

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА ПРОТРОМБИНОВОГО КОМПЛЕКСА ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ ПАЦИЕНТОК С COVID-19 НА ФОНЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

Кулигин А.В.¹, Лушников А.В.¹, Фисун А.М.¹, Зеулина Е.Е.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: zeulina@list.ru

Анестезиологическое обеспечение оперативного родоразрешения пациенток с высоким риском массивной акушерской кровопотери представляется актуальной проблемой современной акушерской анестезиологии и реаниматологии. Массивная акушерская кровопотеря является одним из наиболее грозных осложнений беременности, родов и раннего послеродового периода, входящих в триаду ведущих причин материнской смертности, как в мире, так и в Российской Федерации. Применение высоких доз низкомолекулярных гепаринов является одним из факторов высокого риска массивной акушерской кровопотери, вместе с тем эти препараты – обязательный компонент лечения беременных с новой коронавирусной инфекцией, обусловленной вирусом COVID-19. В качестве концепции хирургического обезболивания операций высокого риска массивной акушерской кровопотери в имеющихся клинических рекомендациях и протоколах лечения рекомендуется применение тотальной внутривенной анестезии с миоплегией и искусственной вентиляцией легких. Основной опасностью этого метода обезболивания является высокий риск развития аспирационных осложнений при экстренных оперативных вмешательствах, кроме того, при наличии легочных осложнений у пациенток с новой коронавирусной инфекцией не всегда желателен перевод на искусственную вентиляцию легких. Авторы приводят результаты собственного опыта быстрого восстановления коагуляционного потенциала крови путем применения концентрата протромбинового комплекса при применении различных методов нейроаксиального и сочетанного обезболивания оперативного родоразрешения пациенток с высоким риском массивной акушерской кровопотери, обусловленного действием низкомолекулярных гепаринов.

Ключевые слова: массивная акушерская кровопотеря, анестезиологическое пособие, оперативное родоразрешение, новая коронавирусная инфекция, концентрат протромбинового комплекса.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE IN DELIVERY OF PATIENTS WITH COVID-19 ON THE BACKGROUND OF LOW-MOLECULAR HEPARINS

Kuligin A.V.¹, Lushnikov A.V.1, Fisun A.M.¹, Zeulina E.E.

¹FGBOU VO «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: zeulina@list.ru

Anesthesia support of operative delivery of patients with a high risk of massive obstetric blood loss is an urgent problem of modern obstetric anesthesiology and resuscitation. Massive obstetric blood loss is one of the most formidable complications of pregnancy, childbirth and the early postpartum period, included in the triad of leading causes of maternal mortality, both in the world and in the Russian Federation. The use of high doses of low molecular weight heparins is one of the high risk factors for massive obstetric blood loss, however, these drugs are an essential component of the treatment of pregnant women with a new coronavirus infection caused by the COVID-19 virus. As a concept of surgical anesthesia for operations with a high risk of massive obstetric blood loss, in the available clinical guidelines and treatment protocols, the use of total intravenous anesthesia with myoplegia and mechanical ventilation is recommended. The main danger of this method of anesthesia is the high risk of developing aspiration complications during emergency surgical interventions, in addition, in the presence of pulmonary complications in patients with a new coronavirus infection, it is not always desirable to switch to mechanical ventilation. The authors present the results of their own experience of rapid restoration of blood coagulation potential by using a prothrombin complex concentrate in the application of various methods of neuraxial and combined anesthesia of operative delivery in patients with a high risk of massive obstetric blood loss due to the action of low molecular weight heparins.

Keywords: massive obstetric blood loss, anesthesia, operative delivery, new coronavirus infection, prothrombin complex concentrate.

При лечении новой коронавирусной инфекции у беременных, обусловленной вирусом COVID-19, применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), назначаемых в качестве антикоагулянтной терапии, – одно из основных направлений лечения, что отражено во всех редакциях методических рекомендаций, посвященных лечению указанной патологии [1, 2]. Снижение коагуляционного потенциала крови на фоне НМГ, действующих через блокаду активности II и X факторов системы свертывания крови (ССК), ведет к увеличению риска массивной акушерской кровопотери (МАК) и ограничивает применение нейроаксиальных методов анестезии. Для быстрой инактивации НМГ, согласно инструкциям по применению указанных препаратов, рекомендуется введение протамина сульфата, при этом оговаривается, что он может блокировать до 70–80% анти-Ха активности последних. Вместе с тем источником II и X факторов ССК является концентрат протромбинового комплекса (КПК), содержащий четыре К-зависимых фактора плазменного звена гемостаза (II, VII, IX и X), введение которых способствует быстрому восстановлению коагуляционного потенциала крови [3].

Цель исследования. Представить опыт применения КПК при родоразрешении пациенток с COVID-19 на фоне применения НМГ.

Материал и методы исследования. В статье анализируется опыт применения всех видов анестезиологических пособий, выполненных при консервативных и оперативных родоразрешениях (ОР) у пациенток с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом COVID-19, в условиях применения НМГ, что обуславливает высокий риск МАК: нейроаксиальных (спинальная анестезия (СА), эпидуральная (ЭА), спинально-эпидуральная (СЭА)) [4], общего обезболивания в концепции тотальной внутривенной анестезии (ТТВА) с миоплегией и искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [5, 6], а также различных вариантов трансфузиологической поддержки (заместительной терапии донорскими компонентами крови, КПК, интраоперационной аппаратной аутореинфузии (ИААР)) [7] – в отделениях анестезиологии и реанимации ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова за период с сентября 2021 г. по март 2023 г.

За указанный период времени были родоразрешены 73 женщины, из которых оперативным путем по экстренным показаниям – 48 беременных (66,8%), 25 родоразрешений – через естественные родовые пути (32,2%). Возраст пациенток – от 18 до 40 лет, женщины распределились следующим образом: 18–20 лет – 3 беременные (4,1%), 21–30 лет – 37 (50,7%) женщин, 31–40 лет – 33 (45,2%) пациентки. Летальные исходы, связанные с развитием осложнений новой коронавирусной инфекции, были отмечены у 5 родильниц (6,8%). В 4 случаях причиной смерти послужило развитие системы множественной органной дисфункции (СМОД) (2 пациентки, соответственно, со вторыми преждевременными родами и 1

родоразрешенная путем операции кесарева сечения (КС) при третьих срочных родах), в 1 случае СМОД развилась в результате сепсиса (пациентка со вторыми преждевременными родами), и еще в 1 роды осложнились развитием септического шока (после вторых срочных родов). Причиной еще 1 случая материнской смертности стало осложнение новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом COVID-19, в виде язвенно-некротического энтероколита (после шестых преждевременных родов через естественные родовые пути).

Показанием к выполнению ОР явились: начало родовой деятельности при наличии рубца на матке – 10 беременных (20,8%), преждевременный разрыв околоплодных мембран – 8 женщин (16,7%); гипертензивные расстройства, вызванные беременностью, – 7 пациенток (14,6%), у 3 из 7 отмечалась тяжелая преэклампсия (ПЭ), у 1 – умеренная ПЭ в сочетании с гестационным сахарным диабетом (СД), и 3 случая прогрессирующей артериальной гипертензии (АГ), в том числе один у пациентки с дихориальной диамниотической двойней и антенатальной гибелью одного из плодов), развитие острого дистресса плода – у 3 женщин (6,2%). У 2 беременных показанием к ОР являлись (по 4,2% каждое): прогрессирующая тяжесть новой коронавирусной инфекции при доношенных сроках гестации, патология расположения плаценты (по 1 случаю на краевое предлежание плаценты при беременности путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и центральное предлежание плаценты с врастанием в рубец на матке), неготовность родовых путей к родам при начавшейся родовой деятельности, наличие сопутствующей патологии в виде ВИЧ-инфекции (в сочетании в 1 из случаев с гепатитом С, в другом – со спинальной мышечной атрофией), замершая беременность при сроке гестации более 18 недель, прогрессирующая фетоплацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Указанные показания в виде прогрессирующего маловодия, антифосфолипидного синдрома при беременности путем ЭКО, истмикоцервикальной недостаточности (ИЦН), тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии у пациентки с гестационным СД, миома матки больших размеров и клинически узкий таз явились причинами ОР у 6 пациенток (по 2,1% в каждом случае).

Роды через естественные родовые пути имели место у 25 пациенток, в том числе срочные у 18 (72%), среди которых первые и вторые – у 8 соответственно (по 44,4%), на третьи и восьмые роды пришлось также по 1 случаю (по 5,6%). Преждевременные роды имели место у 7 беременных (28%), в том числе при сроке 30–31 неделя – одни (произошедшие по причине антенатальной гибели плода у пациентки с последующим летальным исходом по причине язвенно-некротического энтероколита как осложнения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом COVID-19), 31–32 неделя – трое, причиной которых стала ИЦН; 33–34 неделя – двое (у обеих беременных вторые, в том числе у указанной выше пациентки,

потребовавшей введения КПК, а также у беременной с прогрессирующим маловодием, течение послеродового периода которой осложнялось инфекцией, вызванной вирусом COVID-19, в виде развития СМОД и септического шока, ставших причиной материнской летальности); 35–36 неделя – двое (у пациенток с сопутствующим ожирением II степени, тяжелое течение инфекции, вызванной вирусом COVID-19, у которых осложнилось развитием СМОД, приведшей к летальному исходу; и наличием выраженной сопутствующей патологии в виде ожирения II степени и АГ II степени, риска 2), 36–37 неделя – одни (первые, из осложнений беременности у этой пациентки имела место только анемия легкой степени). Таким образом, преждевременные роды были во многом обусловлены тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом COVID-19, с развитием в послеродовой период осложнений, ставших причиной смерти 3 из 5 пациенток.

Все указанные выше беременные были разделены на 3 группы: I группа – получившие КПК с целью восстановления коагуляционного потенциала крови при ОР (16 женщин) на пике действия НМГ; II группа – пациентки, которым ОР выполнялось без введения КПК (33 беременные), III группа – родившие через естественные родовые пути (24 пациентки). Так как среди последней категории беременных имелась только 1 пациентка с введением КПК, она отнесена к I группе, хотя показатели кровопотери при ОР у нее оценивались отдельно от этой группы, в сравнении с группой консервативного родоразрешения.

В качестве методов интраоперационного обезболивания у пациенток, входящих в I группу, была выполнена СА девяти пациенткам (56,25%), в том числе у одной – в сочетании с внутривенной седатацией, пяти (31,25%) – СЭА, одной (6,25%) – ТВВА с миоплегией и ИВЛ. Ручное обследование и выскабливание полости матки у беременной с рубцом на матке, родившей через естественные родовые пути, были обезболены путем аналгоседации кетаминном. Объем операции у всех пациенток этой группы ограничился КС.

Во II группе ОР выполнялось 19 пациенткам (57,6%) в условиях СА в том числе, у одной – в сочетании с внутривенной седатацией, семи (21,2%) – СЭА, в том числе одной – в сочетании с внутривенной седатацией. У двух пациенток соответственно (по 6,1%) выполнялось ТВВА с миоплегией и ИВЛ, ЭА и аналгоседация (при выскабливаниях полости матки). Кесарево сечение с расширением объема операции до метропластики было обезболено путем сочетанной анестезии в варианте ЭА + ТВВА с миоплегией и ИВЛ.

В группе пациенток с родоразрешением через естественные родовые пути сопутствующую патологию имели 100% беременных. Преобладали избыточная масса тела – (шесть беременных), ожирение I–III степени (четыре пациентки), АГ II степени (три женщины), а также по одному случаю хронического калькулезного холецистита, пиелонефрита, гастрита, легкого течения бронхиальной астмы, вегетососудистой дистонии по

гипотоническому типу, анемии легкой степени, имевшей место до беременности; дорсопатии шейного отдела позвоночника, миопии легкой степени, СД I типа, хронического панкреатита и миопического астигматизма. Сочетание двух сопутствующих заболеваний имели пять пациенток этой группы, трех – одна. Эпидуральная аналгезия в родах была применена девяти пациенткам (37,5%), остальные обезболены внутримышечным введением промедола.

У всех пациенток выполнялось исследование показателей системы гемостаза, таких как: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень фибриногена и количество тромбоцитов, показатели ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ) – время свертывания (СТ), время образования сгустка (СФТ); угол альфа (α angle); максимальная плотность сгустка (МСФ); максимальный лизис сгустка (ML). Гравиметрически измерялся объем кровопотери при родоразрешении. Указанные показатели определялись непосредственно перед ОР или родами (у пациенток I группы – через 10 минут после введения КПК) и через 24 часа после родоразрешения. Статистические характеристики рассматриваемых показателей определялись путем исследования с применением U-критерия Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. На основании проведенного анализа применения КПК с целью восстановления коагуляционного потенциала крови при родоразрешении пациенток с COVID-19 на фоне применения НМГ выявлены следующие изменения системы гемостаза, которые отражены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза и объем кровопотери при родоразрешении у пациенток с COVID-19

Показатели	Группа I		Группа II		Группа III	
	До родоразрешения	Через 24 часа	До родоразрешения	Через 24 часа	До родоразрешения	Через 24 часа
АЧТВ, с	29,6±5,7	28,1±5,6	27,5±5,2	27,9 ± 5,7	27,4 ± 4,6	26,8 ± 4,5
МНО	1,25±0,28	0,95±0,24	0,88±0,16	1,04 ± 0,18	0,89 ± 0,19	1,53 ± 0,25
Фибриноген, г/л	4,14±0,5	3,47±0,48	4,3±0,35	3,3 ± 0,31	4,3 ± 0,41	3,9 ± 0,4
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	181,1±32,1	174,3±31,6	203,3±35,0	207,8 ± 35,3	235,8 ± 43,3	236,2 ± 43,4
Объем кровопотери, мл	531,3±64,4		511,2±58,0		207,5±41,4	

Как следует из приведенной таблицы 1, не отмечено статистически достоверных различий между показателями коагулограммы до и после родоразрешения пациенток всех трех групп, равно как и объема кровопотери у пациенток, родоразрешенных путем КС.

Обращает на себя внимание лишь достоверное ($p < 0,05$) отличие показателя МНО, исходно бывшего выше у пациенток I группы (на 42,0%) на пике действия НМГ даже после введения КПК, чем во II и III группах, и уменьшавшегося до нормальных значений после применения КПК при ОР, несмотря на продолженную антикоагулянтную терапию НМГ, в сравнении с теми пациентками, у которых КПК не применялся. В группах без введения КПК МНО после родоразрешения увеличивалось (в наибольшей степени у пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути, несмотря на наименьший объем кровопотери). Кроме того, у пациенток I группы в первые сутки несколько (хотя и недостоверно) снижался уровень тромбоцитов (в среднем на 3,8% от исходного), в отличие от пациенток II и III групп, где отмечена некоторая тенденция к увеличению количества тромбоцитов (на 2,2% и 0,2% соответственно).

Показатели РОТЭМ, определявшиеся у пациенток I и II групп, отражены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели РОТЭМ при ОР у пациенток с COVID-19

Показатели	Группа I		Группа II	
	До родоразрешения	Через 24 часа	До родоразрешения	Через 24 часа
СТ, с	69,0±5,8	61,5±6,1	55,5±2,9	58,3±2,9
СФТ, с	87,0±4,2	61,3±6,1	69,5±2,7	71,8±2,6
α angle, °	72,0±5,6	77,8±5,2	76,5±2,5	76,0 ±2,5
МСФ, мм	66,0±5,9	66,8±5,9	70,0±2,7	64,2±2,8
ML, %	8,0±3,4	12,3±4,1	8,5±2,4	26,7±3,9

Указанные выше показатели РОТЭМ приведены для теста EXTEM как наиболее информативного для пациенток с наличием интраоперационной кровопотери. Учитывая минимальный объем кровопотери у пациенток III группы, последним исследование РОТЭМ не выполнялось. Как следует из приведенной таблицы 2, на фоне применения НМГ до ОР отмечены достоверные различия ($p < 0,05$) временных показателей (СТ и СФТ), однако спустя сутки после операций статистически достоверная разница сохранялась только для показателя СФТ. Показатели α angle и МСФ, отражающие соответственно активность плазменных и тромбоцитарных факторов системы гемостаза, не имели статистически достоверных отличий для пациенток I и II групп как перед ОР, так и спустя 24 часа после него. Необходимо указать нюанс, что все указанные выше показатели РОТЭМ не выходили за пределы нормальных значений. Наиболее достоверная статистическая разница отмечалась между показателями ML в исследуемых группах пациенток. При этом, если перед ОР у беременных I и II групп показатель последней практически не различался, то через сутки после выполненных ОР наблюдался достоверный прирост ML как в I, так и во II группах родильниц. Однако, если у

пациенток с применением КПК уровень фибринолиза не превышал допустимых значений (15%), то во II группе на фоне применения НМГ указанный показатель возрастал в 3,1 раза и был на 217,1% выше, чем у пациенток I группы.

Следует также отметить, что дополнительная трансфузионная поддержка потребовалась двум пациенткам каждой из групп: в I группе одной женщине в виде введения 1000 мг транексамовой кислоты во время КС и одной на вторые сутки после КС в виде трансфузии трех доз тромбоконцентрата в связи с нарастающей тромбоцитопенией, последняя роженица имела сопутствующую патологию в виде сочетания ВИЧ-инфекции и гепатита С, во II группе – в вариантах трансфузии эритроцитарной взвеси в количестве двух доз (517 мл) у пациентки с исходной анемией тяжелой степени и ИААР в объеме 256 мл у пациентки, оперированной в объеме КС с расширением объема до метропластики в связи с наличием центрального предлежания и вставания плаценты, в III группе – обеим роженицам в виде введения 1000 мг транексамовой кислоты во время родоразрешения через естественные родовые пути.

Выводы

1. Родоразрешение беременных на фоне новой коронавирусной инфекции сопряжено с высоким риском МАК независимо от способа их родоразрешения, особенно возрастающим на пике действия НМГ, применяемых в лечебных дозах.

2. Применение КПК с целью быстрого восстановления коагуляционного потенциала крови на фоне блокады активности II и X факторов системы свертывания крови, обусловленной применением лечебных доз НМГ, приводит к быстрой нормализации показателей как коагулограммы, так и РОТЭМ, что позволяет избежать МАК при ОР. Последнее подтверждается отсутствием статистической достоверности величины кровопотери у пациенток I и II групп исследования, не выходящей за пределы величины, считающейся допустимой при ОР.

3. Применение КПК перед ОР у беременных, получавших лечебные дозы НМГ, способствовало поддержанию нормального уровня фибринолиза в течение первых суток после ОР, в отличие от пациенток, не получавших плазматические факторы системы гемостаза, у которых через 24 часа после ОР отмечалась статистически достоверная активация системы фибринолиза, превышающая уровень физиологических значений.

4. Нормализация показателей системы гемостаза в условиях применения КПК позволяет эффективно и безопасно применять их при ОР пациенток с COVID-19, получающих лечебные дозы НМГ, в условиях как общего, так и нейроаксиального обезболивания в любых вариантах последнего.

Список литературы

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции. COVID-19. Версия 3 (25.01.2021).
2. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2021. Т. 27. № 3. С. 70-77.
3. Артымук Н.В., Астахов А.А., Белокриницкая Т.Е., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Куликов А.В., Матковский А.А., Овезов А.М., Проценко Д.Н., Рязанова О.В., Синьков С.В., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Интенсивная терапия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома, коагулопатии) в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Президиум общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов», Президиума Ассоциации акушерских анестезиологов и реаниматологов. 2019. 63 с.
4. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Куликов А.В., Овезов А.М., Петрухин В.А., Проценко Д.Н., Упрямова Е.Ю., Филиппов О.С., Шифман Е.М. Нейроаксиальные методы обезболивания родов. Клинические рекомендации // Анестезиология и реаниматология. 2018. № 5. С. 99-110.
5. Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Заболотских И.Б., Куликов А.В., Овезов А.М., Проценко Д.Н., Шифман Е.М. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (протоколы лечения). М.: Президиум общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов». 2018. 47 с.
6. Королев А.Ю., Пырегов А.В., Федорова Т.А., Медведева А.А. Анестезиологическая тактика при родоразрешении беременных с высоким риском развития кровотечения // Медицинский оппонент. 2018. Т. 1. № 4. С. 51-57.
7. Кулигин А.В., Лушников А.В., Зеулина Е.Е. Анализ двух случаев последовательного применения плазматических и рекомбинантных факторов системы свертывания крови в интенсивной терапии массивного акушерского кровотечения // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022. Т. 17. № 3. С. 310-314.