удовлетворительном состоянии здоровья. В анамнезе у суррогатных матерей было от 1 до 4 родов.

При оценке экстрагенитальных заболеваний у 7,3% женщин были зарегистрированы хронические заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (варикозная болезнь, пролапс митрального клапана), у 4,9% – со стороны эндокринной системы (гипо- или гиперфункция щитовидной железы, нарушение жирового обмена), у 7,3% – со стороны мочевыделительной системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь) и у 2,5% – со стороны дыхательной системы (хронический бронхит). Из гинекологических заболеваний у 1 (2,4%) пациентки была миома матки малых размеров. У 8 (19,5%) женщин в анамнезе было от 1 до 5 искусственных абортов.

Течение данной беременности у 36,6% женщин осложнилось явлениями угрозы ее прерывания, у 4,9% – истмикоцервикальной недостаточностью, у 2,5% – гестационным сахарным диабетом, у 14,6% – анемией, у 7,3% – гестационной АГ и у 12,2% – отеками беременных.

Продолжительность последового периода у пациенток составила $7,2 \pm 3,2$ мин. Сразу после выделения последа всем родильницам вводили препарат карбетоцин (100 мкг однократно внутримышечно). Через 1–2 мин после введения отмечалось сильное сокращение матки.

У большинства родильниц (90,2%) была физиологическая кровопотеря (<0,5% от массы тела); средний объем кровопотери составил $309,7 \pm 40,7$ мл. У 3 (7,3%) пациенток объем кровопотери был >0,5% массы тела, но <1000 мл (в среднем – $700,0 \pm 66,6$ мл). Кровотечение развилось в раннем послеродовом периоде и потребовало проведения наружного массажа матки, введения окситоцина (одномоментно – 5 ЕД внутримышечно, поддерживающая доза – 10 ЕД в 500 мл физиологического раствора внутривенно), энзапроста (2,5 мг внутримышечно в матку); ручного обследования послеродовой матки; 2 родильницам потребовалось наложение клемм по Бакшееву (табл. 2).

Кровопотеря >1000 мл зарегистрирована у 1 (2,4%) пациентки и составила 2000 мл. В анамнезе у данной родильницы было 2 своевременных самопроизвольных родов и 1 искусственный аборт. Сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний, осложняющих течение беременности, не выявлено. Роды произошли при сроке 38–39 нед гестации. Продолжительность родов составила 7 ч 20 мин; проводилось обезболивание путем эпидуральной анестезии. Продолжительность последового периода составила 5 мин. В раннем послеродовом периоде сразу после выделения последа развилось гипотоническое кровотечение. Одновременно с введением утеротонических препаратов были проведены наружный массаж матки, ручное обследование послеродовой матки, наложение клемм по Бакшееву. В связи с продолжающимся кровотечением выполнены нижнесрединная лапаротомия, наложение комбинированных компрессионных швов на матку, перевязка маточных артерий; проводилась инфузионная терапия, вводили свежзамороженную плазму, криопреципитат, эритроцитную взвесь. На 5-е сутки после родов в удовлетворительном состоянии пациентка выписана из стационара.

При анализе побочных реакций, связанных с применением карбетоцина, у 4 (9,7%) пациенток выявлено головокружение, у 6 (14,6%) – озноб и у 1 (2,4%) – гемодинамические нарушения. Однако перечисленные реакции можно отнести

Таблица 1
Факторы риска развития ПРК у обследованных суррогатных матерей

Фактор риска	Число пациенток, n (%)
Высокий паритет	26 (63,4)
Крупный плод	8 (19,5)
Многоводие	6 (14,6)
Многоплодная беременность	4 (9,7)
Длительные роды, родовозбуждение, родостимуляция	5 (12,2)
ПРК в анамнезе	3 (7,3)

Таблица 2
Дополнительные методы остановки кровотечения у суррогатных матерей, включенных в исследование

Метод	Число обследованных, n (%)
Введение окситоцина (внутримышечно и внутривенно)	4 (9,7)
Введение простагландинов F2 (внутримышечно в матку)	4 (9,7)
Наружный массаж матки	4 (9,7)
Ручное обследование послеродовой матки	4 (9,7)
Наложение клемм по Бакшееву	3 (7,3)
Наложение компрессионных швов на матку	1 (2,4)
Перевязка маточных артерий	1 (2,4)

к клиническим проявлениям кровотечения, поэтому мы не можем достоверно утверждать, что они были связаны с введением препарата.

Проведенное исследование показало высокую эффективность препарата карбетоцин для профилактики акушерских кровотечений у пациенток высокого риска – суррогатных матерей. Клиническая оценка данного препарата показала, что через 1–2 мин после введения развивалось сильное сокращение матки. Отличительными особенностями карбетоцина являются быстрота и пролонгированность действия препарата после однократного введения. Применение карбетоцина редко сопровождается побочными эффектами; он может быть использован у более широкого круга рожениц, включая рожениц с АГ и преэклампсией.

Литература

1. World Health Organization. World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health. Geneva: WHO; 2012; World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage / Geneva: WHO, 2014.
2. Callaghan W., Kuklina E., Berg C. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010; 202 (4): 353.
3. Баев О.Р. Профилактика кровотечений в последовом и раннем послеродовом периоде. Активная или выжидательная тактика? // *Акушерство и гинекология.* – 2011; 6: 27–30.
4. Кобзарь Н.Н., Ербулатова С.Т., Дзущева Л.Б. и др. Особенности течения беременности и родов после ЭКО по данным г. Алматы за период 2009–2011 гг. // *Репродуктивная медицина.* – 2011; 3–4: 63–5.
5. Elenis E., Svanberg A., Lampic C. et al. Adverse obstetric outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: a retrospective cohort case study in Sweden // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2015; 15: 247. DOI: 10.1186/s12884-015-0687-9
6. Трифонова Н.С., Жукова Э.В., Гринева А.М. и др. Клинические особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин после ЭКО с применением донорских ооцитов // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* – 2017; 1.
7. Трифонова Н.С., Жукова Э.В., Ищенко А.И. и др. Суррогатное материнство. Исторический обзор, особенности течения беременности и родов // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* – 2015; 15 (2): 49–55. DOI: 10.17116/rosakush201515249-55
8. Шакурова Е.Ю., Ившин А.А., Яцухно Л.В. и др. Международный опыт применения пабала (карбетоцин) для профилактики и лечения послеродовых кровотечений // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* – 2016; 16 (4): 44–9.
9. Demetz J., Clouqueur E., D'Haveloose A. et al. Systematic use of carbetocin during cesarean delivery of multiple pregnancies: a before-and-after study // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013; 287 (5): 875–80.
10. Feifel D., Shilling P., Belcher A. The effects of oxytocin and its analog, carbetocin, on genetic deficits in sensorimotor gating // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2012; 22 (5): 374–8.
11. Steckler D., Naidoo V., Gerber D. et al. Ex vivo influence of carbetocin on equine myometrial muscles and comparison with oxytocin // *Theriogenology.* – 2012; 78 (3): 502–9.
12. Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Спиридонова Е.И. и др. Опыт применения карбетоцина для профилактики гипотонических кровотечений // *Акушерство и гинекология.* – 2015; 7: 38–42.

PREVENTION OF POSTPARTUM HEMORRHAGE IN SURROGATE MOTHERS

N. Trifonova, Candidate of Medical Sciences; Professor *A. Ishchenko*, MD; Professor *R. Chilova*, MD; *E. Zhukova*, Candidate of Medical Sciences; *N. Borisova*, Candidate of Medical Sciences; *A. Grineva*; *G. Proklova*
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

The efficiency of carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage was evaluated in surrogate mothers, a high-risk group, during spontaneous labor.

Key words: obstetrics and gynecology, postpartum hemorrhage, prevention, surrogate motherhood.