

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Распопин Юрий Святославович

**ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РОДИЛЬНИЦ С
МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕЙ НА ОСНОВЕ РОТАЦИОННОЙ
ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Грицан Алексей Иванович
Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Шифман Ефим Муневич

Красноярск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА КОРРЕКЦИИ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ПАЦИЕНТОК С ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Эпидемиология послеродовых кровотечений.	15
1.2 Изменения в системе гемостаза во время беременности и родов.	17
1.3 Современные подходы к диагностике коагулопатии у рожениц, находящихся в критическом состоянии, при послеродовых кровотечениях. Обсуждение проблем связанные с применением стандартных тестов для оценки системы гемостаза.	18
1.4 Роль ротационной тромбоэластометрии в диагностике изменений в системе гемостаза при критических состояниях.	22
1.5 Описание методики ротационной тромбоэластометрии.	24
1.6 Современные принципы проведения интенсивной терапии нарушений системы коагуляции при массивном акушерском кровотечении.	29
1.7 Обоснование применения терлипрессина в толщу миометрия в качестве адьюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции кесарево сечение у беременных высокой группы риска.	32
Резюме.	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	35
2.1 Первый этап исследования.	36
2.2 Второй этап исследования.	38
2.3 Третий этап исследования.	41
2.4 Четвертый этап исследования.	47
2.5 Статистический анализ и обработка данных.	50
ГЛАВА 3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТАЦИОННОЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ У	

БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ (НА ПРИМЕРЕ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ).....	52
3.1 Обсуждение полученных данных.	58
Резюме.	60
ГЛАВА 4 РЕФЕРЕНСНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РОТАЦИОННОЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ.	61
4.1 Обсуждение полученных данных.	81
Резюме.	82
ГЛАВА 5 РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛГОРИТМА «ROTEM» В ПРОЦЕССЕ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ МАССИВНОМ АКУШЕРСКОМ КРОВОТЕЧЕНИИ.	84
5.1 Методология разработки и пошаговое описание использования алгоритма ROTEM.	84
5.2 Описание алгоритма «ROTEM» диагностики и коррекции коагулопатии у родильниц при помощи ротационной тромбоэластометрии.	86
5.3 Оценка эффективности разработанного алгоритма диагностики и коррекции коагулопатии при акушерском кровотечении.	87
5.4 Обсуждение полученных данных.	92
Резюме.	95
ГЛАВА 6 АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВВЕДЕНИЯ ТЕРЛИПРЕССИНА В ТОЛЩУ МИОМЕТРИЯ В КАЧЕСТВЕ АДЬЮВАНТА ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ У БЕРЕМЕННЫХ ВЫСОКОЙ ГРУППЫ РИСКА.	96
6.1. Обсуждение полученных данных.	119
Резюме.	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	125

ВЫВОДЫ.	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	146
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	164
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Программа персонифицированной профилактики и интенсивной терапии пациенток с патологической кровопотерей с использованием РОТЭМ.	168

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Ежегодно в мире умирает более 300 000 женщин от причин, связанных с беременностью и родами, а это порядка 830 женщин каждый день [88]. Среди акушерских осложнений патологические и массивные послеродовые кровотечения остаются важной проблемой для анестезиологии-реаниматологии, так как являются одной из основных причин материнской заболеваемости и летальности, уносящих ежегодно около 140 тысяч материнских жизней [53, 89, 119].

На сегодняшний день послеродовые кровотечения остаются такой же значимой причиной материнской летальности и заболеваемости, как экстрагенитальная патология и гипертензивные расстройства во время беременности [66, 99]. Разбирая структуру послеродовых кровотечений, многие авторы указывают на мнемоническое правило «4Т», указывая на этиологию причин развития кровотечения: «тонус» – нарушение сократительной способности матки, который является основной причиной, занимая до 90 % случаев [116]; «травма» – нарушение целостности родовых путей (7 %); «ткань» – кровотечения, связанные с наличием остатков плацентарной ткани, и «тромбин» – нарушения в системе гемостаза, которые вместе занимают до 3 % в общей структуре [105].

Следует констатировать, что в повседневной клинической практике нарушения в системе гемостаза, хотя и занимают последнее место в структуре причин развития акушерских кровотечений, являются наиболее опасным и грозным осложнением у родильниц, что требует в процессе интенсивной терапии от анестезиолога-реаниматолога быстрой диагностики и при необходимости принятия решения о ее коррекции с применением донорских препаратов крови и концентратов факторов свертывания крови [2, 10].

В последнее десятилетие для urgentной оценки системы гемостаза все большей популярностью пользуются интегральные тесты, такие как

тромбоэластография (ТЭГ) и ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ) [34, 137]. Оба теста включены во многие алгоритмы лечения кровотечений и на их основе принимаются решения о переливании донорских препаратов крови [141, 155].

Недавний систематический обзор [131] продемонстрировал, что оба теста потенциально полезны для быстрой диагностики коагулопатии и помогают снизить частоту необоснованных случаев переливания донорских препаратов крови, а те различия, которые есть между тестами можно объяснить разными активаторами свертывания крови, используемыми в приборах, что и ограничивает прямое сопоставление тестов.

Таким образом, использование РОТЭМ, как метода диагностики коагулопатии во время акушерского кровотечения, представляется актуальным.

Степень разработанности темы диссертации

Использование РОТЭМ для диагностики коагулопатии во время акушерских кровотечений одобрено клиническими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, алгоритм введения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» [2]. Но при этом в данном документе отсутствуют ссылки на референсные показатели данного метода, нет прямого руководства применения тех или иных тестов РОТЭМ и их интерпретации. Производитель ROTEM® компания Tem Group (Мюнхен, Германия), также не предоставил строгих референсных значений показателей ни для беременных, ни для небеременной популяции. Анализ многочисленных работ показывает, что показатели ROTEM переменны и для небеременной популяции [92, 144, 150].

Таким образом, референсные значения ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц не исследованы, что подтверждается отсутствием в современной литературе систематических обзоров и мета-анализов, посвященных данной проблеме и требуют дальнейшего изучения.

Кроме нарушений гемостаза, возникающих часто на фоне уже состоявшегося или продолжающегося послеродового кровотечения, самой частой

причиной остаётся атония матки. На её долю приходится почти 90 % всех случаев послеродовых кровотечений и в течение долгого времени не наблюдается серьезной тенденции к улучшению этих драматических показателей, несмотря на оптимизацию применения утеротоников и новаторские хирургические и медикаментозные методы профилактики, и «агрессивную» реанимацию, и интенсивную терапию [60, 116]. Поэтому, продолжается поиск эффективных средств профилактики и периоперационной интенсивной терапии атонических маточных кровотечений во время операции кесарево сечение.

Цель исследования

Повысить качество и результативность интенсивной терапии родильниц с акушерскими кровотечениями путем обоснования и разработки диагностической и лечебной программы с использованием ротационной тромбоэластометрии.

Задачи исследования

1. Определить интервалы нормальных показателей ротационной тромбоэластометрии для беременных, родильниц и рожениц для использования в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений.

2. Выполнить мета-анализ публикаций, описывающих референсные значения тестов ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц, и провести сравнение полученных данных с аналогичными показателями, исследованными в когортах женщин Красноярского края.

3. Разработать алгоритм применения ротационной тромбоэластометрии при акушерском кровотечении на основании определенных показателей референсных значений и определить его эффективность для диагностики наличия коагулопатии и проведения индивидуально направленной трансфузионной терапии.

4. Провести анализ эффективности и безопасности введения терлипрессина в толщу миометрия в качестве адьюванта профилактики

послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции кесарево сечение.

5. Разработать и внедрить программу персонифицированной диагностики и интенсивного лечения родильниц с массивными акушерскими кровотечениями с использованием ротационной тромбоэластометрии.

Научная новизна

Установлены интервалы нормальных значений показателей РОТЭМ в когортных группах женщин Красноярского края и тождество этих данных с данными мета-анализа, позволяющие использовать их в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений.

Доказано наличие клинико-лабораторных параллелей между показателями параметров ротационной тромбоэластометрии и традиционными лабораторными тестами коагуляции.

Разработан и научно обоснован алгоритм диагностики и коррекции коагулопатии на основе ротационной тромбоэластометрии при массивном послеродовом кровотечении.

Доказана эффективность ургентной диагностики коагулопатии в акушерстве при помощи ROTEM при проведении индивидуально направленной трансфузионной терапии.

Показана эффективность и подтверждена безопасность введения терлипрессина в толщу миометрия в качестве адьюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции кесарево сечение.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложены для использования в повседневной анестезиолого-реанимационной практике интервалы нормальных значений показателей РОТЭМ в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений.

Предложено использовать оригинальный алгоритм диагностики и коррекции системы гемостаза при акушерских кровотечениях, позволяющий значительно уменьшить частоту и объёмы трансфузий свежезамороженной плазмы, и конкретизировать показания для применения транексамовой кислоты.

При проведении анестезиологического обеспечения операции кесарево сечение в качестве адъювантов терапии предложено использовать введение терлипрессина в толщу миометрия.

Для практического здравоохранения разработана программа персонифицированной профилактики и интенсивного лечения родильниц с акушерскими кровотечениями с использованием ротационной тромбоэластометрии.

В целом, значимость заключается в том, что полученные в ходе исследования результаты помогут врачам анестезиологам-реаниматологам быстро оценить характер состояния системы гемостаза при послеродовом кровотечении при помощи ротационной тромбоэластометрии. Это, в свою очередь, позволит в короткий промежуток времени определить наличие или отсутствие коагуляционных расстройств, и при наличии патологии коагуляции своевременно и индивидуально-ориентированно возмещать недостающие факторы свертывания крови.

Ургентная лабораторная оценка гемостаза с помощью интегральных методов позволит как в периоперационный период, так и в процессе проведения интенсивного лечения снизить необоснованное в количественном и качественном отношении введение донорских препаратов крови, что позволит избежать осложнений, связанных с их применением, и сэкономить ресурсы.

Методология и методы диссертационного исследования

В работе использованы общие и частные принципы научного постижения. Были применены теоретические и экспериментально-теоретические методы научного познания. Проведен системный анализ имеющейся проблемы: отсутствие ургентной диагностики патологии системы гемостаза при

послеродовых кровотечениях. Методологической основой послужил системный подход. Исследования, представленные в научных работах отечественных и зарубежных исследователей, о применении интегральных методов оценки гемостаза у пациентов с тяжелой травмой, кровотечениями на фоне врожденных коагулопатий, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозами и тромбофилиями, а также труды в области интенсивной терапии, гематологии, исследований *in vitro*, посвященные изучению функциональных особенностей системы гемостаза, составили основу для методологии и теоретической части исследования. Большое значение в теоретическом и практическом аспекте имели исследования и концепции, обобщающие принципы существующих в мире методов исследования системы гемостаза. Большой интерес представляли исследования, посвященные диагностике гемостаза, а также профилактике и лечению массивных послеродовых кровотечений с помощью современных лабораторных методов диагностики.

Для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России от 27.09.2018 протокол № 85/2018. Научная работа проведена в соответствии с требованиями статьи № 20 ФЗ от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и приказа Минздрава России от 23.04.2012 № 390н «Об утверждении перечня определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи». Перед началом проведения работы пациентки соглашались на исследование, подписав информированное согласие на выполнение медицинских вмешательств и на обработку персональных данных в объеме и способами, согласно п. 1, 3 ст. 3, ст. 11 ФЗ от 27.07.2006 № 152 «О персональных данных». Выводы диссертации сделаны на основе статистической обработки результатов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка показателей ротационной тромбоэластометрии у рожениц с акушерскими кровотечениями должна основываться на определенных в ходе исследования референсных значениях в когортах женского населения и в мета-анализе.
2. Применение оригинального алгоритма диагностики и коррекции коагулопатии при акушерском кровотечении с использованием ротационной тромбоэластометрии позволяет снизить необоснованное использование трансфузионных сред, проводить интенсивную терапию непосредственно недостающих факторов свертывания крови.
3. В процессе анестезиологического обеспечения операций кесарево сечение для снижения объема кровопотери у беременных с высокими факторами риска в качестве адьюванта эффективно и безопасно использовать терлипессин путем его введения в толщу миометрия.

Степень достоверности

Работа построена на четко выверенной методологической базе и методах исследования, относительно ее предмету, целям и задачам. Данные проведенных клинических исследований доказательны и убедительны, что подтверждает тщательность выборки пациенток, анализа и статистической обработки полученных данных, обеспечивающих надежность основных выводов. В ходе мета-анализа и систематического обзора были использованы адекватные методики сбора первичной информации и ее обработки. Применены современные методы анализа и обработки статистических данных, что способствовало повышению степени достоверности результатов исследования. Результаты проведенного исследования соответствуют существующим положениям, выводы сопоставлены с данными других исследователей. Разработанные методы и модели апробированы.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: «Первом Всероссийском конгрессе по кровотечениям и тромбозам в акушерстве» (Москва, 2019); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Красноярск, 2019); 15-й Краевой научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и медицинских сестер-анестезистов «Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии» (Красноярск, 2019); 113-м Всероссийском образовательном форуме: «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии: мультидисциплинарный подход» (Калининград, 2019); 18-м Съезде федерации анестезиологов и реаниматологов России (Москва, 2019); 125-м Всероссийском образовательном форуме «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии: мультидисциплинарный подход» (Красноярск, 2020); 4-м съезде ассоциации акушерских анестезиологов (Москва, 2020); 10-й всероссийской (юбилейной) конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2020); Уральском форуме 2020 – Европа-Азия современные проблемы анестезиологии и реаниматологии (Екатеринбург, 2020); 19-м Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2020); Конгрессе памяти академика Б. Р. Гельфанда (Москва, 2020); научно-практической школе-интенсивной терапии. Доказательное акушерство (он-лайн формат, 2020); 141-м Всероссийском образовательном форуме (он-лайн формат, 2021); 145-м всероссийском образовательном форуме АААР (он-лайн формат, Казань, 2021); 146-м всероссийском образовательном форуме АААР ААР (он-лайн-формат, 2021); 5-й всероссийской конференции с международным участием – «Гемостаз, тромбоз и репродукция» (он-лайн-формат, 2021); 147-м всероссийском образовательном форуме АААР (Владикавказ, 2021); 4-м Пленуме правления АААР (он-лайн-формат, 2021); 19-м Съезде Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (Москва, 2021); 153-м всероссийском образовательном форуме АААР (он-лайн-формат, 2021); 8-м Всероссийском научно-образовательном семинаре

«Рекомендации и индивидуальные подходы в клинической трансфузиологии, гемостазиологии и нутрициологии» (1 день он-лайн-формат, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы хирургии» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск, 2022).

Диссертация выполнена в соответствии с комплексной темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России «Диагностика и интенсивное лечение родильниц с массивной кровопотерей на основе ротационной тромбоэластометрии», номер государственной регистрации 01201458904.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, в практической работе Красноярского краевого клинического центра «Охраны материнства и детства», в родильных домах города Красноярска. Основные положения диссертации вошли в клинические рекомендации Минздрава России: «Послеродовые кровотечения» 2021 года, «Профилактика и лечение геморрагических осложнений, связанных с применением антитромботических препаратов на этапах обезболивания родов и операции кесарево сечение» 2021 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 12 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 10 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Указатель литературы включает 161 источник, из которых 132 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты иллюстрированы с помощью 46 таблиц и 21 рисунка.

Личный вклад автора

Личное участие автора в исследовании выразилось в планировании исследования, определении замысла и основной идеи работы, выборе темы диссертационного исследования и разработки дизайна исследования. Автор провел набор большей части базы данных (85 %) и полного анализа результатов обследования 1 054 беременных, родильниц и рожениц, что обеспечивают надежность полученных результатов и изложенных выводов. Автор самостоятельно разработал и внедрил у себя в отделении алгоритм диагностики и коррекции коагулопатии на основе ротационной тромбоэластометрии у родильниц при патологическом и массивном послеродовом кровотечении. Результаты проведенного исследования сформулированы и опубликованы лично автором.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА КОРРЕКЦИИ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У ПАЦИЕНТОК С ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология послеродовых кровотечений

Несмотря на все достижения современной медицины, массивные послеродовые кровотечения продолжают и сегодня оставаться глобальным вызовом современному акушерству, анестезиологии и интенсивной терапии, оставаясь одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности во всём мире [107, 153]. Конечно, это проблема в большей степени касается экономически неразвитых стран. Так, в Эфиопии в 2016–2017 годах материнская смертность от атонических кровотечений составила 25 % и находилась на втором месте после гипертензивных расстройств беременности и их осложнений [98]. Однако и в экономически развитых странах эта проблема окончательно не решена. В США, например, на долю акушерских кровотечений в 2014 году приходилось 11,4 % смертей, а смертность от массивной кровопотери в структуре материнской летальности находилась на 4 месте, наряду с такими патологиями как сепсис и экстрагенитальная патология [12].

По данным Минздрава России за 2016 год, послеродовые кровотечения занимали вторую позицию в структуре причин материнской летальности и составляли 18,6 %. Несмотря на разработку и внедрение различных современных методов лечения послеродовых кровотечений, состояние проблемы за последние годы кардинально не улучшилось. Так, согласно данным методического письма, опубликованного Департаментом медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России [11] в 2018 году, отмечен рост материнской смертности от акушерских кровотечений, связанных с отслойкой и предлежанием плаценты, на 8,2 %, в родах и в послеродовом периоде – на 5,5 %, при разрыве матки – на 2,7 %, что в целом составило 16,4 %. При этом показатели материнской смертности от преэклампсии и эклампсии снизились.

Нельзя не упомянуть и о росте частоты абдоминального родоразрешения, являющегося основной причиной аномальной плацентации [125]. Так, по данным Минздрава, в Российской Федерации с 2008 по 2016 год число кесаревых сечений увеличилось с 19,9 % до 27,8 % и продолжает расти в настоящее время.

Хотя причин послеродовых кровотечений достаточно много, самой частой всё-таки остается атония матки. На её долю приходится почти 90 % случаев послеродовых кровотечений, однако, несмотря на оптимизацию применения утеротоников и современные хирургические и медикаментозные методы ее профилактики, серьезной тенденции к улучшению данного показателя в течение долгого времени не наблюдается [60].

С другой стороны, хотя нарушения в системе гемостаза являются причиной менее 3 % случаев акушерской кровопотери, тем не менее, проблема лечения данной группы осложнений остаётся одной из самых сложных, поскольку наряду с другими методами интенсивной терапии приходится решать вопросы восполнения факторов свертывания крови [60]. Причин развития нарушений в системе гемостаза во время родов достаточно много, но в большинстве случаев – это массивная кровопотеря с потерей факторов свертывания и развитие дилуционной коагулопатии вследствие интенсивной терапии плазмозаменителями [56, 132]. К наиболее опасному нарушению свертывания крови вследствие потребления компонентов как свертывающей, так и противосвертывающей системы крови при массивном акушерском кровотечении относится ДВС-синдром, который может осложнить течение сепсиса, тромботической микроангиопатии, в целом сопровождая 30–40 % критических состояний [78, 113].

Массивные акушерские кровопотери являются причиной развития тяжелых осложнений, таких как геморрагический шок, острое почечное повреждение, синдром диссеминированного внутреннего свертывания, респираторный дистресс синдром, потеря фертильности и некроз гипофиза (синдром Шахана) [108]. Поэтому дальнейший поиск средств профилактики и методов лечения кровотечений во время операции кесарево сечение не теряет своей актуальности.

1.2 Изменения в системе гемостаза во время беременности и родов

Во время физиологически протекающей беременности и родов поддержание адекватного гомеостаза матери и плода обеспечивается комплексом адаптивных реакций различных систем организма. Не является исключением и система гемостаза. С целью предупреждения последствий возможной патологической кровопотери во время родов происходит увеличение активности большинства факторов свертывания крови, уменьшается количество естественных антикоагулянтов и снижается фибринолитическая активность крови [111]. Указанные механизмы адаптации приводят к состоянию гиперкоагуляции и изменению большинства значений показателей плазменного гемостаза [17]. Кроме этого, для обеспечения адекватного фетоплацентарного кровотока в организме матери происходит постепенное увеличение объема циркулирующей крови и количества эритроцитов, достигая максимума к 30 неделям беременности.

В последнее время в клинической медицине все больше внимания уделяется многосторонней оценке системы гемостаза во время беременности, поскольку сама беременность является известным фактором риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, возникающих в 4–50 раз чаще, по сравнению с небеременными женщинами [36]. В совокупности с другими факторами риска ВТЭО опасны высокой вероятностью потери самой беременности и развития тромбозов у матери в послеродовом периоде. С другой стороны, несмотря на то, что беременность сопровождается гиперкоагуляцией, существует и высокий риск развития массивной акушерской кровопотери, связанной с преждевременной отслойкой, предлежанием или вращением плаценты и преэклампсией [151]. На фоне проведения агрессивной инфузионной терапии массивной кровопотери появляется высокий риск развития таких осложнений, как «дiluционная коагулопатия» и «коагулопатия потребления» [1]. Поэтому, оценка системы гемостаза имеет очень важное значение для понимания причины массивных кровотечений у акушерских пациенток в критическом состоянии [142].

1.3 Современные подходы к диагностике коагулопатии у рожениц, находящихся в критическом состоянии, при послеродовых кровотечениях. Обсуждение проблем, связанных с применением стандартных тестов для оценки системы гемостаза

На сегодняшний день для оценки системы гемостаза во время физиологически протекающей беременности используются стандартные лабораторные тесты, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), уровень фибриногена, количество тромбоцитов, уровень продуктов деградации фибриногена и показатели активности естественных антикоагулянтов. Выбор данных методов лабораторной диагностики связан с учетом функционирования основных участников гемостатических реакций и охватывает наиболее вероятные причины коагулопатии, приводящей к кровотечениям или тромбозам во время беременности и в раннем послеродовом периоде [73].

Однако при оценке системы гемостаза во время беременности существует определенная проблема, связанная с назначением препаратов гепаринов и дезагрегантов для профилактики таких осложнений гестации, как преждевременные роды, выкидыши, замершая беременность. Границы нормы и патологии на различных сроках беременности при использовании большинства современных методов лабораторной диагностики значительно отличаются. При этом полученные результаты врачами различного профиля – лаборантами, гематологами, акушерами-гинекологами и реаниматологами – при оценке нарушений гемокоагуляции могут интерпретироваться по-разному. Врачи лаборанты часто используют референсные интервалы, определенные для небеременных женщин, провоцируя противоречивые диагностические суждения у клиницистов других специальностей, особенно в поздние сроки беременности. Как ни странно, но многие специалисты уделяют большое внимание показателю Д-димера, значения которого всегда возрастают на фоне физиологически протекающей беременности и в ранний послеродовый период. В целом уровень

Д-димера может увеличиться в 4,7 раза по сравнению с дородовым периодом. Подобные изменения связаны с активацией системы фибринолиза на фоне постоянного увеличения уровня фибриногена на протяжении всей беременности. Максимальная медиана уровня фибриногена может возрастать практически в 2 раза и составлять 5,1 г/л [115].

В отношении тромбоцитов надо отметить, что при физиологически протекающей беременности, изменения их числа и агрегационной активности не происходит. В норме уровень медианы тромбоцитов составляет $220\text{--}227 \times 10^9/\text{л}$ в зависимости от срока гестации [41], хотя может быть и ниже на фоне гестационной тромбоцитопении, связанной с гемодилюцией. Гестационная тромбоцитопения не имеет клинических проявлений, встречается в 5–10 % беременностей, уровень тромбоцитов при данном состоянии не снижается менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Однако тромбоцитопения может сопровождать и ряд тяжелых патологических состояний, таких как преэклампсия, HELLP-синдром и ОЖДП. Поэтому при снижении числа тромбоцитов необходимо проводить дифференциальную диагностику, исключая заболевания, генез которых не связан с беременностью, например, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, синдром Бернара-Сулье, системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром и ряд других [26].

Результаты проведения стандартных скрининговых коагуляционных тестов, таких как АЧТВ и ПВ, в течение всей физиологической беременности и в послеродовом периоде, как правило, не отличаются от показателей небеременных женщин [96]. Как известно, АЧТВ характеризует функцию каскада факторов свертывания крови, активируемых по внутреннему пути свертывания, ПВ и МНО – по внешнему. Учитывая, что беременность – это состояние «гиперкоагуляции», необходимо своевременно обращать внимание на увеличение значений данных показателей для исключения дефицита плазменных факторов свертывания крови, которые можно возместить СЗП либо концентратом протромбинового комплекса.

Уровень естественных антикоагулянтов обычно к концу беременности снижается. Основным естественным антикоагулянтом является антитромбин III,

на долю которого приходится 75 % всей антикоагулянтной активности плазмы [139]. Он инактивирует факторы XPa, XIa, XIIa, IXa, VIIa, калликреин и тромбин [33, 46]. На долю клинически значимых тромбофилий, связанных с дефицитом антитромбина III, приходится до 8 % всей патологии [5]. В норме уровень активности АТIII составляет 85–128 %, при беременности происходит его постепенное снижение до 75–100 %, начиная с 28 недели беременности до 3 суток после родов [46]. В присутствии гепарина активность АТIII увеличивается более чем в 2000 раз [68], с другой стороны, при дефиците АТIII гепарин не может проявить свои антикоагулянтные свойства. Поэтому активность АТIII является важным аспектом формирования ответа организма на введение гепарина, а его недостаточность – ведущая причина гепаринорезистентности [76, 84]. При наличии патологических состояний, сопровождающихся дефицитом АТIII, необходимо проводить оценку его активности и поддерживать уровень его активности более 70 % [110].

Таким образом, физиологически протекающая беременность – это состояние «гиперкоагуляции», необходимое, наряду с другими механизмами, например, сокращением матки, для остановки кровотечения во время родов. Система гемостаза беременных имеет большой резерв, который может поддерживать адекватный гемостаз за счет увеличения синтеза факторов свертывания крови более 20–30 % [102].

Оценка системы гемостаза во время патологической кровопотери в родах, согласно клиническим рекомендациям [2], проводится стандартными лабораторными тестами, описанными выше. Тесты необходимо проводить с начала регистрации кровотечения, повторяя каждые 15–20 минут при продолжающемся кровотечении до полной его остановки. В первую очередь рекомендовано выполнить основные скрининговые тесты – АЧТВ, МНО, уровень тромбоцитов и фибриногена [128]. Однако особенно значимой, согласно данным систематического обзора и мета-анализа, при массивных послеродовых кровотечениях является роль фибриногена [159]. Уровень именно этого фактора свертывания крови снижается в первую очередь и коррелирует с объемом

кровопотери и уровнем гемоглобина [57]. Поэтому можно считать фибриноген основным предиктором развития послеродовых кровопотерь, что требует поддержания его концентрации более 2 г/л [64].

Критическим уровнем хронометрических скрининговых тестов – АЧТВ и МНО – для развития коагулопатического кровотечения является увеличение их уровня более, чем в 1,5 раза [51]. Существует ряд работ [32, 128], показывающих, что данные показатели во время массивной акушерской кровопотери могут длительное время оставаться в пределах референсных значений, что доказывает огромный потенциал плазменных факторов свертывания, выполняющих свою функцию даже при значительном объеме кровопотери.

Несмотря на то, что описанные выше стандартные скрининговые лабораторные тесты являются основными в оценке системы гемостаза при послеродовом кровотечении, хочется отметить, что изначально они были разработаны для выявления дефицита определенных факторов свертывания или для контроля эффективности антикоагулянтной терапии. При этом они не оценивают работу естественных антикоагулянтов, состояние системы фибринолиза и функциональную активность тромбоцитов. Однако, только совокупность результатов тестирования всех основных механизмов свертывания крови позволяет судить об истинном потенциале системы гемостаза [3].

К недостаткам упомянутых выше традиционных методов оценки системы гемостаза относится длительный срок ожидания результатов исследований, приводящий при продолжающемся кровотечении к несвоевременным и неинформативным данным. Длительность ожидания обусловлена транспортировкой материала в лабораторию, необходимостью центрифугирования цельной крови для получения плазмы и выполнения самого анализа с доставкой результатов обратно в операционную. Для этого может потребоваться около 40 и более минут, в течение которых объем кровопотери у пациентки возрастает, а полученные показатели теряют способность отражать истинную своевременную картину нарушений в системе гемостаза [62].

При отсутствии возможности выполнения стандартных лабораторных

тестов в ургентной ситуации клиническими рекомендациями [2] предусмотрена возможность применения пробирочного теста определения времени свертывания крови по Ли-Уайту, популярного в 70–80-е годы прошлого столетия. Однако и в этом случае существуют сложности, связанные с необходимостью соблюдения ряда условий, таких как наличие в операционной водяной бани, разогретой до 37 °С, чистой и сухой стеклянной пробирки, что не всегда возможно выполнить. Поэтому медицинский персонал, как правило, выполняет этот анализ в пробирках несоответствующего качества, использует непредназначенные для данных целей шприцы, согревает пробирки в собственной ладони, получая заведомо ложные результаты. К тому же данный тест не имеет стандартизации и контроля, имеет большой размах данных. С другой стороны, при полном отсутствии возможности лабораторной диагностики системы гемостаза с помощью теста Ли-Уайта можно понять, сворачивается ли кровь в принципе или нет [24].

1.4 Роль ротационной тромбоэластометрии в диагностике изменений в системе гемостаза при критических состояниях

История открытия метода тромбоэластографии связана с немецким доктором Hellmut Hartert. В 1948 году он опубликовал статью, где описал принцип нового метода исследования системы гемостаза [71]. К сожалению, новая методика в то время оказалась не востребована и была забыта. Лишь в 1980-х годах появились работы, где ТЭГ начали применять при трансплантации печени [80], а в дальнейшем – и в других областях медицины, в частности в кардиохирургии [145].

На сегодняшний день, данный метод оценки системы гемостаза набирает свою популярность, доказывая свою практичность и значимость в клинической практике [146, 147, 148]. Оценить возросший интерес к интегральной оценке системы гемостаза можно и по значительному количеству публикаций. По данным популярной англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed, начиная с 1948 года можно найти более 6 950

статей, используя ключевые слова «thromboelastography» и «thromboelastometry». Объяснение такого интереса к данной методике оценки системы гемостаза, безусловно, связано с развитием компьютерной техники и технологий, способных более точно регистрировать данные выполнения анализа.

В 1996 году компанией Haemoscope Corporation, в качестве торговой марки, был запатентован термин «тромбоэластография», а в 2003 год появился более новый, модифицированный метод, переименованный в «ротационную тромбоэластометрию», а сами приборы стала производить фирма Pentapharm GmbH [94].

Оба метода достаточно широко применяются в различных областях медицины и включены во многие клинические рекомендации по диагностике коагулопатии и лечению массивных кровотечений [86, 138]. Они являются стандартом для ургентной диагностики коагулопатии при различных критических ситуациях. Ротационная тромбоэластометрия и тромбоэластография относятся к технологии РОС (point of care testing coagulation) и способны в течение короткого времени определять «вискоэластические» свойства формирующегося сгустка [106], давая дифференциальную оценку системе гемостаза и понимание стратегии интенсивной терапии для компенсации дефицита необходимых факторов свертывания.

Принципиальных отличий у данных методик нет, обе хорошо себя зарекомендовали в клинической практике [40]. Однако ротационная тромбоэластометрия является более современным методом по сравнению с тромбоэластографией. В РОТЭМ упрощена и стандартизована эксплуатация прибором, введена электронная пипетка, которая управляется компьютером. Благодаря этому проведение теста может выполняться медицинским персоналом, не имеющим специального лабораторного образования [120]. Данный метод оценки системы гемостаза всё чаще становится востребованным в различных областях медицины, в том числе и в акушерстве, особенно при развитии послеродового кровотечения, поскольку полученные данные улучшают исходы лечения массивной кровопотери [35]. Ротационная тромбоэластометрия позволяет

быстро получить результат, прост в использовании, а графическое отображение результатов теста легко интерпретируется [93].

1.5 Описание методики ротационной тромбозластометрии

ROTEM® использует 4-х каналный метод опто-механического обнаружения. Устойчивость к внешнему воздействию данного метода была подтверждена рядом клинических испытаний [157]. Технология ROTEM® основана на неподвижной цилиндрической чаше и постоянно колеблющейся в ней вертикальной оси [29] (Рисунок 1.1).

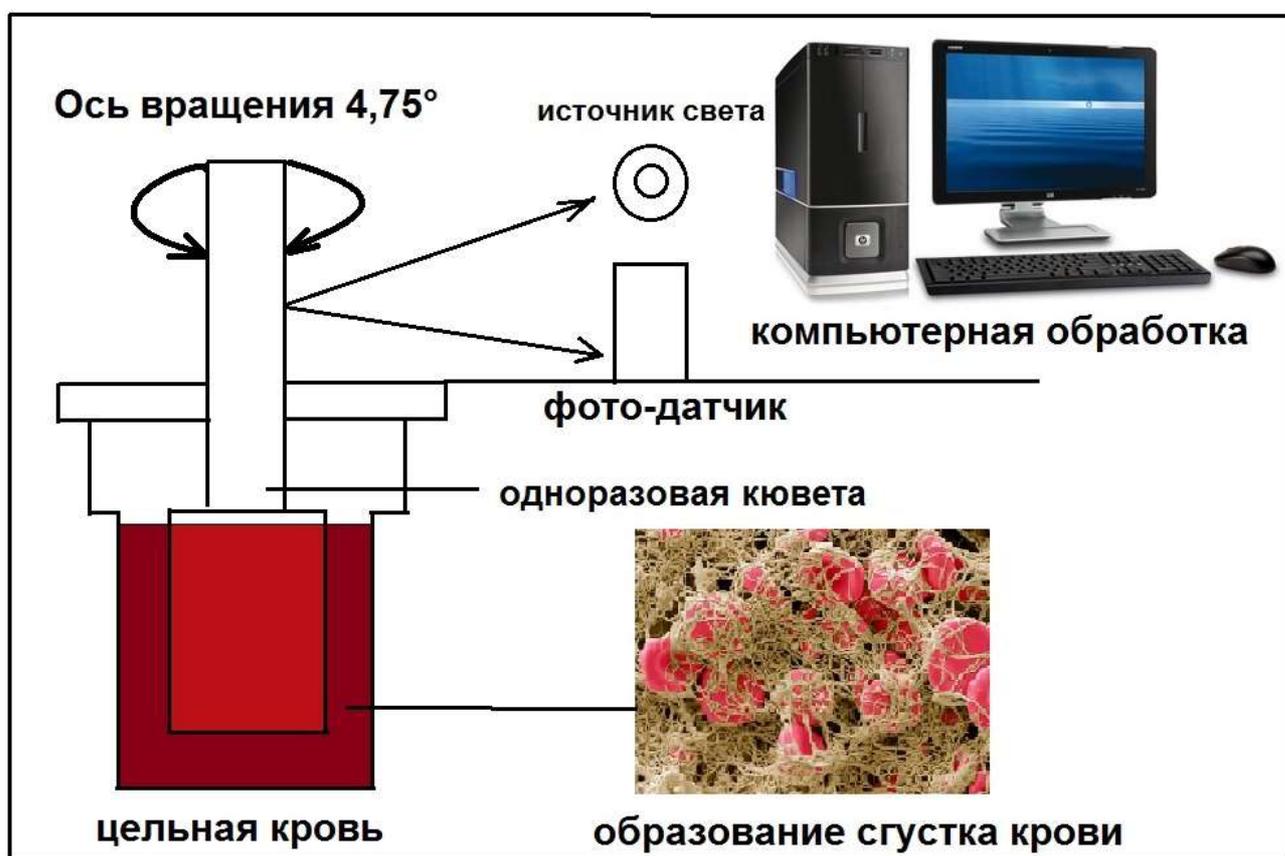


Рисунок 1.1 – Описание технологии РОТЭМ

Данная ось раскручивается и влево, и вправо с амплитудой вращения в 4,75°. Движение оси осуществляется с помощью специального двигателя,

соединённого с осью эластичной пружины. Для измерения имеющийся пластиковый стержень диаметром 6 мм прочно закрепляется на оси, а образец крови пациента, стабилизированной цитратом натрия, помещается в чашу и далее направляется вверх к измерительному каналу. Затем пластиковый стержень погружается в образец крови. Крутящий момент передается на погруженный в образец стержень только после того, как образующийся за счет фибрино-тромбоцитарных связей сгусток начинает соединять кювету и стержень вместе. Вращение детектируется оптически при помощи зеркала в верхней части оси, диод в качестве источника света и светочувствительного элемента. Если образования сгустка не происходит, то движение осуществляется беспрепятственно. Если образуется сгусток, который размещается между поверхностями стержня и чаши, то движение затрудняется. Таким образом, несвернувшаяся кровь не передает вращение, рыхлый сгусток лишь частично передает вращение, а организованный сгусток заставляет стержень двигаться синхронно с кюветой. В результате устанавливается равновесие между натяжением пружины и напряжением сгустка. По мере уплотнения сгустка, амплитуда вращения оси уменьшается. Результаты измерения обрабатываются с помощью специального программного обеспечения. Оценка результатов основана на графических изменениях вязкоэластических свойств крови во время образования фибрино-тромбоцитарного сгустка. Поэтому, мы можем оценить весь каскад коагуляционных процессов вплоть до образования тромба, а затем и его фибринолиз. При оценке данного процесса ускользает лишь влияние сосудистой стенки на образование сгустка. Кроме графического анализа кинетики тромбообразования можно получить и цифровые параметры этого графика [97].

Существуют 6 основных тестов РОТЭМ, которые отличаются наличием разных активаторов свёртывания крови [156]:

- 1) ЕХТЕМ – основной скрининговый тест, в котором активация образования сгустка проводится тромбопластином (тканевым фактором) в цельной крови по внешнему пути;
- 2) ИНТЕМ – активация образования сгустка происходит контактным

путем. Оценка факторов XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, тромбоцитов, фибринолиза (аналогично ПВ плазматическая коагуляция, полимеризация фибрина, функция тромбоцитов, детекция ингибиторов, таких как гепарин, гирудин и др.);

3) АРТЕМ – активация как в EXTEM с добавлением апротинина или транексамовой кислоты, ингибирующих фибринолиз. Детекция гиперфибринолиза и оценка эффективности антифибринолитической терапии;

4) FIVTEM – активация как в EXTEM, с добавлением цитохолозина D, который блокирует работы тромбоцитов и происходит оценка вклада фибрина в образование сгустка;

5) HEPTEM – активация как в INTEM с добавлением гепариназы, разрушающей гепарин. Детекция гепарина (и аналогичных антикоагулянтов), детекция нарушений гемостаза на фоне антикоагулянтной терапии;

6) NATEM – без активатора свертывания, чувствительный классический тест для детекции нарушений коагуляции и контроля за антикоагулянтной терапией.

В каждом тесте проводится интерпретация различных параметров РОТЭМ, которые представлены на рисунке 1.2, отвечающие за разные этапы коагуляции. Среди них основные параметры, которые оцениваются:

1) СТ (Coagulation Time, Время начала образования сгустка), это время от начала теста до образования сгустка в амплитуду 2 мм. Данный параметр аналогичен времени свертывания в классическом тесте на свертывание, проводимом в лаборатории. Тем не менее, они не идентичны, поскольку должно быть образовано и стабилизировано больше фибрина для достижения определённой плотности сгустка, достаточной, чтобы соединить две движущиеся части ячейки для измерения. На величину СТ оказывает влияние факторы свертывания и антикоагулянты;

2) CFT (Clot Formation Time Время образования сгустка) это время между амплитудой в 2 мм и амплитудой в 20 мм плотности сгустка. CFT описывает следующую фазу свертывания: динамику образования стабильного сгустка через активированные тромбоциты и фибрин. На величину CFT оказывает

влияние количество тромбоцитов и их участие в уплотнении сгустка, а также уровень фибриногена и его способность полимеризоваться;

3) ALP (Alpha-angle) Угол альфа (α , [°]) – определяется как угол между средней осью и касательной к кривой свертывания в точке амплитуды 2 мм. Описывает динамику свертывания – скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование. Характеризует уровень фибриногена. Диагностическая информативность данного параметра схожа с CFT;

4) MCF (Maximum Clot Firmness) максимальная плотность сгустка – это измерение плотности сгустка и, следовательно, качества сгустка, отражает абсолютную прочность фибрина и тромбоцитов тромба. Это та максимальная величина амплитуды, которая достигается перед лизисом сгустка при фибринолизе и, соответственно, снижением плотности сгустка. На величину MCF оказывают влияние тромбоциты, фибриноген (концентрация и способность полимеризоваться), фактор XIII, состояние фибринолиза;

5) A5, A10... и т. д. (Amplitude Time), это амплитуда плотности сгустка через определенное время (5, 10 и т. д. минут);

6) LI30, LI45, LI60 (Lysis Time), это индекс фибринолиза в определенное время (30, 45 и 60 минут);

7) ML (Maximal lysis), это показатель максимального лизиса сгустка, отображаемого в процентах от максимальной амплитуды плотности сгустка.

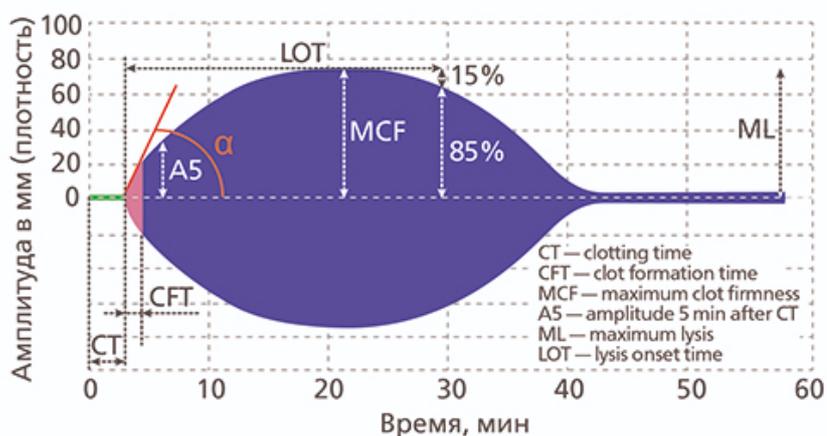


Рисунок 1.2 – Графическое изображение основных параметров РОТЭМ

Как было сказано, РОТЭМ относится к так называемой «прикроватной диагностике» или point of care testing (POC). Данная методика позволяет проводить исследования непосредственно у кровати пациента, сокращая время на транспортировку лабораторных проб. Также нет необходимости центрифугировать кровь, а результаты теста можно интерпретировать уже через 5–10 минут. Проводимый анализ системы гемостаза содержит глобальную информацию о большинстве аспектов свертывания крови, в отличие от стандартных лабораторных тестов системы гемостаза, включая уровень фибриногена, функцию тромбоцитов, каскад коагуляции, перекрестное связывание фибрина и фибринолиз, оценивать плотность сгустка на протяжении всего теста. Результаты обычных тестов, таких как ПВ, АЧТВ, зачастую не предполагают четкого терапевтического вмешательства и оценивают лишь отдельные звенья системы гемостаза, а результаты ротационной тромбоэластометрии подразумевают под собой конкретные вмешательства для немедленного улучшения гемостаза с последующей оценкой эффективности проведенного лечения [22].

На сегодняшний день применение клотинговых тестов широко используется в различных областях медицины, где необходимо быстро оценить состояние системы гемостаза, таких как интенсивная терапия и анестезиология [93], сердечно-сосудистая хирургия [40], травматология [146], операции на печени, трансплантология [80]. Также данные тесты широко востребованы в акушерстве и гинекологии и включены в современные алгоритмы лечения и клинические рекомендации наряду со стандартными тестами коагуляции [93]. Важная роль интегральных тестов в ургентной диагностике критических состояний признана приказом Минздрава России от 15.11.2012 № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», где регламентировано обязательное наличие тромбоэластографа или тромбоэластометра в отделениях анестезиологии-реаниматологии [23].

Однако отсутствие популяционных норм и алгоритмов интерпретации

данных анализа ротационной тромбозластометрии у беременных и родильниц в Российской Федерации затрудняет интерпретацию полученных результатов и создает ограничение в его применении.

1.6 Современные принципы проведения интенсивной терапии нарушений системы коагуляции при массивном акушерском кровотечении

На сегодняшний день, согласно Федеральному закону от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций», основным документом, регламентирующим выбор терапевтической тактики для практикующего врача, являются клинические рекомендации. Последние клинические рекомендации «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» были одобрены Минздравом России в 2018 году, разработаны тремя профессиональными некоммерческими сообществами: «Российское общество акушеров гинекологов», «Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов», «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [2].

Характер интенсивной терапии будет определяться несколькими факторами. Прежде всего, это объем и скорость кровопотери.

В акушерстве, в зависимости от величины кровопотери, различают [107]:

- допустимую кровопотерю: 0,5 % от массы тела;
- патологическую кровопотерю: при родах – более 500 мл, при операции кесарево сечение – более 1 000 мл;
- критическую кровопотерю: более 25–30 % ОЦК, или более 150 мл/мин, или более 50 % ОЦК за 3 часа, или более 1 500–2 000 мл.

Большое значение уделяется оценке объема кровопотери, так как она дает информацию о тяжести состояния пациентки и определяет тактику интенсивной

терапии. Существует несколько различных методов оценки объема кровопотери, в нашей стране, к сожалению, самым популярным является «визуальный» метод, имеющий погрешность около 30 %, которая может возрасти с увеличением объема кровопотери. Более точным считается гравиметрический метод, при котором излившаяся кровь собирается в градуируемые емкости при одновременной оценке веса операционного материала и белья, пропитанных кровью [54].

Только при диагностике критической кровопотери обязательны к применению компоненты крови, факторы свертывания и их концентраты. Во всех других случаях для этой цели необходимы строгие показания в виде лабораторных тестов. При развитии профузного массивного кровотечения в условиях отсутствия времени для проведения лабораторных тестов АААР разработало мнемоническое «правило тридцати», которое основано на критериях оценки объема кровопотери (более 25–30 % ОЦК), увеличении ЧСС более чем на 30 уд/мин, ЧДД – более 30 в мин, снижении сАД на 30 мм рт. ст, диуреза – менее 30 мл/час, снижении гематокрита менее 30 %.

При положительной оценке критериев мнемонического «правила тридцати» допускается начало интенсивной терапии согласно «правилу четырех»: 4 лечебные дозы эритроцитов + транексамовая кислота + 4 лечебные дозы СЗП + 10 лечебных доз крипреципитата + рекомбинатный фактор VIIa [2].

При любой патологической кровопотере обязательно применение антифибринолитика – транексамовой кислоты в дозе 10–15 мг/кг (до 4 г в сутки), в среднем 1 000 мг на пациентку в 70–80 кг. Транексамовая кислота показала свою эффективность в многочисленных клинических рандомизированных исследованиях в различных областях хирургии, в том числе и в акушерстве [160].

Интенсивная терапия препаратами и факторами свертывания крови имеет целенаправленный характер, возмещающая недостающие факторы гемостаза. Поэтому своевременная и всесторонняя оценка системы гемостаза крайне важна.

Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза, представленная в КР, основана на четырех тестах [39, 45]:

- количество тромбоцитов. Если уровень менее $50 \times 10^9/\text{л}$ при продолжающемся кровотечении, необходимо возместить дефицит тромбоцитов тромбоконцентратом в дозе 1 доза/10 кг массы тела;
- уровень фибриногена. Если уровень менее 2 г/л, необходимо возместить его криопреципитатом в дозе 1 доза/10 кг массы тела;
- показатели АЧТВ и МНО. Если они увеличены более 1,5 раза от нормальных значений, необходимо провести переливание СЗП в дозе 15–20 мл/кг.

При проведении интенсивной терапии акушерских кровотечений необходимо обязательно отмечать и корректировать показатели кислотно-основного состояния крови, уровня ионизированного кальция и температуры тела пациента, которые являются порочной триадой, усугубляющей коагулопатическое кровотечение.

Как известно, уровень гемоглобина влияет на работу системы гемостаза в целом, увеличивая количество циркулирующих клеток крови. Критическим показателем гемоглобина, требующим заместительной терапии, является его уровень менее 70 г/л – без наличия сопутствующей патологии и менее 90 г/л – при сердечной патологии [2]. Оптимальным вариантом коррекции операционной анемии является использование аппаратной реинфузии крови, которая в многочисленных исследованиях показала свою эффективность и безопасность в акушерской практике [77].

При проведении инфузионно-трансфузионной терапии массивных послеродовых кровопотерь необходимо придерживаться ограничительной стратегии, поскольку она может предупредить ятрогенное нарушение системы гемостаза – «дiluционную коагулопатию», возникающую на фоне уже имеющегося дефицита факторов свертывания крови [18]. В КР инфузионная терапия ограничена объемом кристаллоидов – до 30–40 мл/кг, при декомпенсированном шоке предложено использовать синтетические или природные коллоиды и/или вазопрессоры [2].

Клинические рекомендации допускают применение вязкоэластических методов оценки системы гемостаза, таких как РОТЭМ и ТЭГ, подчеркивая их

положительные стороны ургентной диагностики гипокоагуляции. Однако конкретные рекомендации по интерпретации показателей данных тестов, референсных интервалов не даны и, соответственно, алгоритм действия в различных ситуациях, требующих проведения интенсивной терапии, не приведен.

1.7 Обоснование применения терлипрессина в толщу миометрия в качестве адьюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции кесарево сечение у беременных высокой группы риска

Акушерские послеродовые кровотечения остаются одной из основных причин материнской заболеваемости и летальности во всем мире, достигая до 25 % в её структуре [87]. Одной из основных причин кровотечения является атония матки (до 90 %), которая может возникать на фоне её перерастяжения и анатомической деформации [67]. Также возможны и другие причины, такие как аномалия прикрепления плаценты, оперативное родоразрешение, нарушения в системе гемостаза [13]. Для решения этой проблемы постоянно разрабатываются и совершенствуются хирургические методы гемостаза при операции кесарево сечение, позволяющие снизить объём кровопотери. На достижение этой же цели направлены исследования определения новых факторов риска, эффективности профилактического применения транексамовой кислоты и различных утеротоников [44, 123]. Продолжаются исследования по выбору безопасных и эффективных профилактических доз окситоцина и карбетоцина не только для коррекции гемодинамических нарушений, но и снижения объёма интраоперационной кровопотери [6, 7].

Несмотря на все достижения и порой кажущиеся успехи, массивные послеродовые кровотечения продолжают и сегодня оставаться глобальным вызовом современному акушерству, анестезиологии и интенсивной терапии. Поэтому не теряет свою актуальность дальнейший поиск средств профилактики и лечения атонических кровотечений во время операции кесарево сечение.

Клиническая гипотеза. Представляет интерес эффект препарата Реместип (терлипрессин), который широко используется в интенсивной терапии септического шока, гепаторенального синдрома и остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [134]. На сегодняшний день показания для применения данного вазоактивного препарата значительно расширились. Все чаще его начинают использовать для лечения и профилактики кровотечений в различных областях медицины, таких как гастроэнтерология, гинекология, абдоминальная и кардиохирургия [25, 133].

Терлипрессин представляет собой синтетический полипептид, который биотрансформируется в организме в липрессин, являющийся синтетическим аналогом вазопрессина. Липрессин способен избирательно воздействовать на вазопрессиновые рецепторы V1a, которые находятся в гладкой мускулатуре сосудов, мышечной оболочке органов брюшной полости [9] и матки, активируя их и вызывая мышечный спазм, тем самым способствуя развитию первичного гемостаза. Кроме этого, молекула терлипрессина схожа по строению с молекулой окситоцина, поэтому можно предположить, что терлипрессин способен воздействовать и на окситоциновые рецепторы [100, 126, 161], ожидая проявления не только вазопрессорного, но и утеротонического эффекта, столь важного для профилактики атонических кровотечений у пациенток высокого риска развития послеродовых кровопотерь.

К сожалению, в акушерской практике терлипрессин до сих пор практически не изучен, опубликованы лишь единичные сообщения о клинических случаях успешной терапии массивных послеродовых кровопотерь с применением в комплексе лечебных мероприятий терлипрессина [79]. Остаются опасения широкого применения препарата в связи с его мощным вазопрессорным эффектом, благодаря которому он рекомендован даже для интенсивной терапии септического шока [135]. Важно отметить, что применение вазопрессина уже вошло в международные рекомендации по лечению сепсиса Surviving Sepsis Campaign при рефракторном шоке или с целью уменьшения эффективной дозы норадреналина [130].

В последнее время появляются работы по использованию терлипрессина и

при геморрагическом шоке [69, 75]. Хотя данные исследования являются экспериментальными, тем не менее, они показали влияние препарата на увеличение среднего АД, улучшение перфузии жизненно важных органов и, самое главное, рост показателей выживаемости на ранних стадиях геморрагического шока [154].

В своей работе для того, чтобы избежать системного влияния препарата и серьёзных гемодинамических нарушений, было принято решение о применении терлипрессина в толщу миометрия, то есть внутримышечно, для локального действия препарата на сосуды миометрия и предупреждения его системного воздействия на показатели артериального давления. В ряде публикаций было показано, что на фоне применения терлипрессина в толщу миометрия в месте его введения снижается кровоток за счет сосудосуживающего эффекта, однако значимых сдвигов в системной гемодинамике не происходит [28, 74].

Резюме

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на достаточно большое количество проведенных исследований по использованию ROTEM в различных областях медицины, конкретные референсные интервалы показателей ROTEM в акушерской практике не определены. Кроме этого, не оценены показатели ROTEM у беременных, рожениц и родильниц Красноярского края, что представляется интересным, предполагая, что референсные показатели могут меняться в зависимости от региона проживания.

В клинических рекомендациях профессиональных сообществ и/или Минздрава России по лечению акушерских послеродовых кровотечений отсутствуют конкретные указания, рекомендации либо алгоритмы интерпретации показателей ROTEM и необходимых мероприятий интенсивной терапии в случае диагностики коагулопатии.

Кроме этого, необходимо проведение дальнейшего поиска дополнительных методов профилактики массивных послеродовых кровотечений с оценкой результатов эффективности их применения у беременных и рожениц с высокими факторами риска их развития.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проведено в ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, на учебной базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, протокол от 27.09.2018 № 85/2018 и соответствовало клиническим рекомендациям «Профилактика, алгоритм введения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях», а также инструкциям по применению препаратов. У всех пациенток бралось информационное согласие. На введение терлипрессина дополнительно оформлялся протокол врачебной комиссии.

Исследование было разделено на четыре этапа:

- 1) определение референсных интервалов показателей РОТЭМ во время физиологически протекающей беременности и в раннем послеоперационном периоде у женщин Красноярского края;
- 2) проведение систематического обзора и мета-анализа референсных показателей РОТЭМ у беременных и рожениц, сравнение с данными, полученными у женщин Красноярского края;
- 3) создание и внедрение алгоритма на основе ROTEM диагностики и коррекции коагулопатии во время акушерского кровотечения и оценка его эффективности;
- 4) оценка эффективности применения препарата терлипрессин в толщу миометрия в качестве адьюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции кесарево сечение.

Исходно была создана формализованная карта пациента, куда вносились данные обследований и наблюдения. В последующем на основе данной карты

средствами программного пакета Microsoft Office (Excel 2010) была реализована электронная база данных.

2.1 Первый этап исследования

На первом этапе были определены референсные интервалы показателей тестов ротационной тромбоэластометрии во время физиологически протекающей беременности и на раннем послеродовом периоде. В дальнейшем проведен корреляционный анализ полученных параметров РОТЭМ со стандартными показателями коагулограммы (АЧТВ, МНО и фибриноген) (Рисунок 2.1).

Критерии включения для данного этапа исследования: женщины в возрасте от 18 до 49 лет, с паритетом и сроком гестации без ограничения, кровопотеря не должна превышать допустимую – во время вагинальных родов это не более 500 мл, во время кесарева сечения – не более 1 000 мл, письменное согласие на проведение исследования. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, наличие онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, ментальных и психических расстройств, затрудняющих продуктивный контакт, хронического алкоголизма и наркомании, по шкале ASA 4,5,6 степени.

Изначально, в первую часть исследования были включены 258 женщин, проживающих в Красноярском крае, а затем в процессе отбора исключены 29 женщин: 21 – не дали добровольного согласия на проведение исследования, а 8 – имели соматическую патологию системы гемостаза. Женщины были разделены на 5 групп: 1-я группа (II триместр беременности) – 15 случаев (6,55 %); 2-я группа (III триместр беременности) – 79 случаев (34,49 %); 3-я группа (3–5 сутки после операции кесарево сечение) – 61 случай (26,63 %); 4-я группа (3–5 сутки после естественных родов) – 38 наблюдений (16,59 %) и 5-я (контрольная) группа – 36 небеременных женщин фертильного возраста (15,72 %).

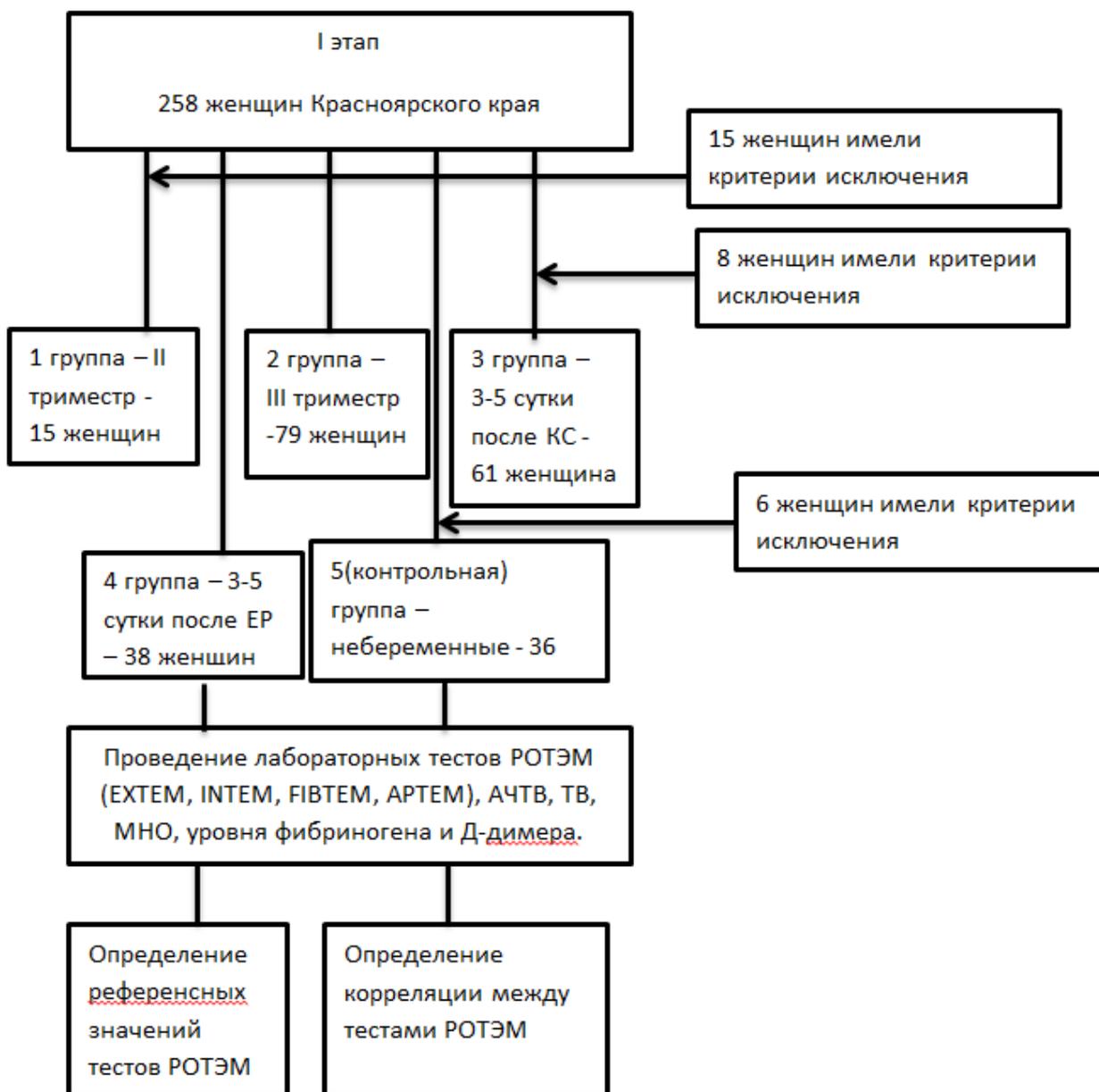


Рисунок 2.1 – Дизайн первого этапа исследования

Все женщины на первом этапе исследования были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, виду родоразрешения и объему кровопотери во время родов (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Основные характеристики исследуемых женщин. Me, Q25–Q75

Параметры	Всего	Группы исследования				
		1 группа, n = 15 (6,55 %)	2 группа, n = 79 (34,49 %)	3 группа, n = 61 (26,63 %)	4 группа, n = 38 (16,59 %)	5 группа, n = 36 (15,72 %)
30,6 (20–43)	32 (24–43)	29,9 (20–35)	30,2 (20–39)	31,8 (23–39)	29,9 (22–38)	—
32,3 (17,2–42,5)	28,9 (17,2–33,7)	29 (21,2–34,4)	30,8 (22,3–38,6)	30,4 (24,1–36,6)	29,4 (22,4–31,7)	—
164 (158–167)	164,5 (159–168)	165,5 (158–170)	162,4 (152–171)	164,3 (155–169)	165 (155–169,3)	—
1,2 (1,2–1,8)	1,2 (1–1,3)	1,2 (1–1,5)	1,2 (1,2–1,6)	1,3 (1,2–1,6)	1,2 (1,1–1,4)	—
Роды						
Кровопотеря	655 (335–954) мл	—	—	750,5 (550–900,2) мл	380,3 (300,2–475,2) мл	—

Забор венозной крови проводился отдельной венепункцией в пробирки типа «вакутейнер» с 3,2 % раствором цитрата натрия и транспортировался в лабораторию не позднее чем через 30 минут.

Одновременно с РОТЭМ оценивались стандартные показатели коагуляционных тестов, такие как АЧТВ, ТВ, МНО, уровень фибриногена и Д-димера. Определение тестов проводилось на автоматическом анализаторе ACL TOP 700 с использованием реагентов Instrumentation Laboratory, США.

2.2 Второй этап исследования

На втором этапе исследования проведен систематический обзор и мета-анализ референсных показателей у беременных и рожениц в соответствии с протоколами PRISMA и ФГБУ «ЦЭКМП» [14, 109] (Рисунок 2.2).

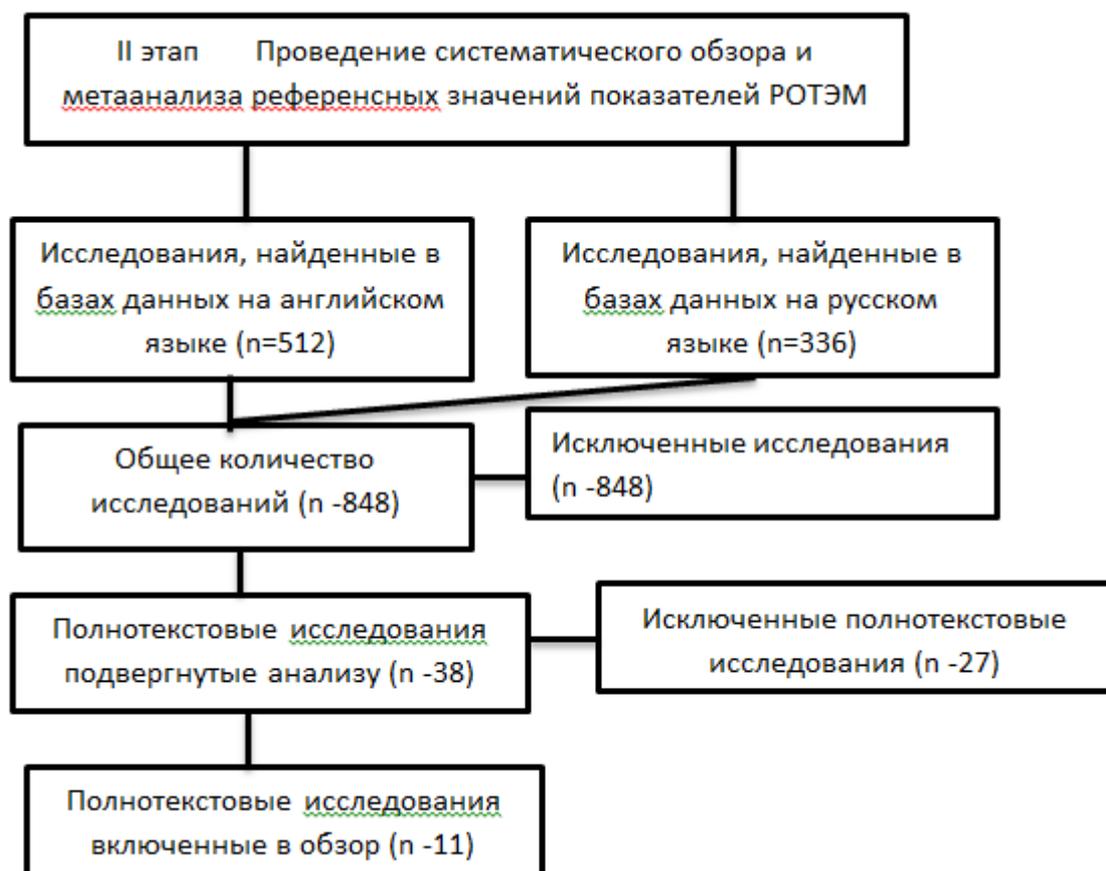


Рисунок 2.2 – Описание второго этапа исследования

Источники данных и стратегия поиска: двумя исследователями (Роненсон Александром Михайловичем и Распопиным Юрием Святославовичем) независимо друг от друга был выполнен поиск статей, опубликованных на английском языке с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2020 г. в базах данных библиотек PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) и на русском языке с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2020 г. в Академии Google (Google Scholar).

Поисковый запрос включал следующие слова: на английском «ROTEM obstetric», «Thromboelastometry obstetric», «ROTEM pregnancy» и «Thromboelastometry pregnancy», на русском «ROTEM показатели у беременных», «Тромбоэластометрия показатели у беременных», «ROTEM показатели у родильниц», «Тромбоэластометрия показатели у родильниц». Для включения в мета-анализ были отобраны все исследования, выполненные у беременных и

родильниц. Во всех найденных исследованиях была изучена библиография с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций. Изучены названия и краткое содержание исследований, чтобы удалить возможные дублирующие результаты, которые были идентифицированы при поиске в различных базах данных.

Оценка соответствия исследований критериям включения и исключения проводилась в три этапа: сначала на основе заголовка, затем на основе аннотации и, наконец, на основе полного текста статьи.

Критериями включения в обзор были:

- исследования с использованием ROTEM у беременных и рожениц в третьем триместре и с доношенным сроком;

Критерии исключения:

- исследования, не содержащие показателей анализов ROTEM;
- исследования у беременных и рожениц с неакушерской патологией;
- исследования с использованием ROTEM у беременных и рожениц с развитием послеродового кровотечения;
- исследования с использованием ROTEM у беременных и рожениц с врожденной или приобретенной патологией системы гемостаза;
- исследования с использованием ROTEM у беременных и рожениц с преэклампсией, эклампсией или любой формы HELLP-синдрома;
- описание клинических случаев,
- дублирующая публикация.

Конечными точками мета-анализа являлись средние показатели тестов ROTEM® и их стандартные отклонения, и средние ошибки с определением их референсных значений (2,5–97,5 % ДИ).

В дальнейшем, два исследователя (Роненсон Александр Михайлович и Распопин Юрий Святославович) независимо друг от друга изучили базы данных и получили потенциально релевантные исследования. Затем еще два рецензента оценивали соответствие полного текста статей критериям включения (Куликов Александр Вениаминович и Шифман Ефим Муневич). В случае необходимости

они разрешали спорные вопросы путем обсуждения. Данные публикаций, отвечающих критериям включения и исключения, были извлечены в соответствии с заранее определенными критериями. Нас интересовали данные СТ (s), CFT (s), A5 (mm), A10 (mm), A15 (mm), A20 (mm), A30 (mm), MCF, α angle (o), MI (%), касающиеся любых тестов ROTEM®.

Конечными точками мета-анализа являлись средние показатели тестов ROTEM и их стандартные отклонения, и средние ошибки с определением их референсных значений (2,5–97,5 % ДИ).

Статистическая обработка данных мета-анализа. Для расчета взвешенного среднего и взвешенного стандартного отклонения использовалась модель с фиксированным эффектом. В случае, если результаты исследований были представлены в формате медианы и межквартильных рангов, медианы и 95 % доверительного интервала, медианы и минимального и максимального значения, они были переведены в среднее значения и стандартное отклонение с использованием формулы Wan X. et al. [59]; стандартная ошибка среднего и стандартное отклонение [49].

Полученные результаты были сравнены с аналогичными результатами женщин Красноярского края.

2.3 Третий этап исследования

На третьем этапе исследования, на основании референсных значений, полученных на первом и втором этапах, а также с учетом литературных данных [47, 48, 50] в КГБУЗ КККЦОМД был разработан и внедрен алгоритм диагностики и коррекции коагулопатии при акушерском кровотечении с использованием РОТЭМ (Рисунок 2.3).

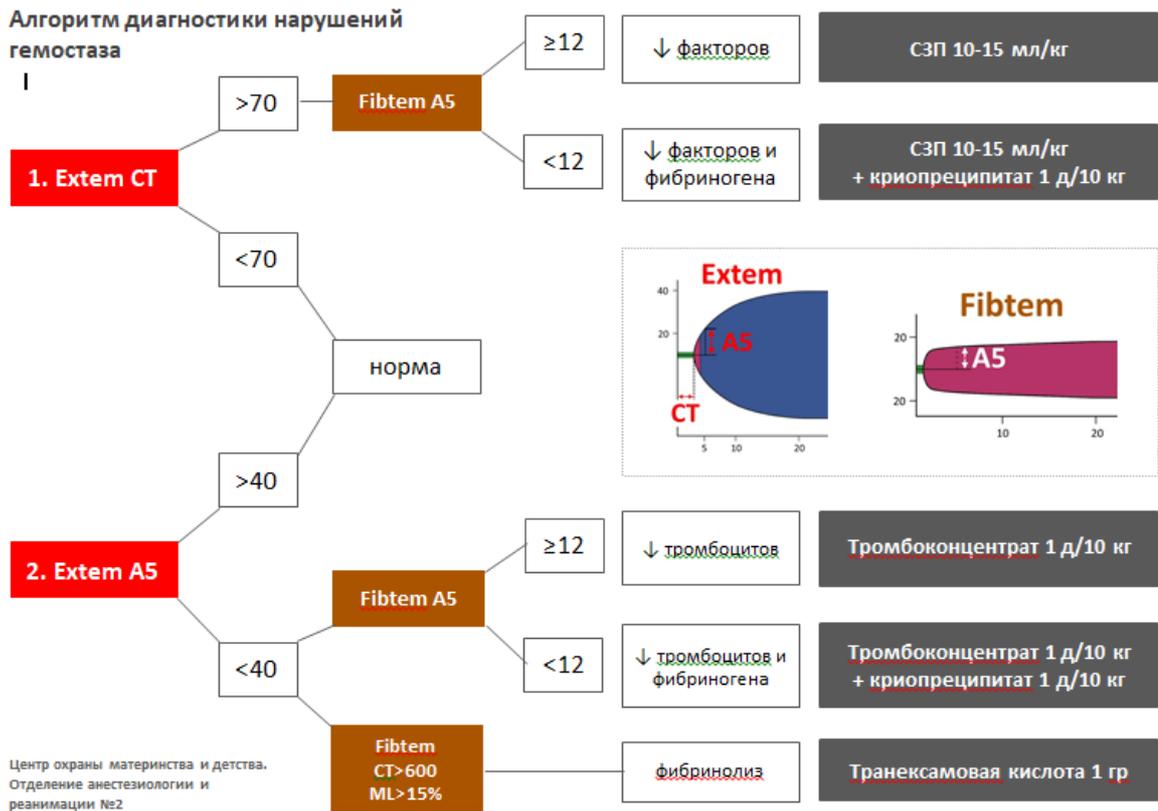


Рисунок 2.3 – Алгоритм диагностики и коррекции коагулопатии при помощи РОТЭМ во время акушерского кровотечения

Цель исследования на данном этапе – оценить эффективность диагностики и коррекции системы гемостаза при послеродовом кровотечении до и после внедрения методики РОТЭМ.

Первичная цель исследования: сравнить объем трансфузии компонентов крови и факторов свертывания крови (СЗП, Криопреципитата, Тромбомасса, КПК, Коагил VII) для коррекции гемостаза при массивном послеродовом кровотечении (ПК) до и после внедрения РОТЭМ, как метода ургентной диагностики коагулопатии в клиническую практику врача анестезиолога-реаниматолога. Определение оптимального соотношения трансфузионных сред.

Вторичные цели исследования: сравнить объем массивного послеродового кровотечения, объем инфузионной терапии (кристаллоиды и коллоиды), факторов свертывания крови, эритроцитарной массы и аутогемотрансфузии до и после внедрения РОТЭМ в клиническую практику. Оценить частоту релапаротомий,

гистерэктомии, ОДН, ОПП, длительность пребывания в ОАР и ИВЛ после операции. Уровень лактата, рН, диуреза после операции в первые 6 часов.

Изначально были изучены 273 истории болезни женщин с послеродовыми кровотечениями. Затем исключены 26 историй болезни, которые имели критерии исключения. В итоге, для оценки эффективности внедренного алгоритма были проанализированы 247 историй болезни женщин с массивными и патологическими кровотечениями более 1 500 мл. Было выделено две группы: 6-я группа – 100 историй болезни, с 01 января 2013 года по 30 декабря 2015 года до использования РОТЭМ и 7-я группа – 147 историй болезни с 01 января 2016 года по 31 декабря 2018 с использованием алгоритма РОТЭМ. В 6-й группе проводилась оценка системы гемостаза стандартными лабораторными тестами: ПТВ, МНО, АЧТВ, фибриноген. Описание третьего этапа исследования представлено на рисунке 2.4.



Рисунок 2.4 – Структура третьего этапа исследования

Критерии включения для данного этапа исследования: роженицы с наличием патологической и массивной акушерской кровопотери более 1 500 мл, которым выполнена операция кесарево сечение в плановом или в экстренном порядке, в возрасте от 18 до 49 лет.

Критерии исключения: отсутствие контроля гемостаза с использованием РОТЭМ в исследуемой группе.

Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Характеристика сравниваемых групп пациенток на 3 этапе исследования по исходным показателям

Показатель	Группа 6 (n = 100)		Группа 7 (n = 147)		<i>p</i>
	<i>Mean ± StD</i>	<i>Min–Max</i>	<i>Mean ± StD</i>	<i>Min–Max</i>	
Возраст, лет	31,6 ± 4,9	22,0–45,0	32,9 ± 5,5	16,0–48,0	0,375
Рост, см	162,2 ± 6,8	149,0–186,0	162,4 ± 6,1	145,0–180,0	0,619
Вес, кг	78,6 ± 14,4	48,3–118,0	77,1 ± 15,2	46,0–140,0	0,597
ИМТ	28,8 ± 4,9	18,9–40,5	29,2 ± 5,3	18,0–54,6	0,514
Срок гестации, нед.	38,1 ± 2,9	23,0–39,4	33,1 ± 3,1	25,0–41,0	0,663

Интенсивная терапия коагулопатии проводилась, учитывая лабораторные изменения системы гемостаза и клинической картины кровотечения: ее скорости, массивности и объема кровопотери. Критерии для начала трансфузионной терапии СЗП в 1-й группе: rАЧТВ и МНО более 1,5; объем кровопотери более 25–30 % ОЦК с нестабильной гемодинамикой, требующей проведения вазопрессорной поддержки. Показания для трансфузии тромбоконцентрата – уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, криопреципитата – уровень фибриногена по Клаусу менее 2,0 г/л. Принимались также во внимание клиническая картина, скорость и объём кровотечения, показатели гемодинамики, в частности ШИ (шоковый индекс). В крайних случаях, при массивных и профузных кровопотерях, пользовались правилом «30», для принятия решения о трансфузионной терапии, руководствуясь клиническими рекомендациями [2]. Это

правило основано на критериях [158]:

- объем кровопотери 25–30 %, шок средней степени тяжести;
- ЧСС возрастает > на 30 уд/мин.;
- ЧДД > 30/мин.;
- систолическое АД снижается на 30 мм рт. ст.;
- выделение мочи < 30 мл/час;
- снижение гематокрита < 30 %.

При положительной оценке мнемонического «Правила тридцати» интенсивная терапия проводилась согласно «Правилу четырех» [2]:

- 4 лечебные дозы эритроцитарной массы + транексамовая кислота;
- + 4 лечебные дозы СЗП;
- + 10 лечебных доз криопреципитата;
- + рекомбинантный фактор VIIa (при неэффективности других методов терапии).

В 7-й группе кроме стандартных лабораторных тестов проводилась оценка параметров РОТЭМ, тестов EXTEM и FIBTEM. Коррекция коагулопатии проводилась согласно принятому в больнице стандарту учреждения «Порядок оказания медицинской помощи при акушерском кровотечении в операционном блоке». Данный стандарт был разработан в 2017 году на основании клинических рекомендаций «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» [2], приказа Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Описание принципов целенаправленной коррекции коагулопатии представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Принцип коррекции параметров РОТЭМ при акушерском кровотечении.

Параметр РОТЭМ	Коррекция
FIBТЕМ A5 < 12 мм И EXТЕМ A5 ≥ 40 мм	Криопреципитат 1 доза/10 кг массы тела, повторить анализ
EXТЕМ A5 < 40 мм И FIBТЕМ A5 ≥ 12 мм	Тромбоконцентрат 1 доза/10 кг массы тела, повторить анализ
EXТЕМ СТ > 70 сек	СЗП 10–15 мл/кг массы тела или КПК
EXТЕМ ML > 15 %	Трамексановая кислота 10–15 мг/кг массы тела

Для оценки эффективности введенного алгоритма были определены следующие переменные:

- объем трансфузии СЗП (мл);
- объем трансфузии Криопреципитата (мл);
- объем трансфузии Тромбомассы (мл);
- объем трансфузии Эр. Массы (мл);
- объем инфузии, мл;
- объем инфузии коллоидов, мл;
- объем Аутогемотрансфузии (мл);
- количество КПК (Протромплекс/Октаплекс) (МЕ);
- количество Коагил VII (мг);
- релапаротомии, да/нет;
- гистерэктомии, да/нет;
- длительность пребывания в ОАР, часов;
- длительность ИВЛ после операции в палате ОАР, часов;
- уровень лактата после операции, ммоль/л;
- уровень pH после операции;
- диурез первые 6 часов после операции, мл.

2.4 Четвертый этап исследования

На четвертом этапе проведено многоцентровое всенаправленное когортное исследование под названием «Terli-Bleed» по определению эффективности и безопасности применения препарата терлипрессин в качестве адьюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции кесарево сечение, частоты осложнений у родильниц с высокими факторами риска развития массивных и тяжелых послеродовых кровотечений. В этом исследовании приняло участие 5 медицинских центров: Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; Алтайский краевой клинический перинатальный центр «Дар»; Кузбасская областная детская клиническая больница; Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8; Перинатальный центр при городской клинической больнице № 24 Департамента здравоохранения города Москвы. Сбор и регистрация клинических данных проводились проспективно (группа сравнения) и ретроспективно (исследуемая группа). На данном этапе было обследовано 523 беременные женщины, с высокими факторами риска по развитию кровотечения, такими как [108]:

- 1) нарушение сократительной способности матки (атония, паритет родов более 4);
- 2) многоплодная беременность, многоводие, крупный плод;
- 3) миома матки с узлом/узлами больших размеров > 5 см;
- 4) аномальная плацентация (МКБ О43, О44) – предлежание, вращение, плотное прикрепление плаценты.

После проверки критериям соответствия исключены 69 пациенток: 48 не соответствуют критериям включения, не дали согласия – 12, недостаточно клиничко-лабораторных данных – 9. После исключения осталось 351 пациентка. Структура данного этапа исследования представлена на рисунке 2.5.

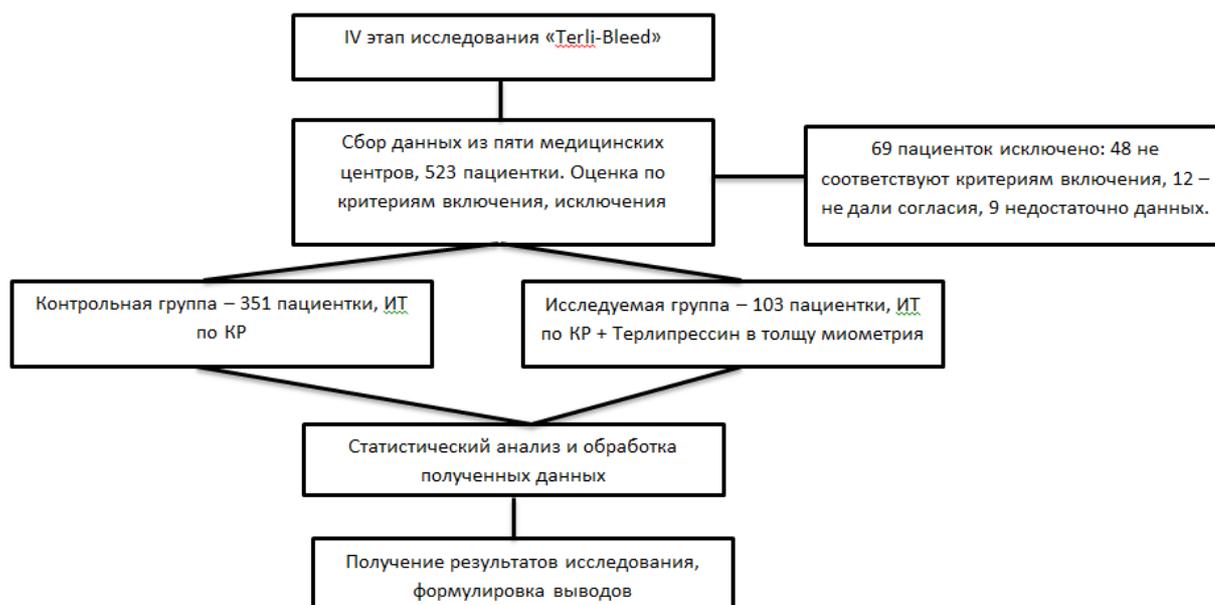


Рисунок 2.5 – Структура 4 этапа исследования

Характеристика антропометрических данных и сроков гестации сравниваемых групп представлена в таблице 2.4.

Все женщины были родоразрешены путем операции КС. Операции были выполнены как в условиях регионарной, так и общей анестезии. Оценка объёма кровопотери проводилась гравиметрическим методом, путем прямого сбора крови в градуированные ёмкости, совместно с взвешиванием пропитанных кровью салфеток и операционного белья. Контроль измеряемых параметров проводился трижды:

- 1 этап – T0, за 24 часа до операции;
- 2 этап – T1, сразу после операции;
- 3 этап – S1, на следующий день, через 24 часа после операции кесарево сечение.

Женщины были поделены на 2 группы: группа сравнения (группа 9), включившая 351 пациентку, получавшую стандартную профилактику кровотечений соответственно клиническим рекомендациям [2], и исследуемая группа (группа 8), состоявшая из 103 пациенток, получивших кроме стандартной профилактики, дополнительно препарат терлипрессин (Реместип®, Ferring

Companu, Берлин, Германия), после извлечения плода и пересечения пуповины. Терлипрессин вводился в место разреза на матке – в толщу миометрия, в дозе 0,4 мг, разведенных до 10 мл раствором 0,9 % раствора хлорида натрия [44]. Ретроспективная часть когорты исследуемых пациенток набиралась путем экстракции историй родов, соответствующих критериям включения/исключения, за указанный период из архивов лечебных учреждений, участвующих в исследовании. Проспективная часть выборки формировалась путем естественного поступления пациенток в стационары, участвующих в исследовании, и соответствующих критериям включения/исключения. Рандомизация в данном исследовании не предполагалась.

Для оценки эффекта препарата терлипрессин были определены множественные первичные конечные точки, которые позволяют оценить профилактический эффект препарата по нескольким важнейшим направлениям:

- тяжесть массивной послеродовой кровопотери;
- необходимость проведения дополнительных методов хирургического гемостаза;
- необходимости проведения гистерэктомии;
- необходимость введения утеротоников второй линии;
- необходимость проведения релапоротомии;
- оценка центральной гемодинамики и ШИ;
- оценка первичного гемостаза;
- необходимость и интенсивность инфузионно-трансфузионной терапии;
- необходимость применения факторов свертывания крови.

Вторичные конечные точки определялись с целью всесторонне оценить безопасность применения препарата Реместип в указанной популяции беременных женщин. В связи с этим оценка безопасности применения препарата также была разделена на несколько значимых направлений:

- острая дыхательная недостаточность (в том числе показания к ИВЛ);
- острое повреждение почек;

- неврологические осложнения;
- осложнения со стороны печени;
- полиорганная недостаточность;
- исход для матери;
- исход для плода;
- побочные эффекты.

Таблица 2.4 – Характеристика сравниваемых групп пациенток на 4 этапе исследования по исходным показателям

Показатель	Группа 6 (n = 100)		Группа 7 (n = 147)		p
	<i>Mean ± StD</i>	<i>Min–Max</i>	<i>Mean ± StD</i>	<i>Min–Max</i>	
Возраст, лет	32,7 ± 4,9	21,0–45,0	32,9 ± 5,3	16,0–48,0	0,675
Рост, см	164,2 ± 6,8	149,0–186,0	164,4 ± 6,1	145,0–180,0	0,719
Вес, кг	78,6 ± 14,4	48,3–118,0	79,1 ± 15,2	46,0–140,0	0,797
ИМТ	29,1 ± 4,9	18,9–40,5	29,2 ± 5,3	18,0–54,6	0,914
Срок гестации, нед.	37,1 ± 2,9	23,0–39,4	36,1 ± 3,1	25,0–41,0	0,007

Критерии включения для 4 этапа исследования: беременные женщины с высокими факторами риска по развитию массивных и тяжелых послеродовых кровотечений, которым выполнена операция кесарево сечение в плановом или в экстренном порядке, в возрасте от 18 до 49 лет, паритет и срок гестации – без ограничений, отсутствие непереносимости терлипессина.

Критерии исключения – наличие онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, ментальных и психических расстройств, затрудняющих продуктивный контакт, хронического алкоголизма и наркомании, по шкале ASA 4, 5 и 6 степени.

2.5 Статистический анализ и обработка данных

Статистический анализ данных включал проверку рядов числовых и количественных показателей на значимость различий с нормальным законом

распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова, а также методы описательной статистики, выбор которых для каждого показателя определялся результатами вышеуказанной проверки. В случаях статистически незначимого отклонения выборочного распределения от нормального уровня для статистического представления данных использовались их средние значения, стандартные отклонения и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ).

В случае статистически значимого отклонения выборочного распределения от нормального уровня распределения вероятности, для представления данных использовались медианы и интерквартильные размахи. Для сравнения групп формулировались статистические гипотезы о различии выборок в целом, которые тестировались с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни в случае двух сравниваемых групп.

Показатели дихотомического типа, а также их композиции исследовались непараметрическими методами, включая кросс-табуляцию, четырехпольные таблицы сопряженности признаков, расчет отношения шансов (ОШ) и его 95 % ДИ, параметр эффективности лечения (фактора воздействия), критерий χ^2 .

Изучение парных взаимосвязей между переменными проводилось с помощью корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Пирсона, коэффициента корреляции Спирмена и коэффициента ассоциации Крамера (V) для соответствующих типов переменных.

Уровень значимости принятия гипотезы о достоверности различия средних или других статистических параметров, а также значимости эффектов или коэффициентов корреляции, был принят равным 0,05 при мощности критерия на уровне 0,80.

Все данные, полученные в исследовании, были обработаны с помощью программы «IBM SPSS Statistics 22» для Windows (SPSS, Чикаго, Иллинойс) и Microsoft Office Excel 2013.

**ГЛАВА 3 ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНСНЫХ ИНТЕРВАЛОВ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ РОТАЦИОННОЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ
У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ
(НА ПРИМЕРЕ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ)**

В данной главе представлены результаты исследования по определению референсных интервалов показателей ротационной тромбоэластометрии у 237 женщин, беременных на разных сроках гестации и родильниц Красноярского края.

В таблицах 3.1, 3.2, 3.3 и 3.4 представлены интервалы референсных показателей ROTEM тестов EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM и основных показателей коагулограммы в исследуемых группах, которые рассчитывались в зависимости от вида распределения, а также их среднее значение. При анализе полученных результатов оказалось, что большинство показателей имеют нормальное распределение и их референсные показатели представляются в виде $\bar{X} \pm 1,96SD$. Лишь такие параметры как INTEM CT, INTEM CFT и APTEM CT во второй группе имеют ненормальное распределение и были рассчитаны в виде 2,5 и 97,5 % перцентиль.

Таблица 3.1 – Референсные интервалы показателей ROTEM, тест EXTEM

Параметры	Группы исследования				
	1 группа Хср [РИ мин–макс]	2 группа Хср [РИ мин–макс]	3 группа Хср [РИ мин–макс]	4 группа Хср [РИ мин–макс]	Контроль (5 группа) Хср [РИ мин–макс]
CT	55 [43–69]	55 [45–68]*	56 [43–70] *	53 [39–68]*, ^t	59 [43–79]
CFT	64 [47–81]*	61 [34–81]*	55 [35–74]*, ^{x,f}	55 [38–71] *, ^{x,f}	82 [50–113]
α	77 [73–81]*	78 [72–84]*	79 [76–83]*, ^x	79 [75–82] *, ^x	74 [68–79]
A5	51 [44–57]*	53 [42–64]*, ^x	57 [47–66]*, ^{x,f}	56 [46–65] *, ^{x,f}	45 [36–54]
A10	60 [55–66]*	63 [53–73]*, ^x	66 [58–74]*, ^{x,f}	65 [56–73] *, ^{x,f}	55 [46–63]
A20	66 [60–71]*	68 [61–77]*, ^x	70 [64–74]*, ^{x,f}	69 [62–77] *, ^x	61 [53–68]
MCF	67 [61–73]*	69 [61–77]*, ^x	71 [64–78]*, ^{x,f}	70 [63–78] *, ^x	62 [55–69]
ML	13 [3–22]*	10 [0–20]*, ^x	10 [0–19]*, ^{x,f}	9 [0–18] *, ^{x,f}	12 [0–20]

Таблица 3.2 – Референсные интервалы показателей ROTEM, тест INTEM

Параметры	Группы исследования				
	1 группа Хср [РИ мин–макс]	2 группа Хср [РИ мин–макс]	3 группа Хср [РИ мин–макс]	4 группа Хср [РИ мин–макс]	Контроль (5 группа) Хср [РИ мин–макс]
CT	160 [100–121]*	166 [105–227]*	158 [109–207]*	151 [113–188]*	173 [137–208]
CFT	69 [47–90]	59 [28–98]*.x	57 [32–81]*.x,f	56 [34–77]*.x	73 [48–98]
α	76 [66–85]	78 [70–84]*	79 [74–83]*.x,f	79 [74–83]*.x	75 [70–80]
A5	49 [43–55]*	53 [41–64]*.x	55 [45–65]*.x,f	54 [45–64]*.x	45 [36–53]
A10	59 [52–66]*	62 [53–72]*.x	64 [56–72]*.x,f	64 [56–72]*.x	54 [47–62]
A20	64 [59–70]*	68 [59–77]*.x	69 [62–76]*.x	69 [61–76]*.x	60 [52–67]
MCF	65 [60–70]*	69 [59–78]*.x	70 [63–77]*	69 [63–74]*.x	60 [52–68]
ML	13 [1–25]*	9 [0–18]*.x	8 [0–16]*.x,f	8 [1–16]*.x	8 [0–15]

Таблица 3.3 – Референсные интервалы показателей ROTEM, тест FIBTEM

Параметры	Группы исследования				
	1 группа Хср [РИ мин–макс]	2 группа Хср [РИ мин–макс]	3 группа Хср [РИ мин–макс]	4 группа Хср [РИ мин–макс]	Контроль (5 группа) Хср [РИ мин–макс]
CT	39 [31–79]*	39 [32–74]*, ^x	37 [32–63]*, ^{x,t}	39 [31–59]*, ^x	37 [33–80]
α	79 [50–83]*	75 [68–82]*, ^x	73 [58–79]*, ^{x,t}	78 [65–83]*, ^x	73 [52–82]
A5	18 [13–23]*	21 [13–29]*, ^x	23 [16–31]*, ^{x,t}	22 [14–29]*, ^x	13 [6–20]
A10	19 [14–25]*	23 [14–31]*, ^x	25 [18–33]*, ^{x,t}	24 [16–32]*, ^x	14 [7–21]
A20	21 [15–26]*	24 [15–33]*, ^x	27 [19–35]*, ^{x,t}	25 [16–34]*, ^x	15 [7–23]
MCF	22 [16–27]*	25 [16–34]*, ^x	28 [20–36]*, ^x	26 [17–35]*, ^{x,t}	15 [7–23]
ML	7 [0–9]*	2 [0–6]*, ^x	5 [0–11]*, ^{x,t}	5 [0–10]*, ^x	6 [0–10]

Таблица 3.4 – Референсные интервалы показателей ROTEM, тест АРТЕМ

Параметры	Группы исследования				
	1 группа Хср [РИ мин–макс]	2 группа Хср [РИ мин–макс]	3 группа Хср [РИ мин–макс]	4 группа Хср [РИ мин–макс]	Контроль (5 группа) Хср [РИ мин–макс]
CT	58 [40–75]*	56 [42–71]*,x	41 [31–71]*,x,t	43 [33–62]*,x,t	55 [40–72]
CFT	66 [40–112]*	62 [34–90]*,x	72 [47–148]*,x	69 [42–118] *,x,t	72 [41–99]
α	78 [73–88]*	78 [72–83]*,x	76 [60–81]*,x,t	77 [69–82]*,x,t	79 [75–82]
A5	54 [40–68]*	53 [42–65]*,x	63 [43–72]*,x,t	53 [42–65]*,x,t	55 [44–65]
A10	61 [48–71]*	63 [53–73]*,x	62 [43–73]*,x,t	64 [54–72]*,x,t	61 [49–72]
A20	62 [54–74]*	68 [60–77]*,x	69 [51–77]*,x,t	70 [61–78]*,x,t	62 [53–68]
MCF	67 [54–75]*	70 [62–78]*,x	71 [56–78]*,x,t	71 [61–79]*,x,t	64 [55–70]
ML	4 [0–11]*	6 [0–14]*,x	5 [0–14]*,x,t	6 [0–15] *,x,t	5 [0–10]

Одновременно с оценкой показателей ROTEM проводились измерения стандартных хронометрических показателей коагулометрических тестов (Таблица 3.5), используемых в повседневной практике для определения состояния системы гемостаза. Как оказалось, все они имеют нормальное распределение и рассчитывались через среднее (X_{cp}) и стандартное отклонение (SD) – $X_{cp} \pm 1,96SD$.

Таблица 3.5 – Референсные показатели лабораторных коагулометрических тестов

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	Контроль 5 группа
	РИ мин/макс	РИ мин/макс	РИ мин/макс	РИ мин/макс	РИ мин/макс
ПТВ, %	90–125	90–129 ^{*,x}	91–143 ^{*,x,t}	97–145 ^{*,x,t}	82–130
МНО	1 [*]	1 ^{*,x}	1 ^{*,x,t}	1 ^{*,x,t}	1
Фибриноген, г/л	3,3–5,2 [*]	3,0–6,4 [*]	4,1–6,9 ^{*,x,t}	3,3–6,6 ^{x,t,t}	2,3–4,1
АЧТВ (сек)	22–33 [*]	19–38 ^{*,x}	27–39 ^{x,t}	26–36 ^{*,x,t}	27–40
Тромбоциты, * 10 ⁹	143–321 [*]	104–376 ^{*,x}	79–359 ^{*,x,t}	89–362 ^{*,x,t}	128–364
Примечание: оценка статистически значимых различий между параметрами различных групп: * – $p < 0,05$ с контрольной группой, ^x – $p < 0,05$ с первой группой, ^f – $p < 0,05$ со второй группой, ^t – $p < 0,05$ с третьей группой.					

Для оценки достоверности различий между значениями параметров контрольной и исследуемых групп использовался U-критерий Манна – Уитни. Как видно из представленных данных, выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) практически по всем параметрам тромбоэластометрии между контрольной группой и женщинами во 2-м и 3-м триместре беременности (группы 1 и 2), женщинами послеродового периода (группы 3 и 4).

Параметры тромбоэластограммы у женщин во 2-м триместре не сильно отличаются от параметров женщин в 3-м триместре беременности, но от параметров женщин послеродового периода отличаются достоверно. При оценке различий между женщинами 2-й группы (третий триместр) и послеродовыми женщинами (3-й группы) выяснилось, что нет достоверных различий, кроме

параметров EXTEM CFT, EXTEM A5, INTEM CT, INTEM α . Однако, имеются достоверные различия между женщинами 4-й группы (после операции кесарево сечение) и женщинами 2-й группы, кроме показателей EXTEM CT и INTEM CT, INTEM A20 и INTEM MCF. У женщин послеродового периода различий между параметрами ROTEM нет, вне зависимости от способа родоразрешения.

Большой интерес представляет наличие корреляции между показателями параметров ротационной тромбоэластометрии и традиционными лабораторными тестами коагуляции. Для её проверки использовался непараметрический статистический тест Спирмена. К сожалению, не было найдено сильной корреляции между такими параметрами, как МНО и СТ EXTEM, АЧТВ и СТ INTEM. Обнаружена корреляция между показателями плотности сгустка (A5, A10, A20, MCF) в тесте FIBTEM и уровнем фибриногена по Клаусу (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Коэффициенты корреляции взаимосвязей между параметрами теста FIBTEM и уровнем фибриногена по Клаусу

Параметр ROTEM	Уровень фибриногена		
	2 группа	3 группа	4 группа
FIBTEM A5	0,75	0,6	0,56
FIBTEM A10	0,76	0,56	0,63
FIBTEM A20	0,73	0,63	0,71
FIBTEM MCF	0,74	0,65	0,65

3.1 Обсуждение полученных данных

Получены референсные показатели ротационной тромбоэластометрии у женщин красноярского края пяти групп: у небеременных, у беременных 2 и 3 триместра и женщин раннего послеродового периода после оперативного родоразрешения, и самопроизвольных родов. Как и предполагалось, в исследуемых группах имеются достоверные различия практически по всем параметрам по сравнению с контрольной группой.

При анализе референсных интервалов показателей тромбоэластометрии можно отметить, что интервалы таких показателей, как СТ и CFT в тестах EXTEM, характеризующих скорость формирования сгустка, в группах 2 (женщины в 3-м триместре беременности), 3 и 4 (женщины в послеродовом периоде) достоверно короче по сравнению с группой сравнения. А референсные интервалы таких показателей, как A5, A10, A20 и MCF в тестах EXTEM и FIBTEM, отражающие плотность сгустка на разных временных промежутках, гораздо выше в группах у беременных женщин и женщин послеродового периода по сравнению с небеременными женщинами. Всё это подтверждает, что во время беременности и в раннем послеродовом периоде происходят изменения в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, как видимо за счет увеличения уровня факторов свертывания, особенно фибриногена.

Полученные нами референсные значения ROTEM у беременных и у небеременных женщин соответствуют данным, существующим только в зарубежных публикациях [8, 20, 37, 38, 140], определенные для популяции беременных женщин своего региона, которые могут отличаться друг от друга [121].

Хорошо известно, что динамика уровня фибриногена является основным предиктором развития послеродовых кровотечений [91], и результаты его измерения используются в различных областях медицины [85], для принятия решения о проведении заместительной терапии концентратом фибриногена или криопрециптата. Имеющаяся корреляция значений амплитуды плотности сгустка в тесте Fibtex и уровнем фибриногена по Клаусу дает нам право на использование данной методики оценки системы гемостаза, как прогностического теста определения риска кровотечений у женщин в послеродовом периоде, и применение полученных результатов для коррекции гемостаза во время проведения интенсивной терапии.

Резюме

Таким образом, проведенное исследование позволило определить референсные интервалы показателей ROTEM во время физиологически протекающей беременности и в раннем послеоперационном периоде у женщин Красноярского края, которые могут использоваться практикующими врачами перинатальных центров и роддомов края в повседневной клинической практике, при диагностике и интенсивной терапии коагулопатических акушерских кровотечений.

Не выявлено значимой корреляции между такими параметрами, как МНО и СТ EXTEM, АЧТВ и CN INTEM, тогда как установлена корреляция между показателями плотности сгустка (A5, A10, A20, MCF) в тесте FIBTEM и уровнем фибриногена. Соответственно показатель плотности сгустка ROTEM может быть использован для определения гипофибриногенемии.

ГЛАВА 4 РЕФЕРЕНСНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РОТАЦИОННОЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

В данной главе обсуждается проведенный систематический обзор и мета-анализ публикаций посвященных референсным показателям ROTEM у беременных и рожениц.

При проведенном поиске на английском языке было найдено 512 потенциально соответствующих исследований, из которых 486 были исключены после просмотра заголовка или аннотации. Затем были рассмотрены полные тексты 26 статей, на предмет включения в анализ. Из них 18 статей соответствовали, как минимум, одному критерию исключения. В итоге осталось 7 статей для детального рассмотрения [30, 35, 37, 47, 91, 101, 114, 121]. Затем две статьи Lee J. et al. [38, 140] также были исключены, потому что ранее, в более поздней статье этого автора, были уже описаны исследования с показателями ROTEM беременных, проводимые в одном и том же медицинском учреждении, поэтому можно предположить наличие повторяющихся данных.

При поиске на русском языке найдено 336 потенциально подходящих исследований, из которых 324 были исключены после просмотра заголовка или резюме. На предмет включения были рассмотрены полные тексты 12 исследований. Из них 8 соответствовали, как минимум одному критерию исключения, и в итоге осталось всего 4 для детального изучения [8, 15, 20, 21]. Процесс выбора описан в главе 2, материалы и методы исследования, на рисунке 2.2.

В итоге в анализ были включены 11 исследований (7 англоязычных и 4 русскоязычных), причем из некоторых исследований данные вошли частично, так как не удовлетворяли критериям включения при детальном анализе. В результате в окончательный мета-анализ вошло 1 220 беременных и рожениц, удовлетворяющие критериям включения, которым проводились тесты ROTEM. Данные вошедших исследований представлены в таблице 4.1, а показатели тестов ROTEM в таблицах 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 и 4.6.

Таблица 4.1 – Данные исследований, включенных в систематический обзор, и мета-анализ

Автор, год, страна	Количество беременных/родильниц	ROTEM® тесты	Срок гестации, недель	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Критерии включения / исключения
Huissoud C. et al., 2009, Франция [47]	58 беременных	INTEM EXTEM FIBTEM APTEM	≥ 28	—	—	Исключение: высокое артериальное давление, гипертермия или синдром системной воспалительной реакции, определяемого как С-реактивный белок (CRP) > 5 мг/л, хронические заболевания, нарушение свертывания крови или прием антикоагулянтов / антиагрегантов.
Armstrong S. et al., 2011, Великобритания [35]	54 беременных	INTEM EXTEM FIBTEM	38 [35–41]	33,5 (5,7)	—	Исключение: возраст < 18 лет или > 45 лет, вес < 50 кг или > 100 кг, личный или семейный анамнез нарушения свертывания крови, прием препаратов, влияющих на свертывание крови, переливание крови или хирургическое вмешательство в течение предыдущих 28 дней, отклонение в общем анализе крови и анамнез курение или сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, почечные, злокачественные, заболевания печени или гипертоническая болезнь).

Продолжение таблицы 4.1

Автор, год, страна	Количество беременных / родильниц	ROTEM® тесты	Срок гестации, недель	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Критерии включения / исключения
van Rheenen-Flach L. et al., 2013, Голландия [30]	45 беременных	INTEM EXTEM	36,2 [34,1–37,4]	—	—	Включения: только беременные с неосложненным общим и акушерским анамнезом.
de Lange N. et al, 2014, Голландия [101]	150 беременных	INTEM EXTEM FIBTEM APTEM	39,6	31,6 [22–43]	24,6 [16,8–41,5]	Исключения: роды < 24 + 0 неделя беременности, наличие нарушения свертываемости крови или использование профилактической или терапевтической антикоагулянтной терапии (ацетилсалициловая кислота в течение последних 10 дней или низкомолекулярные гепарины в течение последних 48 часов).

Продолжение таблицы 4.1

Автор, год, страна	Количество беременных / родильниц	ROTEM® тесты	Срок гестации, недель	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Критерии включения / исключения
Момот А., 2015, Россия [20]	37 беременных	NATEM	34–36	—	—	<p>Включения: перво- и повторнобеременные в возрасте от 18 до 35 лет.</p> <p>Исключения: возраст > 35 лет; отягощенный акушерский и гинекологический анамнез; осложненное течение настоящего беременности; отягощенный личный геморрагический или тромботический анамнез; вспомогательные репродуктивные технологии в анамнезе или при настоящей беременности; оперативное родоразрешение в анамнезе или при настоящей беременности; наличие экстрагенитальной патологии, злокачественные новообразования; прием лекарственных препаратов во время настоящей системы, влияющих на гемостаза (антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты).</p>

Продолжение таблицы 4.1

Автор, год, страна	Количество беременных / родильниц	ROTEM® тесты	Срок гестации, недель	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Критерии включения / исключения
Duraj L. et al., 2015, Словакия [91]	50 беременных	INTEM EXTEM	34–36	—	—	<p>Включения: женщины с неосложненным акушерским анамнезом.</p> <p>Исключения: возраст до 18 лет или старше 45 лет; наличие в анамнезе нарушений гемостаза и / или тромбозов; ожирение (ИМТ > 30); антикоагулянтное и / или антитромбоцитарное лечение во время беременности; в течение последних 6 месяцев перенесли аборт или потерю беременности; женщины, не дававшие согласия на участие в исследовании.</p>

Продолжение таблицы 4.1

Автор, год, страна	Количество беременных / родильниц	ROTEM® тесты	Срок гестации, недель	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Критерии включения / исключения
Гриневич Т., 2016, Белоруссия [8]	40 беременных	INTEM EXTEM	29–40	27 [25–30]	—	<p>Включения: репродуктивный возраст, физиологически протекающая беременность; наличие двух и более физиологических родов в анамнезе; отсутствие прерываний беременности по медицинским показаниям, самопроизвольных выкидышей и других акушерских осложнений; отсутствие клинических проявлений повышенного тромбообразования.</p> <p>Исключения: наличие в личном и семейном анамнезе тромбгеморрагических осложнений, отягощенный трансфузионный и акушерский анамнез, хроническая экстрагенитальная патология, прием медикаментозных (гормональных) препаратов, влияющих на свертываемость крови.</p>
Муратова А., 2017, Россия [15]	152 беременных	NATEM	37–39	—	—	<p>Включения: здоровые беременные.</p> <p>Исключения: женщины с тромбофилией.</p>

Продолжение таблицы 4.1

Автор, год, страна	Количество беременных / родильниц	ROTEM® тесты	Срок гестации, недель	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Критерии включения / исключения
Gootjes, D.V. et al, 2019, Голландия [121]	302 беременных	INTEM EXTEM FIBTEM	39,8 [32,1–42]	32 [19–46]	25 [17–48]	Включения: возраст > 18 лет, продолжительность беременности > 24 недель. Исключения: известный личный или семейный анамнез нарушений свертывания крови, преэклампсия, HELLP-синдром, эпизод тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе или во время беременности, лечение антитромбоцитарными препаратами и/или антикоагулянтная терапия во время беременности и анемии в то время отбора проб ROTEM®.

Продолжение таблицы 4.1

Автор, год, страна	Количество беременных / родильниц	ROTEM® тесты	Срок гестации, недель	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Критерии включения / исключения
Lee J. et al, 2020, Австралия [37]	121 роженица 132 беременные	INTEM EXTEM FIBTEM	> 37	29,6 (5,4) 32,7 (5,0)	22,9 [21,2–27,2] 23,8 [21,5–26,4]	<p>Включения: возраст 18–45 лет, с индексом массы тела (ИМТ) 18,5–30 кг/м², доношенная беременность (> 37 недель).</p> <p>Исключения: сопутствующие заболевания, состояния, связанные с беременностью или принимали лекарства, влияющие на коагуляцию (гестационная гипертензия, преэклампсия и HELLP-синдром и анемия, гестационная тромбоцитопения, холестаз беременности, дородовое кровотечение, дефицит фактора V Лейдена, АФС, гемохроматоз и талассемия и вирус иммунодефицита человека), принимавшие антикоагулянты или аспирин.</p>

Окончание таблицы 4.1

Автор, год, страна	Количество беременных / родильниц	ROTEM® тесты	Срок гестации, недель	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Критерии включения / исключения
Распопин Ю., 2020, Россия [21]	79 беременных	INTEM EXTEM FIBTEM APTEM	≥ 32	29,9 [20–35]	29 [21,2–34,4]	Включения: возраст от 18 до 43 лет; кровопотеря во время вагинальных родов не более 500 мл, во время кесарева сечения не более 1 000 мл. Исключения: наличие заболеваний с нарушениями свертывания крови; приём лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз.

Таблица 4.2 – Данные тестов INTEM беременных и рожениц

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
Huissoud C. et al, 2009, Франция [47]	155 [132–186] (58)	66 [58–78] (58)	48 [45–52] (58)	—	62 [60–66] (58)	—	—	66 [63–69] (58)	—	—
Armstrong S. et al., 2011, Великобритания [35]	140 (86–168) (54)	48 (33–108) (54)	—	—	—	—	—	71 (55–79) (54)	81 (71–83) (54)	—
van Rheen-Flach L. et al., 2013, Голландия [30]	160 (27) (44)	53 (9) (44)	54 (5) (44)	64 (4) (44)	68 (4) (44)	—	70 (4) (44)	71 (4) (44)	79 (3) (44)	—
de Lange N. et al, 2014, Голландия [101]	147 [138–164] (155)	55 [49–63] (154)	—	64 [62–67] (155)	—	70 [68–73] (154)	—	71 [69–74] (154)	79 [77–80] (155)	5 [2–8] (154)
Duraj L. et al., 2015, Словакия [91]	156 [142–180] (50)	—	—	—	—	—	—	71 [68–72] (50)	—	—

Продолжение таблицы 4.2

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
Гриневич Т., 2016, Белоруссия [8]	171,3 (16,6) (40)	69,2 (13,6) (40)	—	59 (4,2) (40)	—	64,9 (4) (40)	65,5 (4.1) (40)	65,7 (4.1) (40)	76,1 (2.5) (40)	10,5 (3.2) (40)
Gootjes, D. V. et al, 2019, Голландия [121]	141 [133–150] (305)	54 [46–61] (305)	—	66 [64–69] (305)	—	—	—	73 [71–75] (305)	79 [78–81] (305)	—
Lee J. et al, 2020, Австралия [37], роженицы	162,5 (26,19) (121)	60,47 (12,6) (121)	53,06 (5,11) (121)	63,0 (4,29) (121)	66,9 (3,9) (121)	68,7 (3,72) (121)	69,6 (3,79) (121)	69,6 (3,77) (121)	77,7 (2,47) (121)	—
Lee J. et al, 2020, Австралия [37], беременные	167,7 (32,06) (132)	64,2 (15,30) (132)	51,3 (5,76) (132)	61,4 (5,14) (132)	65,4 (4,79) (132)	67,3 (4,3) (132)	68,4 (4,55) (132)	68,3 (4,43) (132)	77,1 (2,73) (132)	—

Окончание таблицы 4.2

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
Распопин Ю., 2020, Россия [21]	166 [105–227] (79)	59 [28–98] (79)	53 [41–64] (79)	62 [53–72] (79)	—	68 [59–77] (79)	—	69 [59–78] (79)	78 [70–84] (79)	9 [0–18] (79)
Примечание: Данные в таблице представлены в виде: Mean (SD) (n) или Median (IQR) (n). Для исследований: Armstrong S. et al., 2011 [35] данные представлены в виде Median (95 % reference limits) (n), Распопин Ю., 2020 [21] данные представлены в виде Mean [min–max] (n), для CT и CFT Median (95 % reference limits).										

Таблица 4.3 – Данные тестов EХТЕМ беременных и рожениц

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
Huissoud C. et al, 2009, Франция [47]	53 [47–62] (58)	74 [66–89] (58)	49 [47–54] (58)	—	64 [62–68] (58)	—	—	67 [64–71] (58)	—	—
Armstrong S. et al., 2011, Великобритания [35]	47 (31–80) (54)	50 (34–86) (54)	—	—	—	—	—	73 (66–92) (54)	80 (64–83) (54)	—

Продолжение таблицы 4.3

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
van Rheenen-Flach L. et al., 2013, Голландия [35]	92 (45) (46)	66 (18) (46)	56 (4) (46)	65 (4) (46)	69 (4) (46)	—	71 (4) (46)	72 (4) (46)	77 (3) (46)	—
de Lange N. et al, 2014, Голландия [101]	45 [41–50] (150)	69 [62–81] (149)	—	64 [61–68] (150)	—	70 [68–73] (150)	—	71 [69–74] (150)	77 [74–79] (150)	7 [4–12] (150)
Duraj L. et al., 2015, Словакия [91]	42 [39–45] (50)	—	—	—	—	—	—	71 [69–73] (50)	—	—
Гриневич Т., 2016, Белоруссия [8]	68,2 (14,2) (40)	72,1 (19,2) (40)	—	59,6 (5,3) (40)	—	65,8 (4,4) (40)	67,0 (4,3) (40)	67,2 (4,3) (40)	75,9 (3,6) (40)	10,6 (3,0) (40)
Gootjes, D. V. et al, 2019, Голландия [121]	47 [43–51] (302)	67 [58–77] (302)	—	65 [62–68] (302)	—	—	—	79 [77–81] (302)	73 [70–75] (302)	—

Окончание таблицы 4.3

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
Lee J. et al, 2020, Австралия [37], роженицы	52,2 (5,91) (121)	62,6 (13,08) (121)	54,8 (5,35) (121)	64,6 (4,42) (121)	68,4 (3,94) (121)	70,1 (3,66) (121)	71,0 (3,32) (121)	71,1 (3,36) (121)	77,6 (2,64) (121)	—
Lee J. et al, 2020, Австралия [37] беременные	53,7 (6,26) (132)	65,7 (15,20) (132)	53,2 (6,02) (132)	63,2 (5,32) (132)	67,0 (4,85) (132)	68,8 (4,57) (132)	70,0 (4,13) (132)	70,2 (4,01) (132)	77,4 (2,65) (132)	—
Распопин Ю., 2020, Россия [21]	55 [45–68] (79)	61 [34–81] (79)	53 [42–64] (79)	63 [53–73] (79)	—	68 [61–77] (79)	—	69 [61–77] (79)	78 [72–84] (79)	10 [0–20] (79)
Примечание: Данные в таблице представлены в виде: Mean (SD) (n) или Median (IQR) (n). Для исследований: Armstrong S. et al., 2011 [35] данные представлены в виде Median (95 % reference limits) (n), Распопин Ю., 2020 [21] данные представлены в виде Mean [min–max] (n).										

Таблица 4.4 – Данные тестов FIBTEM беременных и рожениц

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
Huissoud C. et al, 2009, Франция [47]	52 [46–65] (58)	—	16 [15–20] (58)	—	19 [17–22] (58)	—	—	19 [17–23] (58)	—	—
Armstrong S. et al., 2011, Великобритания [35]	49 (20–95) (54)	—	—	—	—	—	—	25 (15–38) (54)	78 (33–86) (54)	—
de Lange N. et al, 2014, Голландия [101]	39 [37–44] (153)	—	—	22 [20–26] (153)	—	24 [21–28] (153)	—	25 [22–28] (151)	79 [76–80] (150)	0 [0–0.5] (153)
Gootjes, D. V. et al, 2019, Голландия [121]	48 [44–52] (297)	—	—	21 [19–23] (297)	—	—	—	23 [20–27] (297)	79 [77–80] (297)	—
Lee J. et al, 2020, Австралия [12], роженицы	51,7 (6,21) (121)	—	21,05 (4,10) (121)	23,3 (4,54) (121)	24,4 (4,76) (121)	25,1 (4,93) (121)	25,8 (4,93) (121)	25,8 (4,86) (121)	76,2 (2,93) (121)	—
Lee J. et al, 2020, Австралия [37] беременные	53,4 (7,85) (132)	—	19,7 (3,90) (132)	21,7 (4,18) (132)	22,8 (4,34) (132)	23,4 (4,60) (132)	24,1 (4,60) (132)	24,1 (4,68) (132)	75,5 (3,81) (132)	—

Продолжение таблицы 4.4

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
Распопин Ю., 2020, Россия [21]	39 [32–74] (79)	—	21 [13–29] (79)	23 [14–31] (79)	—	24 [15–33] (79)	—	25 [16–34] (79)	75 [68–82] (79)	2 [0–6] (79)
Примечание: Данные в таблице представлены в виде: Mean (SD) (n) или Median (IQR) (n). Для исследований: Armstrong S. et al., 2011 [35] данные представлены в виде Median (95 % reference limits) (n), Распопин Ю., 2020 [21] данные представлены в виде Mean [min–max] (n).										

Таблица 4.5 – Данные тестов АРТЕМ беременных и рожениц

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
Huissoud C. et al, 2009, Франция [47]	57 [52–75] (58)	74 [64–96] (58)	49 [44–53] (58)	—	63 [60–67] (58)	—	—	67 [64–70] (58)	—	—
de Lange N. et al, 2014, Голландия [101]	43 [39–48] (152)	69 [59–78] (151)	—	64 [60–67] (153)	—	70 [67–72] (153)	—	71 [69–74] (152)	77 [75–79] (153)	4 [2–8] (152)

Продолжение таблицы 4.5

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
Распопин Ю., 2020, Россия [21]	56 [42–71] (79)	62 [34–90] (79)	53 [42–65] (79)	63 [53–73] (79)	—	68 [60–77] (79)	—	70 [62–78] (79)	78 [72–83] (79)	6 [0–14] (79)

Примечание: Данные в таблице представлены в виде: Mean (SD) (n) или Median (IQR) (n). Для исследования Распопин Ю., 2020 [21] данные представлены в виде Mean [min–max] (n), для CT Median (95 % reference limits).

Таблица 4.6 – Данные тестов NATEM беременных

Автор, год, страна	CT, s (n)	CFT, s (n)	A5, mm (n)	A10, mm (n)	A15, mm (n)	A20, mm (n)	A30, mm (n)	MCF, mm (n)	α angle, ° (n)	ML, %, (n)
Момот А., 2015, Россия [20]	702,6 (163,5) (32)	221,6 (78,5) (37)	—	39,7 (7,7) (37)	45,1 (9,1) (37)	—	—	51,1 (9,7) (37)	54,7 (9,8) (34)	—
Муратова А., 2017, Россия [15]	783 (10,1) (152)	156 (8) (152)	—	—	—	—	—	56 (7,6) (152)	41 (7,8) (152)	—

Примечание: Данные в таблице представлены в виде: Mean (SD) (n) или Median (IQR) (n).

Оценка рисков смещения рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), как правило, выполняется по рекомендациям, представленным в Кокрейновском справочнике по систематическим обзорам [49].

Мы выделили возможные факторы риска смещения: наличие родовой деятельности, ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), этническая группа.

При детальном анализе исследования Lee J. et al. [37] было выявлено, что между беременными и роженицами, несмотря на статистически значимое различие средних значений показателей INTEM, EXTEM и FIBTEM, данные показатели остаются в референсных значениях, что говорит о клинически не значимой разнице средних показателей.

Другое исследование Lee J. et al. [140] не показало статистических и клинических значимых различий показателей ROTEM между беременными с различным индексом массы тела. Сам производитель аппарата ROTEM®, компания Tem Group (Мюнхен, Германия), рекомендует, чтобы каждое учреждение здравоохранения провело собственный анализ показателей ROTEM у здоровых пациентов в своем регионе, так как географическое положение может оказывать определенное влияние на показатели системы гемостаза.

С другой стороны, анализ работы Goodjes D. V. et al. [121] не нашел статистической и клинической разницы в показателях ROTEM между беременными и родильницами в различных этнических группах (европеоидная, турецкая, марокканская, африканская, индуистская, азиатская и др.).

В общем, можно отметить, что возможные факторы риска смещения первичных конечных точек отсутствовали и все исследования, включенные в мета-анализ, имели достаточно высокое качество.

Для всех конечных результатов тестов ROTEM рассчитаны референсные значения (2,5 % – 97,5 %).

Показатели теста INTEM были получены у 1 038 беременных (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Показатели теста INTEM

Показатели INTEM	Беременные	Небеременные
	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)
CT, s	102,3–204,9	137–246
CFT, s	32,0–85,1	40–100
α angle, °	73,0–83,4	71–82
A5, mm	40,7–62,0	—
A10, mm	51,6–75,8	44–68
A15, mm	55,3–74,1	—
A20, mm	59,4–76,2	50–71
A30, mm	58,6–76,4	51–72
MCF, mm	61,7–79,0	52–72
ML, %	0,0–16,0	0–12

Показатели теста EXTEM были получены у 1 032 беременных (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Показатели теста EXTEM

Показатели EXTEM	Беременные	Небеременные
	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)
CT, s*	32,5–68,1	42–74
CFT, s	36,4–96,2	46–148
α angle, °	67,7–83,3	63–81
A5, mm	41,9–63,9	—
A10, mm	54,3–73,5	43–65
A15, mm	56,9–75,6	—
A20, mm	60,4–76,8	50–69
A30, mm	60,6–77,2	50–69
MCF, mm	62,2–83,8	49–71
ML, %	0,0–18,1	0–18

Примечание: * Исключено исследование van Rheenen-Flach L. et al. [30], так как показатель CT критически удлиннен (92 сек), что является патологией согласно другим исследованиям.

Показатели теста FIVTEM были получены у 894 беременных (таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Показатели теста FIVTEM

Показатели FIVTEM	Беременные	Небеременные
	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)
CT, s	29,9–66,8	43–69
α angle, °	67,0–85,8	—
A5, mm	9,0–30,4	—
A10, mm	14,1–29,6	9–24
A15, mm	12,9–31,7	—
A20, mm	14,5–33,3	8–21
A30, mm	14,6–33,7	—
MCF, mm	14,2–33,9	9–25
ML, %	0,0–3,6	—

Показатели теста ARTEM были получены у 289 беременных (таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Показатели теста ARTEM

Показатели ARTEM	Беременные	Небеременные
	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)	референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)
CT, s	24,8–73,7	38–79
CFT, s	33,5–100,7	34–149
α angle, °	67,2–82,2	63–83
A5, mm	35,2–61,8	—
A10, mm	50,5–70,5	—
A15, mm	35,2–74,4	—
A20, mm	58,4–75,5	—
MCF, mm	59,6–76,9	50–72
ML, %	0,0–13,2	—

Показатели теста NATEM были получены у 184 беременных (таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Показатели теста NATEM

Показатели NATEM	Беременные	Небеременные
	Референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)	Референсные показатели (2,5 % – 97,5 %)
CT, s	577,8–896,2	300–1 000
CFT, s	77,6–243,0	150–700
α angle, °	22,3–61,1	30–70
A10, mm	10,5–53,4	—
A15, mm	11,4–61,1	—
MCF, mm	36,0–69,6	40–65

4.1 Обсуждение полученных данных

Интерпретация работы свертывающей системы крови при помощи ROTEM используется в различных областях медицины для urgentной диагностики коагулопатии. ROTEM графически способна отразить работу практически всех звеньев системы гемостаза, причем оценка идет одновременно и во взаимодействии, начиная от запуска свертывания по внешнему или внутреннему пути, до анализа функциональной активности тромбоцитов и уровня фибриногена, оценивая их вклад в формировании сгустка. В дальнейшем отображается лизис фибрино-тромбоцитарного сгустка, через определенное время, определяя наличие или отсутствие гиперфибринолиза.

Первые данные референсных значений ротационной тромбоэластометрии производитель ROTEM® указал, основываясь на нескольких исследованиях, проведенных на здоровых добровольцах. В дальнейшем, появлялись больше исследований с использованием ROTEM у больных с различной патологией общего хирургического и терапевтического профиля [92]. Таким образом, были накоплены данные референсных значений ROTEM для небеременной популяции. Что касается беременных и рожениц, имеются лишь отдельные исследования, где были доступны данные ROTEM и отсутствуют исследования, обобщающие их.

В проведенном анализе данных ROTEM, полученных у 1 220 беременных и

рожениц, средний возраст составил 30,1 (1,7) 95 % ДИ 26,7–33,5 лет. Беременные и роженицы были различных этнических групп и с разных континентов.

Снижение референсных интервалов СТ и CFT, показателей, характеризующих скорость формирования сгустка, во всех тестах ROTEM (INTEM, EXTEM, FIBTEM, APTEM) свидетельствует о наличии гиперкоагуляции во время беременности за счет увеличения содержания факторов свертывания крови и количества фибриногена [112]. Верхние границы референсных интервалов параметров ROTEM, отражающих плотность сгустка на различных временных промежутках, гораздо выше аналогичных показателей, чем у небеременных, также свидетельствуют о более высоком уровне фибриногена во время беременности. На фоне этих изменений в свертывающей системе крови также необходимо отметить увеличение параметра максимального лизиса сгустка (ML) в тестах (INTEM, EXTEM, APTEM), но при этом отсутствуют существенные изменения ML в тесте FIBTEM.

В проведенном мета-анализе можно предположить несколько ограничений. Прежде всего, имеется недостаточное количество данных некоторых тестов ROTEM у беременных, чтобы сделать окончательные выводы. Ряд показателей, тестов NATEM и APTEM рассчитывались на основании одного исследования, что не отражает достоверных референсных значений в различных популяциях. В нашем исследовании, также как и в исследовании Goodjes D. V. et al. [121], не выявлено клинически значимых различий в показателях ROTEM между беременными различных этнических групп.

Резюме

Таким образом, в результате проведенного систематического обзора и мета-анализа были получены обобщенные референсные интервалы показателей ROTEM во время беременности. Выявлено наличие структурной и хронометрической гиперкоагуляции характерной для физиологически протекающей беременности.

При сравнении референсных показателей ротационной тромбоэластометрии

у беременных и рожениц, полученных при проведении мета-анализа и данных собственного локального исследования (глава 3), не найдено существенных клинических различий. Эти данные могут быть использованы в повседневной практике и быть включены в различные алгоритмы и национальные клинические рекомендации коррекции системы гемостаза при проведении интенсивной терапии массивных акушерских кровотечений.

ГЛАВА 5 РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АЛГОРИТМА «ROTEM» В ПРОЦЕССЕ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ МАССИВНОМ АКУШЕРСКОМ КРОВОТЕЧЕНИИ

В данной главе представлено описание оригинального алгоритма диагностики и коррекции нарушений в системе гемостаза при акушерском кровотечении у рожениц и родильниц на основе оценки показателей ROTEM, а также результаты оценки эффективности данного алгоритма.

5.1 Методология разработки и пошаговое описание использования алгоритма «ROTEM»

Основной целью разработки алгоритма является определение значимых показателей ROTEM, указывающих на наличие нарушений в системе коагуляции у родильниц во время коагулопатического кровотечения и назначения целенаправленной заместительной трансфузионной терапии, направленной на коррекцию нарушений в зависимости от их характера.

На основании собственного опыта и литературных данных [48, 122] в ОАР № 2 КГБУЗ КККЦОМД мною был разработан и впервые апробирован алгоритм «ROTEM» для urgentной диагностики наличия изменений в системе гемостаза. За основу принят тест EXTEM, который является основным скрининговым тестом во многих алгоритмах и руководствах по оценке свертывающей системы крови при помощи ROTEM. Референсные показатели были взяты с собственных баз данных, беременных и родильниц Красноярского края, представленных в главе 3. Выход показателей ROTEM за пределы референсных значений указывал на наличие коагулопатии, требующий совместно с оценкой клинической картины проведения той или иной интенсивной терапии. Так для оценки работы факторов свертывания крови, обеспечивающих запуск коагуляционного каскада по внутреннему или внешнему пути, основывались на показатель СТ теста 0 EXTEM, который показывает время в секундах, от запуска

самого теста до формирования сгустка в 2 мм. Данный показатель нередко сравнивают с лабораторными показателями АЧТВ и МНО [61, 127]. Увеличение данного показателя более 70 секунд свидетельствует о выходе его за верхний предел референсного показателя и наличия дефицита коагуляционных факторов свертывания крови, которые необходимо возмещать СЗП (15–20 мл\кг массы тела) или концентратом протромбинового комплекса (КПК) (25 ЕД\кг массы тела).

Далее оценивался показатель А5 EXTEM, определяющий плотность сгустка на 5 минуте теста, показывающий работу тромбоцитов и фибриногена на данном временном интервале, предоставляющий информацию о работе тромбоцитов и фибриногена. Если данный параметр менее 40 мм (ниже референсного показателя), соответственно есть дефицит либо тромбоцитов, либо фибриногена, либо того и другого. Для того чтобы провести диагностический поиск недостающего фактора свертывания необходимо выполнить тест FIBTEM и оценить плотность сгустка на 5 минуте (А5), если он менее 12 мм, это говорит о дефиците фибриногена (данный показатель коррелирует с уровнем фибриногена по Клаусу, и указывает на его уровень менее 2 г/л) [43]. В этом случае необходимо провести коррекцию гипофибриногемии криопреципитатом из расчета 1 доза/10 кг массы тела [2]. После заместительной терапии необходимо повторить тест FIBTEM А5, если он опять менее 12 мм, необходимо дополнительно ввести необходимое количество криопреципитата, если данный показатель больше 12 мм, а EXTEM А5 менее 40 мм, значит, имеет место значимая тромбоцитопатия или тромбоцитопения, которые необходимо возместить тромбоконцентратом 1 доза/10 кг массы тела [2]. После выполнения любых лечебных мероприятий необходимо повторить анализ ROTЭМ, для оценки эффективности терапии и при необходимости повторить коррекцию.

5.2 Описание алгоритма «ROTEM» диагностики и коррекции коагулопатии у родильниц при помощи ротационной тромбоэластометрии

Итак, алгоритм оценки системы гемостаза при акушерском кровотечении основывается на двух тестах ROTEM, это FIBТЕМ и EXТЕМ. Для принятия решения о необходимости проведения коррекции системы гемостаза оцениваются два параметра, это СТ – время начала образования сгустка и А5 – плотность сгустка на 5-й минуте (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Принцип коррекции параметров РОТЭМ при акушерском кровотечении.

Параметр РОТЭМ	Коррекция
FIBТЕМ А5 < 12 мм И EXТЕМ А5 > 40 мм	Криопреципитат 1 доза/10кг массы тела, повторить анализ
EXТЕМ А5 < 40 мм И FIBТЕМ А5 ≥ 12 мм	Тромбоконцентрат 1 доза/10кг массы тела, повторить анализ
EXТЕМ СТ > 70 сек	СЗП 10–15 мл/кг массы тела или КПК 25 ЕД\кг массы тела, повторить анализ

В первую очередь необходимо провести тест EXТЕМ и оценить параметры СТ и А5. Если параметр EXТЕМ СТ превышает 70 секунд, необходимо провести переливание СЗП в дозе 10–15 мл/кг массы тела или КПК 25 ЕД\кг массы тела. При снижении показателя EXТЕМ А5 менее 40 мм необходимо провести тест FIBТЕМ, для определения причины снижения плотности сгустка в тесте EXТЕМ. Если FIBТЕМ А5 менее 12 мм, необходимо провести переливание криопреципитата в количестве 1 дозы криопреципитата на 10 кг массы тела пациентки. Если FIBТЕМ А5 более 12 мм и EXТЕМ А5 менее 40 мм необходимо перелить тромбоконцентрат в количестве 1 доза на 10 кг массы тела пациентки. После проведения коррекции нарушений системы гемостаза через 10–15 минут

необходимо повторить анализ ROTEM для оценки эффективности проведенного лечения.

5.3 Оценка эффективности разработанного алгоритма диагностики и коррекции коагулопатии при акушерском кровотечении

Для оценки эффективности разработанного алгоритма проведен ретроспективный анализ 247 историй родов с послеродовыми кровотечениями более 1 500 мл, которые были разделены на 2 группы – до внедрения алгоритма ROTEM и после его внедрения.

Основные акушерские патологии, ставшие причиной кровотечения в группах, требующие проведения трансфузионной терапии, были такие патологии как аномалии прикрепления плаценты, атония матки, предлежание плаценты и миомы матки более 5 см, хотя и не достигли статистической значимости (Таблица 5.2). Эти данные согласовываются с данными ряда авторов [118].

Таблица 5.2 – Основные причины акушерских кровотечений в группах сравнения

Патология	Группа 6 (n = 100)		Группа 7 (n = 147)		p
	n	%	n	%	
Преждевременная отслойка плаценты	11	11	9	6,1	0,56
Врастание плаценты	23	23	42	28,5	0,07
Предлежание плаценты	17	17	36	24,4	0,47
Нарушения системы гемостаза	1	1	4	2,72	0,31
Разрыв матки	2	2	1	0,7	0,74
Миома матки более 5 см	19	19	38	25,8	0,05
Гипотония матки	27	27	31	21	0,12

Хочется отметить, что в 7-й группе чаще, чем в 6-й группе встречается такая патология как врастание плаценты – 28,5 % против 23 %, предлежание плаценты – 24,4 % против 17 % и нарушения системы гемостаза 2,72 % против 1 %, хотя и не достигло статистической значимости.

Если сравнивать по объему кровотечений в группах, то хочется отметить более значимое количество пациентов с массивными кровопотерями в седьмой группе, особенно таких значимых как от 2,1 л до 4,0 л более чем в 4 раза и кровопотеря более 4 литров в 2 раза (Таблица 5.3). Конечно, такой объем кровопотери несет за собой вероятность более массивной трансфузионной терапии.

Таблица 5.3 – Распределение пациенток по объему кровопотери по группам исследование

Объём кровопотери	6 группа (2013–2015 гг., n = 100)		7 группа (2016–2018 гг., n = 147)		p
	n	%	n	%	
1,5–2,0 л	73	73	41	27,9	0,510
От 2,1 до 4,0 л	18	18	85	57,8	0,075
Более 4,0 л	9	9	21	14,3	0,043

Показания для гемотрансфузии в нашем учреждении для обеих групп общее – снижение уровня гемоглобина менее 70 г/л без сопутствующей патологии и 90 г/л с сопутствующей кардиальной патологией.

Оценивая количество переливаемых аутореинфузионных эритроцитосодержащих сред, собранных аппаратным методом во время операции, можно отметить, что их количество остаётся на одном уровне и статистически не значимо (Таблица 5.4). Если рассматривать отдельно, количество переливаемой эритроцитарной массы в группе с применением алгоритма «ROTEM» оказалось, что медиана меньше практически на 200 мл по сравнению с группой сравнения и критерий Манна – Уитни близок к 0,05. С другой стороны, статистически значимо сократилось потребление СЗП в 1,45 раза и увеличилось потребление криопреципитата более чем в 2 раза. Количество переливаемого тромбоконтрата было на одном уровне и статистически оказалось не значимо.

Таблица 5.4 – Сравнение общего количества перелитых трансфузионных сред, Me [Q25–Q75]

Компоненты крови /Группа	Группа 6 n = 100	Группа 7 n = 142	Манна – Уитни, p
Интраоперационная реинфузия крови	1 241,5 [966,5–1 973,8]	1 200,0 [837,5–1 440,0]	0,141
Эр масса	1 100,5 [719,3–1 652,0]	902,5 [645,0–1 407,0]	0,061
СЗП	1 034,0 [855,3–1 511,0]	713,0 [0,0–1 074,3]	0,0001
Криопреципитат	3 [0–5]	7 [0–8,5]	0,003
Тромбоциты	0 [0–0]	0 [0–0]	0,075

Из 100 родильниц 6-й группы, с ПК более 1,5 литра и достоверным снижением уровня фибриногена менее 2,0 г/л, 12 (12 %) получили криопреципитат. Во второй группе из 142 родильниц с ПК и снижением A5 FIBTEM менее 12 мм, оказалось 31 женщина, что составило (21 %), практически два раза больше. Показатель A5 FIBTEM во второй группе составил медиана [Q25–Q75] – 7 [5–13].

Говоря об осложнениях, хочется отметить отсутствие тяжелых органических дисфункций и летальных случаев в обеих группах. Самые значимые осложнения, связанные с продолжающимся кровотечением это проведение релапаротомий и гистерэктомий, как окончательного хирургического метода остановки кровотечения. В этом отношении 6-я группа уступала 7-й группе, так как в ней чаще встречались релапаротомии – 1,2 % против 0,75 % и гистерэктомии 1,3 % против 0,8 %. Данные показатели, хотя не достигли статистической разницы, но близко к ней подошли. Ранние послеродовые кровотечения статистически значимо различаются, в группе контроля 15 %, а в группе с применением РОТЭМ 10,29 % (p = 0,045). Эти данные указывают, что проблем было больше в 6-й группе (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Осложнения в группах

Осложнения	Группа 6 (n = 100)		Группа 7 (n = 147)		p
	n	%	n	%	
Гистерэктомия	13	1,3	10	0,8	0,077
Релапоротомия	12	1,2	8	0,75	0,056
Раннее послеродовое кровотечение, до 24 часов после родов	15	15	7	10,29	0,045
Продленная ИВЛ	2	0,2	1,9	0,17	0,335
Нестабильная гемодинамика, шок	4	0,4	3,9	0,38	0,085
Снижение диуреза < 0,5 мл/кг/час	0	0	2	0,18	0,458

В целом можно отметить, что все остальные осложнения встречались крайне редко, либо не встречались совсем, это не позволяет провести точный сравнительный анализ этих данных.

Длительность пребывания в ОРИТ является дополнительным фактором, определяющим тяжесть состояния пациенток (Таблица 5.6).

Таблица 5.6 – Длительность пребывания в ОРИТ

Пребывание в ОРИТ, сутки	Группа 6 (n = 100)		Группа 7 (n = 147)		p
	n	%	n	%	
1	75	75	122	82,9	0,34
> 1	25	25	25	17,1	0,13

При сравнении распределений пребывания в ОРИТ между группами (Таблица 5.6) не было получено статистически значимых различий. Более суток в группе 6 находилось 25 % пациенток, а в 7-й группе – 17,1 %. В целом можно отметить, что пациентки 6-й группы дольше находились в ОРИТ, чем пациентки группы 7.

Таблица 5.7 – Пребывание в послеродовом отделении

Пребывание в послеродовом отделении, сутки	Группа 6 (n = 100)		Группа 7 (n = 147)		p	
	n	%	n	%		
3	19	19	51	34,8	0,439	0,439
4	18	18	63	42,6	0,785	
5	55	55	17	11,7	0,243	
6	6	6	12	8,2	0,973	
>/= 7	2	2	4	2,7	0,785	

Сравнение длительности пребывания в послеродовом отделении между группами не показало статистически значимого различия (Таблица 5.7).

Объём и характер проводимой интенсивной инфузионной терапии способен отразить тяжесть состояния пациенток, массивность и, соответственно, тяжесть уровня кровопотери, наличие коагулопатии.

Таблица 5.8 – Частота использования препаратов инфузионно-трансфузионной терапии в группах

Препараты	Группа 6 (n = 100)		Группа 7 (n = 147)		p
	n	%	n	%	
Кристаллоиды	100	100,0	147	100,0	—
Коллоиды	12	12	15	10,2	0,577
Свежезамороженная плазма	23	23	9	6,1	0,001
Эритроцитарная масса	21	21	27	18,3	0,794
Криопреципитат	8	8	32	21,7	0,093
Концентрат протромбинового комплекса	0	0,0	3	2	0,123
Коагил	1	1	4	2,7	0,561
Транексамовая кислота	46	46	29	19,7	0,0001
Аппаратная реинфузия крови	19	19	51	34,6	0,0090

Частота ряда использованных препаратов ИТТ и препаратов факторов свертывания крови имела статистически значимое различие между группами (Таблица 5.8):

- СЗП переливалась примерно в 4 раза чаще в 6-й группе, чем в 7-й группе (23 % против 6,1 %, $p = 0,001$);
- транексамовая кислота использовалась более чем в 2 раза чаще в 6-й группе, чем в 7-й группе (46 % против 19,7 %, $p = 0,0001$);
- Cell saver применялся более чем в 1,5 раза чаще в 7-й группе по сравнению с 6-й группой (19 % против 34,6 %, $p = 0,009$).

Более частое применение интраоперационной аппаратной реинфузии крови в группе 7 можно объяснить характером тяжелой акушерской патологии, такой как вращение плаценты, где Cell saver применяется в каждом случае.

Обращает на себя внимание более частое использование криопреципитата в 7-й группе, по сравнению с 6-й группой (21,7 % против 8 % $p = 0,093$) (Таблица 5.8). Данное обстоятельство указывает на то, что в 7-й группе либо чаще снижался уровень фибриногена, требующий возмещения, либо контроль уровня фибриногена в 6-й группе мог задерживаться по логистическим и технологическим причинам и полученные лабораторные результаты доставлялись уже в конце или после операции при наличии хирургического гемостаза, поэтому коррекция не проводилась.

Частота использования остальных препаратов факторов свертывания и трансфузионных сред была сопоставима в обеих группах (Таблица 5.8). Кристаллоиды переливались всем без исключения пациенткам в обеих группах.

Коротко суммируя полученные результаты по ИТТ, можно сказать, что в группе с использованием ургентной диагностики коагулопатии при помощи алгоритма «ROTEM» в разы меньше применялась свежезамороженная плазма и транексамовая кислота.

5.4 Обсуждение полученных данных

Коагулопатия является одной из редких, но грозных причин и, как правило, следствием любого кровотечения, в том числе и послеродового. Умение контролировать и поддерживать уровень факторов свертывания на достаточном

уровне является фундаментом для поддержания адекватного консервативного гемостаза. Основопологающим моментом в борьбе с коагулопатией является необходимость как можно быстрее оценить систему гемостаза и соответственно как можно быстрее принять решения о её коррекции на основе простого понятного алгоритма, который сможет помочь практикующим врачам в экстренных ситуациях принимать правильные решения, избегая возможных фатальных ошибок. Так Н. McNamara с соавторами [65] показали, что внедрение алгоритма ROTEM в практику большого стационара, позволило снизить потребление донорских препаратов крови, тем самым избежать осложнений, таких как перегрузка жидкостью (ТАСО-синдром) и острое повреждение легких на фоне переливания трансфузионных сред (TRALI-синдром).

Проводя сравнительную характеристику исследуемых групп, отмечается, что они статистически не отличались ни по антропометрическим данным, ни по сроку гестации. Количество значимых массивных кровопотерь, более 30 % ОЦК больше отмечалось в 7-й группе. Так от 2 до 6 литров на 39 % и более 6 литров на 5,3 %. Это объясняется более тяжелой патологией в 7-й группе, такой как аномалии прикрепления плаценты. В частности, вращение плаценты в 7-й группе 28,5 %, а в 6-й группе – 23 %, предлежание плаценты в 7-й группе 24 %, в 6-й группе – 17 %.

При оценке медианы количества переливаемых трансфузионных сред в исследовании статистическую значимость имела разница объемов СЗП и криопреципитата. Так в группе с применением алгоритма ROTEM имело место снижение потребления СЗП, транексамовой кислоты и увеличение потребления криопреципитата. Эти данные подтверждаются большим количеством реципиентов в 6-й группе, которым переливалась СЗП ($p = 0,001$) и криопреципитат ($p = 0,093$). Результаты, полученные в исследовании, схожи с данными полученными S. Mallaiyah с соавторами [81], который показал, что применение алгоритма ROTEM позволяет снизить общее количество потребляемых трансфузионных сред, при этом возрастает потребление концентрата фибриногена. Свежезамороженная плазма в большинстве клиник

считается единственным донатором всех факторов свертывания крови и её используют в большинстве случаев при патологической кровопотере, не дождавшись лабораторного подтверждения наличия коагулопатии. Также ошибочно считается, что использование СЗП возможно для объемной реанимации и несет за собой ряд негативных последствий [70]. Более того, в СЗП очень низкое содержание фибриногена и переливая её, даже в больших объемах, мы не сможем достигнуть целевых показателей концентрации фибриногена в плазме крови [27, 42, 47]. Поэтому не обоснованное переливание СЗП, несет собой угрозу как не восполнения адекватного уровня фибриногена, так и сохранения коагулопатии и угрозу перегрузкой жидкостным объёмом, риском развития аллергических и трансфузионных реакций. Это объясняет и разное количество ранних послеродовых кровотечений в группах. Так в группе, где применялся алгоритм ROTEM реже возникали послеродовые кровотечения в первые 24 часа, в 10,29 %, а в группе 6 в 15 %, причем эти показатели статистически значимы. Близко подошедшие к статистической значимости показатели численности релапаротомий и гистерэктомий чаще проводились в группе 6. Эти данные указывают на недостаточный уровень коагуляционного потенциала в 6-й группе, в результате чего возможно развились ранние послеродовые кровотечения, потребовавшие проведение дополнительных операций и выполнение окончательного хирургического гемостаза в виде гистерэктомии. И все это происходило с учетом того, что в 7-й группе было больше пациенток с высокими факторами риска развития послеродового кровотечения. Проводя анализ других осложнений можно отметить, что они встречались в единичных случаях и провести адекватный статистический разбор не представлялось возможным.

Длительность пребывания в ОРИТ является показателем тяжести состояния пациента не позволяющим перевести пациентку в палату послеродового отделения. При сравнении данного показателя получено статистически значимое различие. В 7-й группе 2 дня и более находилось суммарно 16,4 % пациенток, а в 6-й группе 25 %. Это подтверждает факт, что состояние пациенток 6-й группы

было тяжелее и требовало реанимационного наблюдения и лабораторного контроля более продолжительное время.

В целом хочется отметить отсутствие тяжелых органных поражений и летальных исходов в обеих группах.

Резюме

Таким образом, можно сделать выводы, что внедрение алгоритма «ROTEM» позволяет быстро и всесторонне оценить систему гемостаза при акушерском послеродовом кровотечении. Быстрое получение результатов исследования позволяет также быстро вмешаться и восстановить утраченный коагуляционный потенциал у пациенток акушерского профиля. Причем происходит целенаправленная терапия, направленная на коррекцию конкретных недостающих факторов свертывания крови. С другой стороны, не обнаружив коагулопатии нет оснований для необоснованного введения потенциально опасных трансфузионных сред. С введением алгоритма «ROTEM», удалось снизить потребление СЗП в 1,45 раза и транексамовой кислоты, частоту раннего послеродового кровотечения на 4,7 %, длительность пребывания в ОРИТ два дня и более на 10,8 % (в сравнении с контролем – 23,0 % и 12,2 % соответственно), увеличилось потребление криопреципитата.

ГЛАВА 6 АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ВВЕДЕНИЯ ТЕРЛИПРЕССИНА В ТОЛЩУ МИОМЕТРИЯ В КАЧЕСТВЕ АДЪЮВАНТА ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ У БЕРЕМЕННЫХ ВЫСОКОЙ ГРУППЫ РИСКА

В данной главе проводится оценка эффективности применения в толщу миометрия препарата терлипрессин (Реместип®), Ferring Company, Берлин, Германия) в качестве адъюванта в процессе проведения различных методов анестезии у рожениц высокой группы риска по развитию массивных и патологических кровопотерь. Оценивается только профилактический эффект препарата на объем кровопотери, выявление побочных действий и осложнения, связанные с применением препарата.

На этом этапе исследования приняло участие 523 беременные женщины, с высокими факторами риска развития послеродового кровотечения. Для начала было проведено сравнение сопоставимости групп. Для этого проведена оценка анамнестических данных и данных акушерских факторов риска по развитию кровотечения. К примеру, высокий паритет и число родов в анамнезе, аномалия прикрепления плаценты являются значимыми факторами риска развития послеродовых кровотечений. К тому же, влияние этих факторов риска значительно усиливается с неуклонным ростом частоты операций кесарево сечение [82, 117].

Таблица 6.1 – Сравнение акушерского анамнеза и наличия экстрагенитальной патологии между группами

Показатель	Группа 8 (n = 103)		Группа 9 (n = 351)		p
	n	%	n	%	
Наличие кесарева сечения в анамнезе	47	45,6	134	38,2	0,118
Наличие кровотечения во время предыдущих родов	9	8,7	13	3,7	0,038
Наличие экстрагенитальной патологии	47	45,6	61	17,4	< 0,0001

Обе группы были сопоставимы по частоте предшествующих операций кесарево сечение ($p = 0,118$) (Таблица 6.1, Рисунок 6.1). Однако наличие кровотечений в предшествующих родах в группе с применением терлипессина более чем в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой: 8,7 % против 3,7 %, если вычислять частоты ко всем пациенткам группы ($p = 0,038$). Если же исключить из расчетов пациенток, у которых не было предшествующих родов, то соотношение частот между группами будет 12,9 % (9/70) и 5,2 % (13/262). Таким образом, частота кровотечений в 9-й группе почти в 2,5 раза выше, чем группе 8, различие статистически значимо ($p = 0,023$). На основании полученных результатов, необходимо обратить внимание на то, что в исследуемой группе пациентки имели более высокий риск развития послеродового кровотечения (см. Рисунок 6.1).

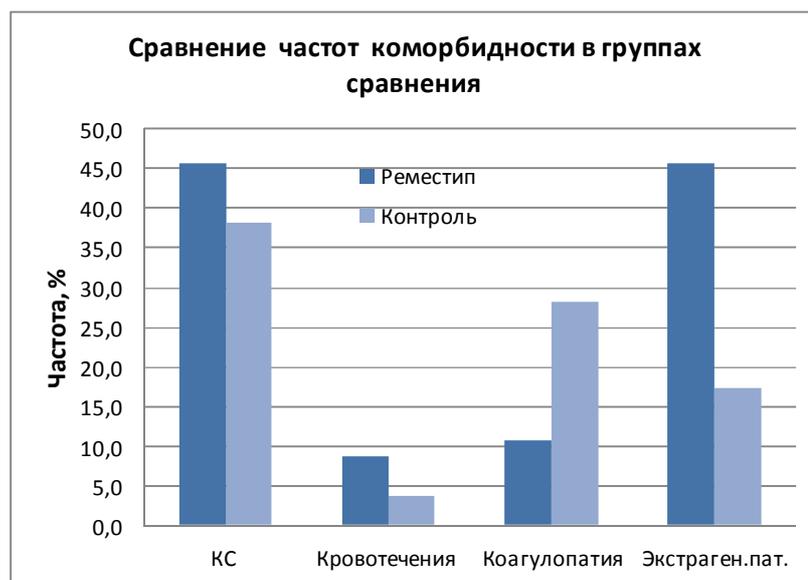


Рисунок 6.1 – Частота анамнестических факторов риска и коморбидности в группах

Частота экстрагенитальной патологии в группе 8 более чем в 2,5 раза превосходила таковую в 9-й группе, соответственно в группе сравнения 17,4 %, в исследуемой – 45,63 % при $p = 0,0001$ (см. Таблицу 6.1, Рисунок 6.1).

Таблица 6.2 – Сравнение частоты факторов риска кровотечения между группами

Факторы риска	Группа 8 (n = 103)		Группа 9 (n = 351)		p
	n	%	n	%	
Многоплодная беременность	22	21,4	119	33,9	0,016
Многоводие	11	10,7	38	10,8	0,977
Крупный плод	11	10,7	72	20,5	0,024
Предлежание плаценты	33	32,0	89	25,4	0,185
Врастание плаценты	16	15,5	26	7,4	0,013
Отслойка плаценты	3	2,9	22	6,3	0,185
Врожденные дефекты гемостаза	3	2,9	2	0,6	0,052
Гипотония матки во время операции	14	13,6	50	14,2	0,878
Миома матки (более 5см)	19	18,4	14	4,0	< 0,0001

Примечание: поскольку у ряда пациенток имелось несколько факторов риска, то сумма процентов по всем факторам превышает 100 % в обеих группах.



Рисунок 6.2 – Относительные частоты факторов риска кровотечения в группах

Анализ частоты встречаемости наличия врожденных дефектов гемостаза показал близко подошедшую к порогу статистической значимости рассчитанную вероятность p . В исследуемой группе частота выше, чем в контрольной группе почти в 5 раз (2,9 % против 0,6 %, $p = 0,054$). Частота данной патологии в целом очень низкая в популяции и для более определенного решения о достоверности различия необходима выборка значительно большего объема (Таблица 6.2). Однако следует отметить эту тенденцию уже на данной выборке (Рисунок 6.2).

Анализируя частоту встречаемости акушерских факторов риска развития кровотечения, статистически значимыми являлись такие показатели как: многоплодная беременность, крупный плод, вращение плаценты, миома матки более 5 см. В группе 9 чаще встречалась такая патология, как многоплодная беременность (33,9 % против 21,4 %) и крупный плод (20,5 % против 10,7 %). С другой стороны, в группе 8, с применением терлипрессина, в 2 раза чаще встречалась более грозная патология, такая как вращение плаценты (15,5 % против 7,4 %), которая с большей вероятностью увеличивает риск развития массивных кровотечений, угрожаемых жизни.

На основании полученных результатов, можно предположить, что в исследуемой группе пациентки имели более высокий риск развития послеродового кровотечения. В данном случае это трудно подвергнуть сомнению, так как частота факторов риска, особенно таких серьёзных, как *placenta accreta*, наличие врожденных дефектов системы гемостаза и патологическая кровопотеря во время предыдущих родов являются значимыми факторами риска [4, 133].

Изучая особенности и исходы операций кесарево сечение во время данного этапа исследования, следует отметить, что их частота не имела статистически значимых различий между группами (Таблица 6.3, Рисунок 6.3).

Таблица 6.3 – Сравнение частоты факторов риска кровотечения между группами

Особенности и исходы КС	Группа 8 (n = 103)		Группа 9 (n = 351)		p
	n	%	n	%	
Общая анестезия	10	9,7	57	16,2	0,102
Дополнительное введение утеротоника (второй линии)	29	28,2	100	28,5	0,953
Компрессионные швы на матку	8	7,8	46	13,1	0,145
Баллонная тампонада	0	0,0	8	2,3	0,121
Перевязка маточных артерий	8	7,8	37	10,5	0,420
Гистерэктомия	2	1,9	9	2,6	0,686
Релапаротомия	1	1,0	5	1,4	0,754

Примечание: поскольку у ряда пациенток имелось несколько особенностей КС, то сумма процентов по всем вариантам превышает 100 % в обеих группах.



Рисунок 6.3 – Относительные частоты особенностей и исходов КС в группах

Можно отметить тенденцию к большей частоте использования общей анестезии в группе 9, которая, однако, не достигает статистической значимости на данной выборке.

Самым важным показателем эффективности профилактики послеродовых кровотечений, конечно же, является объем кровопотери между исследуемыми группами. При оценке данного показателя не достигнуто статистически значимого различия, как на общей выборке (Таблица 6.4), так и в подгруппах, стратифицированных по методу анестезии – нейроаксиальная/общая (Таблицы 6.5 и 6.6).

Таблица 6.4 – Вся выборка. Степень массивности кровопотери

Объем кровопотери, мл	Группа 8 (n = 103)		Группа 9 (n = 351)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 1 000	76	73,8	247	70,4	0,385
1 000–2 000	16	15,5	72	20,5	0,430
2 000–3 000	7	6,8	14	4,0	0,532
>/ = 3 000	4	3,9	18	5,1	0,250

Таблица 6.5 – Нейроаксиальная анестезия. Степень массивности кровопотери

Объем кровопотери, мл	Группа 8 (n = 93)		Группа 9 (n = 294)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 1 000	72	77,4	230	78,2	0,510
1 000–2 000	13	14,0	50	17,0	0,366
2 000–3 000	5	5,4	8	2,7	0,250
< 1 000	3	3,2	6	2,0	0,435

Таблица 6.6 – Общая анестезия. Степень массивности кровопотери

Объем кровопотери, мл	Группа 8 (n = 10)		Группа 9 (n = 57)		<i>P</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
< 1 000	4	40,0	20	35,1	0,510
1 000–2 000	3	30,0	24	42,1	0,750
2 000–3 000	2	20,0	6	10,5	0,340
< 1 000	1	10,0	7	12,3	0,430

Стратификация по методу анестезии показала, что в целом распределение степеней тяжести кровопотери имеет статистически значимое различие в общей выборке и отдельно в группах терлипессина и контроля:

- общая выборка: анестезия нейроаксиальная – общая: $p < 0,0001$;
- группа 8: анестезия нейроаксиальная – общая: $p = 0,025$;
- группа 9: анестезия нейроаксиальная – общая: $p < 0,0001$.

Дальнейшее исследование этого вопроса в терминах статистических параметров числовых переменных показало, что различие между группами разнонаправлено при нейроаксиальной анестезии и общей анестезии (Таблица 6.9, Рисунок 6.5).

Медианы объема кровопотери в общей выборке различаются, и критерий Манна – Уитни указывает на статистически значимое различие распределения объема кровопотери между группами ($p = 0,002$). Можно отметить существенно более низкую медиану объема кровопотери в исследуемой группе среди пациенток, которым проводилась нейроаксиальная анестезия, по сравнению с такими же пациентками из группы сравнения (Таблица 6.7). Однако при общей анестезии медиана объема кровопотери в исследуемой группе существенно выше, чем в группе сравнения (700 против 560). Различие не достигает статистической значимости вероятно потому, что общую анестезию в исследуемой группе получили только 10 пациенток, объем для сравнения слишком мал.

Таблица 6.7 – Статистические параметры кровопотери в группах

Группа	Median	Min	Max	Q1	Q3	p
Вся выборка (n – 103/351)						
Группа 8	700,0	170,0	4500,0	500,0	1 000,0	0,002
Группа 9	800,0	101,0	10 000,0	700,0	1 000,0	
Нейроаксиальная анестезия (n – 94/294)						
Группа 8	600,0	170,0	4500,0	500,0	900,0	0,001
Группа 9	800,0	300,0	4 900,0	700,0	900,0	
Общая анестезия (n – 10/57)						
Группа 8	1 100,0	700,0	3 700,0	900,0	2 000,0	0,965
Группа 9	1 000,0	560,0	10 000,0	900,0	1 800,0	

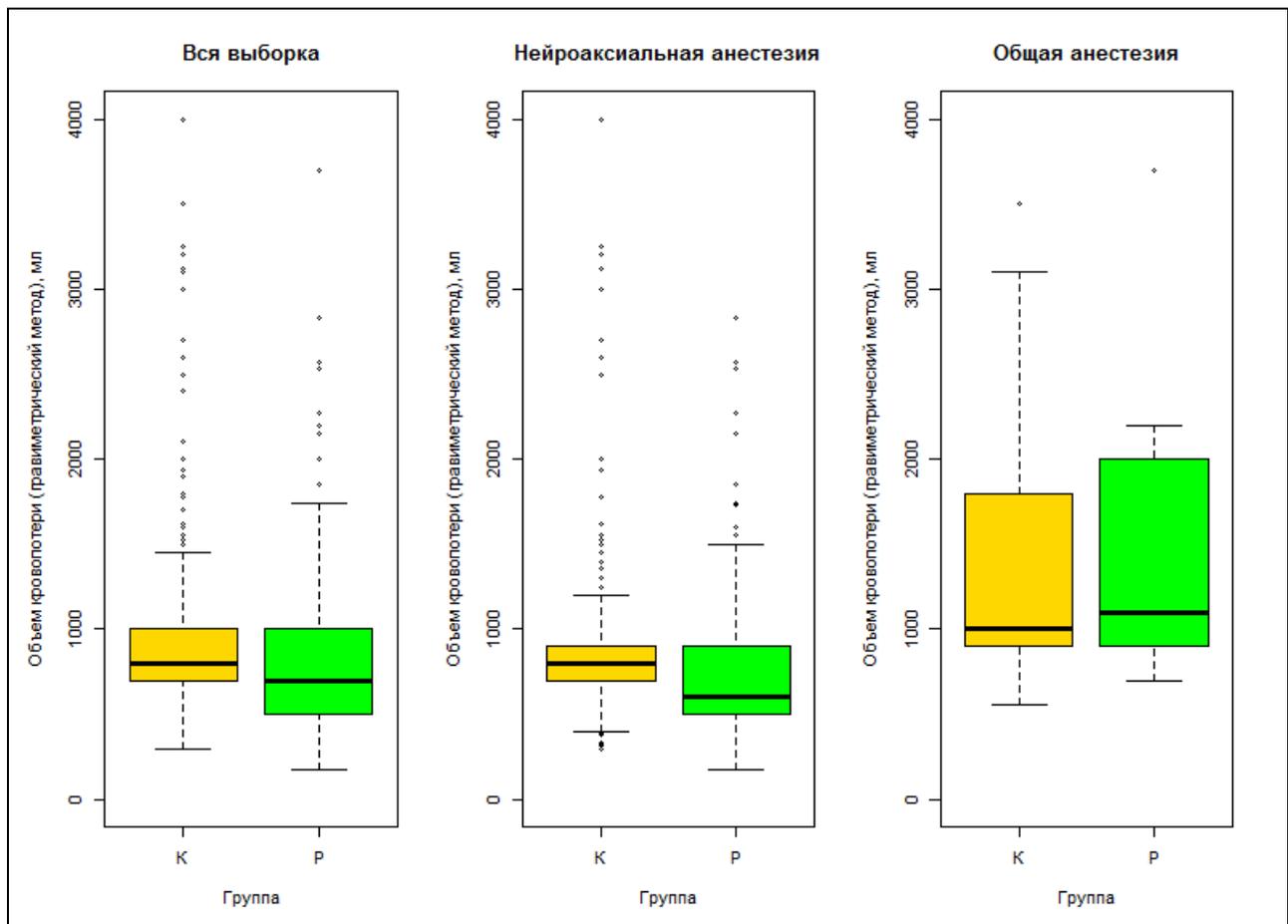


Рисунок 6.4 – Сравнение распределений объема кровопотери в общей выборке и между группами

Отмеченная находка наглядно отражается на диаграммах (Рисунок 6.4). Можно отметить существенный разброс данных и максимальные показатели в контрольной группе. Так в группе 9 максимальная кровопотеря составила 10 000 мл, а в группе 8 в два раза меньше – 4 500 мл.

В целом полученные результаты указывают на то, что различие между группами существенно проявляется:

- при использовании нейроаксиальной анестезии для операции КС;
- при объемах кровопотери 1 000 мл и менее.

Различие частоты массивных кровопотерь (> 1 000 мл) между группами на данной выборке не достигло статистической значимости.

Оценивая медиану объема кровопотери всей выборки и при нейроаксиальной анестезии, можно отметить более низкие показатели

кровопотери в исследуемой группе. Вместе с тем, можно предположить, если выделить одинаковые факторы риска, основную патологию, данные показатели могут быть еще меньше.

Второй, не менее важной, целью исследования была оценка безопасности применения препарата терлипессин в акушерской практике.

Применение терлипессина в мышечную ткань матки выбрано с целью уменьшения его системного воздействия на организм роженицы, тем самым минимизировать его неблагоприятное воздействие. Учитывая то, что терлипессин является мощным вазопрессором, при внутривенном введении он вызывает сокращения гладкой мускулатуры сосудов и внутренних органов, что приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления [136]. Клинически это может проявиться подъемом артериального давления, тахи- или брадикардией, головной болью. Также описаны клинические случаи с развитием некроза кожи на фоне применения терлипессина [58].

Практически все отмеченные осложнения имеют низкую частоту в популяции, поэтому на данной выборке с объемом в несколько сотен пациенток большинство осложнений не проявилось совсем, а те немногие, что были зарегистрированы, встречались в единичных случаях, что не позволило адекватно провести сравнительный анализ этих частот между группами (Таблица 6.8).

Таблица 6.8 – Осложнения КС в группах

Осложнения	Группа 8 (n = 103)		Группа 9 (n = 351)		p
	n	%	n	%	
Продленная ИВЛ	2	1,9	1	0,3	0,079
Нестабильная гемодинамика, шок	4	3,9	4	1,1	0,056
Декомпенсированная анемия	0	0,0	5	1,4	0,228
Наличие ОПП	0	0,0	1	0,3	0,578
Снижение диуреза < 0,5 мл\кг\час	0	0,0	3	0,9	0,335
Повышение печеночных ферментов	0	0,0	7	2,0	0,174
Аллергические реакции	0	0,0	2	0,6	0,431
Тошнота, рвота	0	0,0	2	0,6	0,431

Можно с большой осторожностью предположить, что в 8-й группе более часто, по сравнению с 9-й группой, отмечались продленная ИВЛ и нестабильная гемодинамика, шок (межгрупповое различие для обоих осложнений не достигло статистической значимости, но полученные вероятности ошибки p менее 10 %).

В контрольной группе у 7 пациенток отмечено повышение печеночных ферментов и у 3-х – снижение диуреза $< 0,5$ мл\кг\час, тогда как в исследуемой группе этих осложнений не зарегистрировано, однако различие статистически незначимо. Остальные осложнения либо отсутствовали в обеих группах, либо имели сопоставимую относительную частоту (в % от общего числа пациенток в соответствующей группе).

Хочется отметить отсутствие тяжелых осложнений в виде летальных исходов и тяжелых органических повреждений в обеих группах. Также в группе с терлипрессинем не отмечено, каких-либо осложнений, связанных с применением препарата в толщу миометрия.

Оценке гемодинамических сдвигов в исследовании уделялось особое внимание. Терлипрессин не относится к утеротоникам, а является мощным вазоактивным препаратом, который достаточно широко используется для поддержания гемодинамики во время септического шока и при интенсивной терапии кровотечений в гепатобилиарной и в сердечно-сосудистой хирургии [31, 55, 124]. Вполне понятно, что использование терлипрессина для профилактики ПК при артериальной гипертензии и заболевания в акушерстве, сопровождающиеся гипертензивными расстройствами, вызывает определенные опасения. Для оценки гемодинамической безопасности местного применения препарата были проанализированы показатели неинвазивного измерения артериального давления, ЧСС и ШИ.

При оценке показателей неинвазивного артериального давления не было найдено статистической значимой разницы в группах. Но обращает на себя внимание различие между группами средних значений диастолического АД (дАД) на этапе T0 ($p = 0,063$), а также уровня дАД (в %) по отношению к исходному (T0) на этапе S1 ($p = 0,075$). Несмотря на это, данные различия не имеют клинического

значения, так как показатели находились в допустимых значениях (Таблица 6.9). Применение терлипрессина в толщу миометрия не сопровождалось подъёмом АД ни во время операции, ни в послеоперационном периоде.

Таблица 6.9 – Показатели систолического и диастолического артериального давления в группах

Показатели гемодинамики	Этап исследования	Группа 8 (n = 103)	Группа 9 (n = 351)	p
САД, мм рт. ст.	<i>T0</i>	124,6 (2,6)	124,6 (11,8)	0,980
	<i>T1</i>	115,9 (12,6)	114,3 (10,6)	0,191
	<i>S1</i>	114,9 (9,9)	114,6 (10,1)	0,768
ДАД, мм рт. ст.	<i>T0</i>	79,1 (8,7)	77,3 (8,5)	0,063
	<i>T1</i>	71,5 (8,8)	70,0 (9,5)	0,158
	<i>S1</i>	70,8 (8,1)	71,3 (8,0)	0,611

Динамика сАД и дАД, выраженная в % от исходных значений, была схожей в обеих группах, только в группе 9 снижение дАД было менее выражено, чем в группе 8.

При оценке ЧСС было обнаружено статистические различия на этапах T1 и S1. В группе 8 медиана и интерквартильный интервал ЧСС оставались примерно на одном и том же уровне за весь период наблюдения, тогда как в контрольной группе медиана ЧСС последовательно снижалась вместе с интерквартильным размахом. Это различие в динамике ЧСС четко видно на рисунке 6.5.

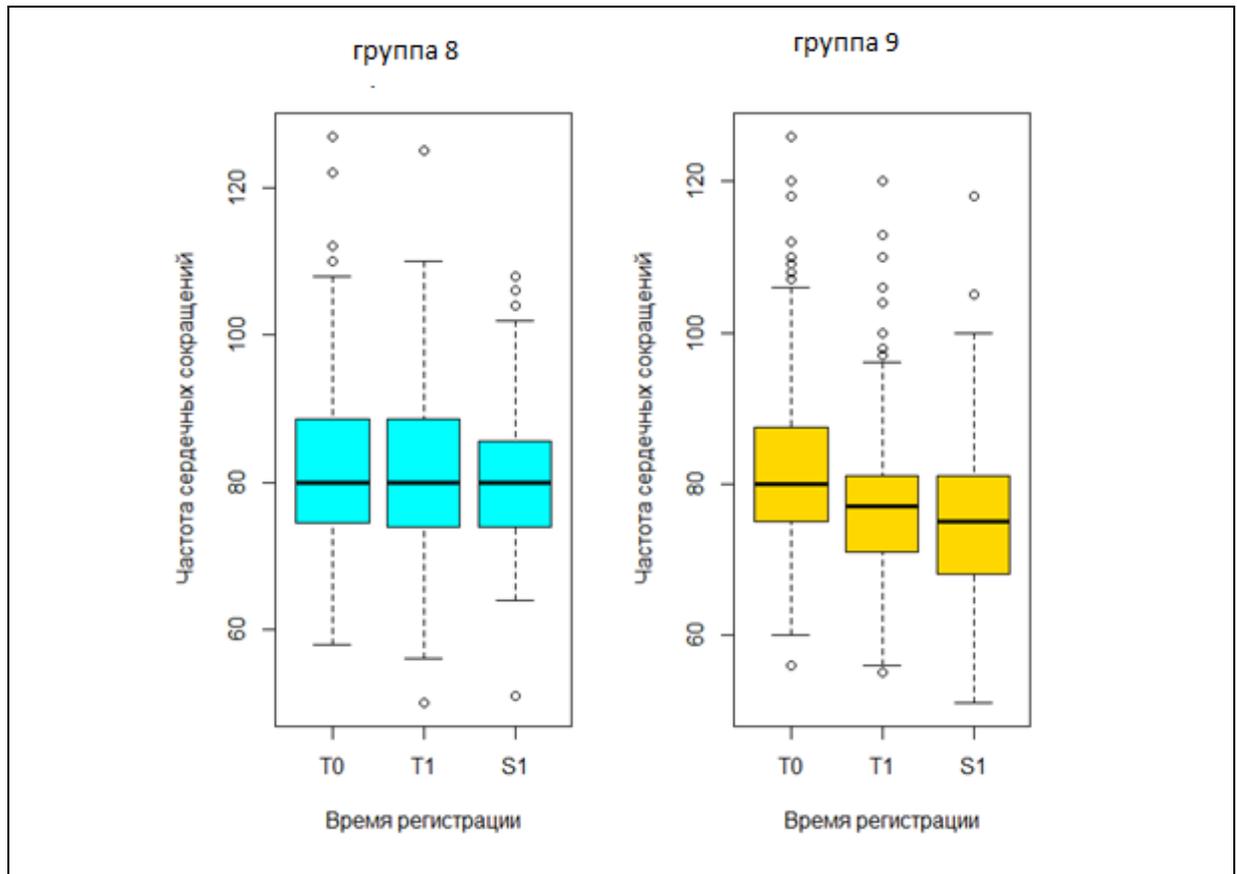


Рисунок 6.5 – Сравнение динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах

В последнее время большой интерес представляет показатель ШИ, измеряемый как соотношение ЧСС к сАД, являясь маркером гемодинамической нестабильности и гиповолемии при кровотечениях [103]. В нашем исследовании наблюдалось существенное различие между группами в динамике шокового индекса. В 8-й группе медиана и среднее значение шокового индекса возросли от T1 к T0 и остались на том же уровне к этапу S1. В 9-й группе эти величины возросли от T0 к T1 и вернулись примерно к исходным значениям к этапу S1 (Рисунок 6.6). В 9-й группе подъем шокового индекса к этапу T0 в % к исходному уровню был менее значителен, чем в ГИ. К этапу S1 среднее значение его изменения составляло 102 %, что несущественно отличается от 100 % (отсутствие изменения по сравнению с исходным уровнем) (Таблица 6.10).

Таблица 6.10 – Оценка динамики ШИ в группах

Показатели гемодинамики	Этап исследования	Группа 8 (n = 103)	Группа 9 (n = 351)	<i>p</i>
Шоковый индекс	T0	0,67 (0,11)	0,67 (0,29)	0,985
	T1	0,71 (0,10)	0,68 (0,10)	0,017
	S1	0,71 (0,11)	0,66 (0,11)	0,0007
Шоковый индекс, % от исходного	T1	108,4 (44,6)	105,8 (17,8)	0,225
	S1	107,3 (20,5)	102,7 (20,2)	0,042

Рисунок 6.6 демонстрирует различие динамики шокового индекса между группами, особенно на этапе S1.

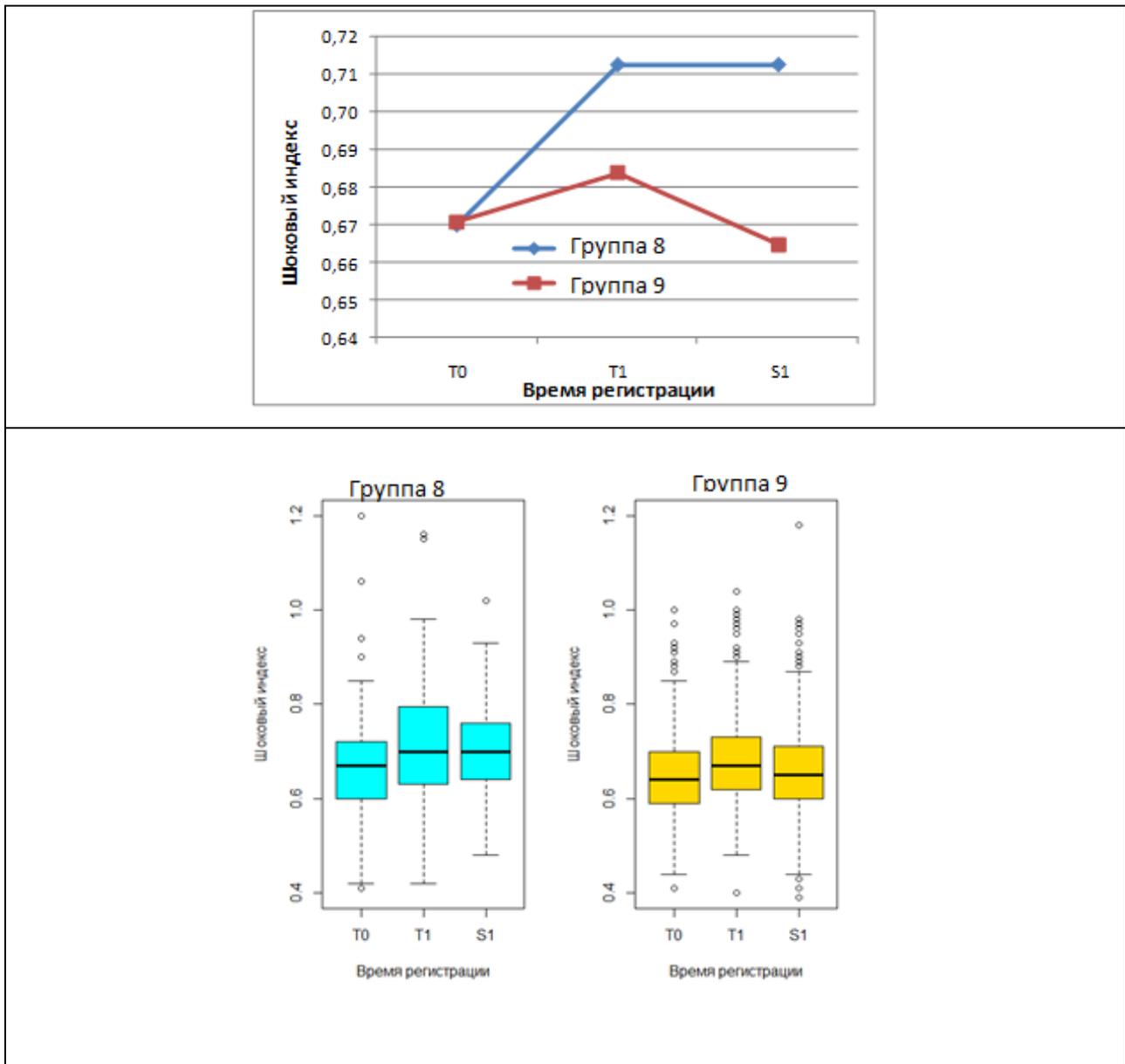


Рисунок 6.6 – Сравнение динамики шокового индекса в группах. Средние значения (верхний график); медианы, интерквартильный интервал, размах (нижний график)

Тем не менее, данные изменения показателей ШИ не имели клинического значения, так как находились в допустимых значениях.

В исследовании проводилась оценка клинко-лабораторных исследований. На всех этапах исследования была проведена оценка и сравнение различных клинко-лабораторных показателей с целью определения эффективности в отношении снижения объёма кровопотери и безопасности применения в

акушерстве терлипрессина, вводимого в миометрий во время операции КС. Проводилась оценка таких показателей, как РАК, данные кислотно-основного состояния крови, лактата и системы гемостаза, включая оценку интегральных методов, таких как ротационная тромбоэластометрия.

При оценке данных медианы и вариабельности (интервал между 1-м и 3-м квартилями) уровня гемоглобина показатели не имели статистически значимого различия на этапах T0 и T1 (Таблица 6.11, Рисунок 6.7).

Таблица 6.11 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности гемоглобина

Показатель	Этап	Группа 8		Группа 9		p (M-W)
		N	Med [Q ₁ ; Q ₃]	N	Med [Q ₁ ; Q ₃]	
Гемоглобин, г/л	T0	102	117,5 [106,0; 125,0]	345	116,0 [106,0; 124,0]	0,657
	T1	96	111,5[101,5; 118,5]	297	108,0 [97,0; 119,0]	0,291
	S1	101	109,0 [97,0; 118,0]	340	104,0 [95,0; 112,0]	0,029

Примечание: p (M-W) – результаты использования непараметрического критерия Манна – Уитни для оценки статистической значимости различия выборочных распределений между группами.

Однако на этапе послеоперационного контроля данных (этап S1) медиана и оба квартиля уровня гемоглобина в группе 8 были статистически значимо выше, чем в группе 9 (p = 0,029) (Рисунок 6.7). Несмотря на то, что размах уровней гемоглобина в обеих группах почти совпадает, пациентки группы 8 чаще имеют более высокие значения гемоглобина, чем пациентки в группе 9. Эта тенденция заметна уже на этапе предоперационного наблюдения – T1 (см. Рисунок 6.7 – средняя диаграмма).

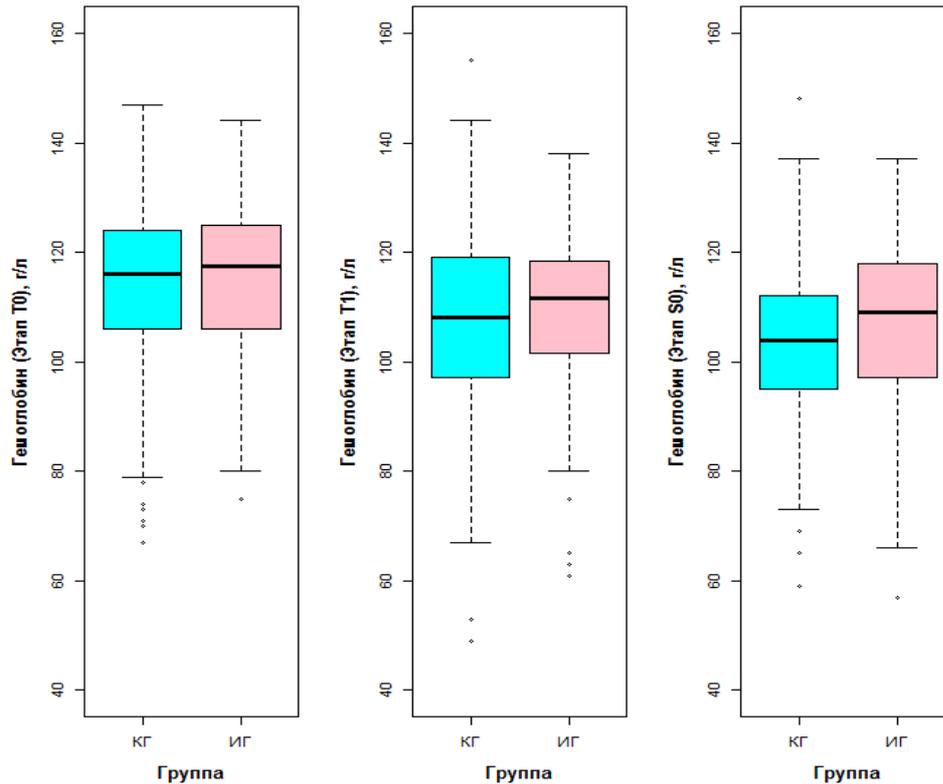


Рисунок 6.7 – Сравнение распределений уровня гемоглобина между группами на разных этапах исследования

Распределение и медиана уровня тромбоцитов имеет статистически значимое различие между группами на этапе S1 ($p = 0,0003$). На этапе S1 уровень тромбоцитов в целом заметно ниже у пациенток группы 8 по сравнению с группой 9 (Таблица 6.12, Рисунок 6.8).

Таблица 6.12 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности тромбоцитов между группами

Показатель	Этап	Группа 8		Группа 9		p (M-W)
		n	Med [Q ₁ ; Q ₃]	n	Med [Q ₁ ; Q ₃]	
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	T0	102	214,5 [172,0; 262,0]	346	213,0 [178,0; 264,0]	0,524
	T1	96	193,0 [151,0; 223,0]	295	200,0 [164,0; 241,0]	0,090
	S0	101	193,0 [157,0; 238,0]	340	220,0 [180,0; 274,0]	0,0003

Визуальное различие динамики уровня тромбоцитов в группах представлено на рисунке 6.8.

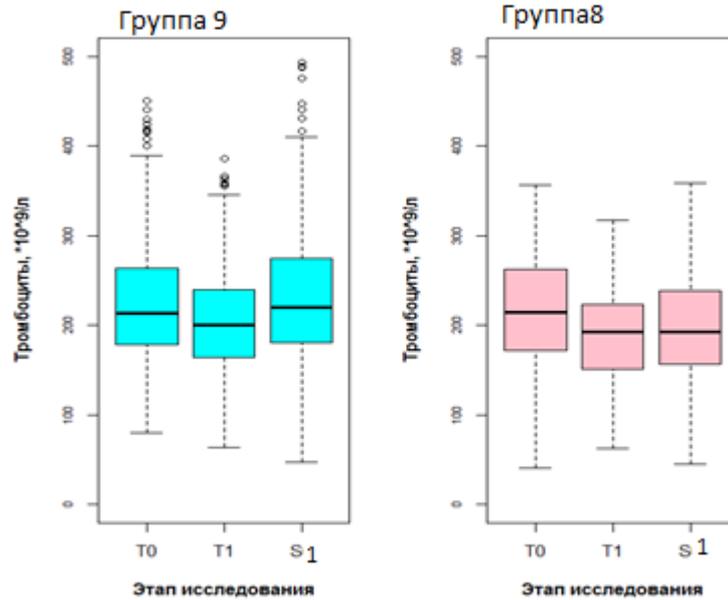


Рисунок 6.8 – Сравнение распределений уровня тромбоцитов между различными этапами исследования

Медианы и вариабельность показателя ТВ не имели статистически значимых различий на всех этапах исследования. Количество пациенток в группе 9, которым проводилась оценка ТВ на этапе послеоперационного наблюдения, составляет всего 12 женщин. Возможно, это мешает достигнуть статистической значимости той тенденции, которая отмечается визуально на графике.

Выборочные распределения значений АЧТВ на этапах T0 и T1 не имеют статистически значимых различий между группами. На этапе S1 уровень этого показателя в группе 8 выше (35,00 [30,40; 38,10]) по сравнению с группой контроля (29,70 [27,80; 34,00]), эффект статистически значим ($p < 0,0001$). В этой точке исследования медиана в группе 8 находится выше 75 %-го перцентиля группы 9. Динамика уровня АЧТВ за период наблюдения также различается между группами (Рисунок 6.9).

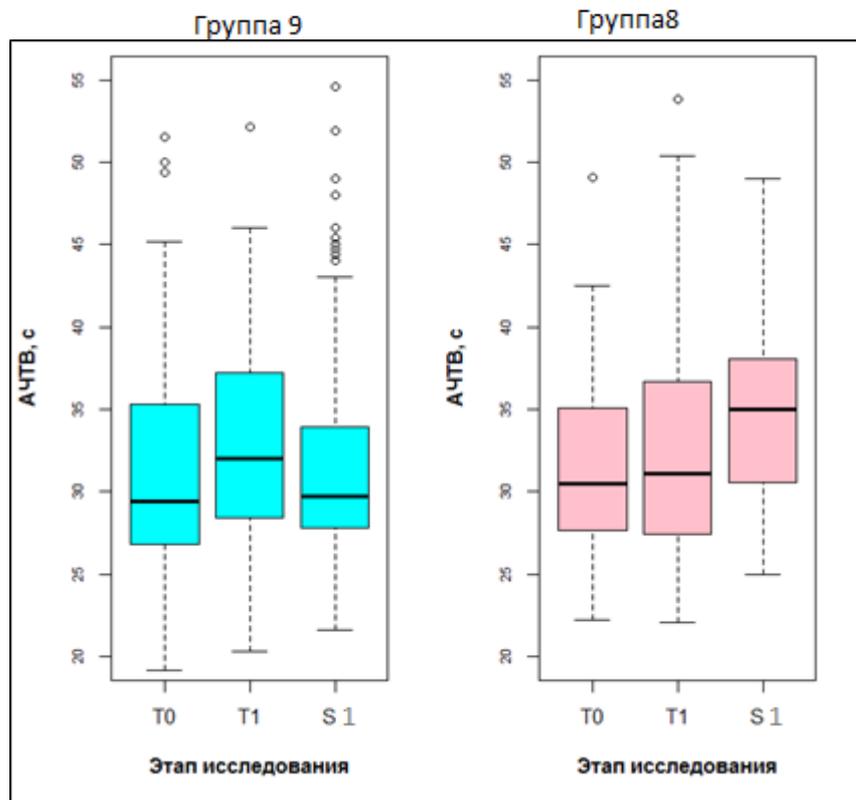


Рисунок 6.9 – Сравнение распределений уровня АЧТВ между этапами исследования в одной и той же группе

На этапах T0 и T1 медианы уровней фибриногена были сходными, вариабельность была выше в группе 9 (Таблица 6.13, Рисунок 6.10). Однако на этапе S1 выборочная медиана концентрации фибриногена в группе 9 существенно превышала медиану в группе 8 (Рисунок 6.11), эффект статистически значим ($p < 0,0001$).

Таблица 6.13 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности уровня фибриногена между группами

Показатель	Этап	Группа 8		Группа 9		p (M-W)
		n	Med [Q ₁ ; Q ₃]	n	Med [Q ₁ ; Q ₃]	
Фибриноген, г/л	T0	102	4,14 [3,70; 4,62]	341	4,20[3,80; 5,00]	0,043
	T1	91	3,70 [3,30; 4,27]	116	3,80 [3,10; 4,48]	0,647
	S0	86	3,96 [3,60; 4,40]	223	5,00 [4,00; 6,00]	< 0,0001

Половина пациенток в группе 8 имела значения фибриногена менее 4 г/л, тогда как в группе 9 таких было в 2 раза меньше (25 %).

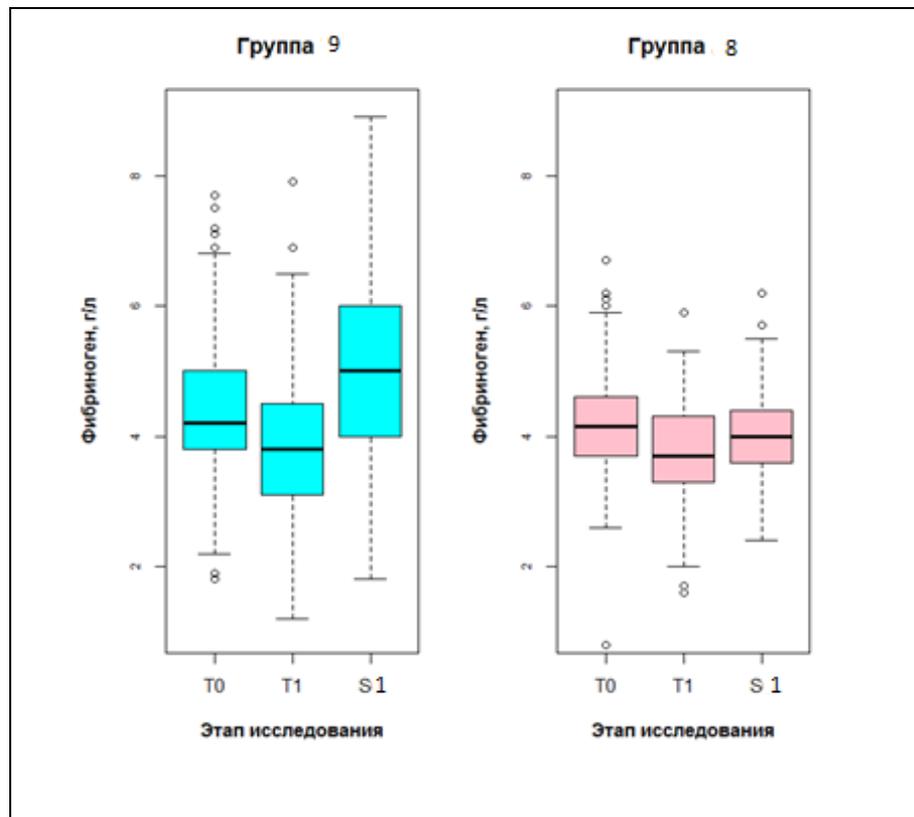


Рисунок 6.10 – Сравнение распределений уровня фибриногена на различных этапах исследования

Профиль динамики уровня фибриногена в обеих группах был схожим, но если в группе 8 после снижения к этапу T1 в точке S1 фиксировалось возвращение (увеличение) к исходным значениям, то в группе 9 – уровень фибриногена на этапе S1 был значительно выше исходных значений (см. Рисунок 6.10), эффект статистически значим.

Выборочное распределение показателя лактата артериальной крови имеет статистически значимое различие между группами только на этапе S1 ($p = 0,027$) (Таблица 6.14), при этом показатели медианы одинаковы, а показатели третьего квартиля выше в 9-й группе.

Таблица 6.14 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности показателей лактата артериальной крови между группами

Показатель	Этап	Группа 8		Группа 9		P (M–W)
		n	Med [Q ₁ ;Q ₃]	n	Med [Q ₁ ;Q ₃]	
Лактат, моль/л	T0	59	1,80 [1,40; 2,40]	38	2,15 [1,40; 2,60]	0,127
	T1	63	2,10 [1,70; 2,76]	23	2,10 [1,10; 2,70]	0,285
	S1	64	1,60 [1,08; 2,00]	33	1,60 [1,50; 2,40]	0,027

Значения первого квартиля на этапе S1 уровня лактата в группе 8 ниже, чем у пациенток в группе 9.

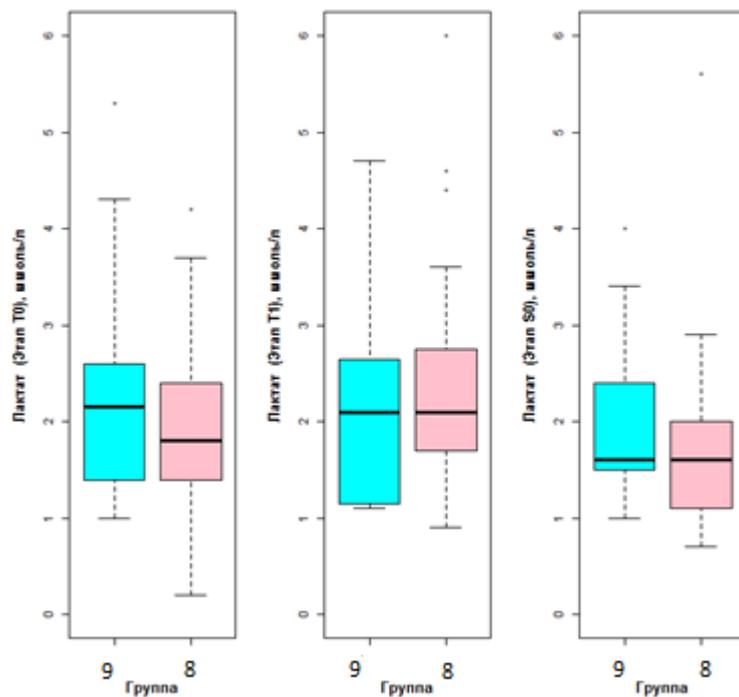


Рисунок 6.11 – Сравнение распределений уровня лактата артериальной крови между группами на разных этапах исследования

Изменение вариабельности показателя уровня лактата в КГ от этапа T0 к этапу S1 практически отсутствует (Рисунок 6.11).

Уровень показателя рН артериальной крови заметно ниже в группе 9, чем в группе 8, эффект статистически значим на протяжении всех этапов исследования

($p = 0,003$, $p = 0,0009$, $p = 0,006$ в точках регистрации T0, T1, и S1 соответственно) (Таблица 6.15).

Таблица 6.15 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности рН между группами.

Показатель	Этап	Группа 9		Группа 8		p (M–W)
		n	Med [Q ₁ ;Q ₃]	n	Med [Q ₁ ;Q ₃]	
рН арт.крови	T0	33	7,37 [7,34; 7,40]	58	7,42 [7,35; 7,44]	0,003
	T1	5	7,33 [7,23; 7,34]	48	7,40 [7,38; 7,43]	0,0009
	S1	35	7,40 [7,37; 7,42]	63	7,42 [7,40; 7,45]	0,006

Особенно выражено различие между группами по этому показателю в точке T1 (Рисунок 6.12), где пересечение интервалов значений для групп минимально, а значения – существенно ниже в группе 9.

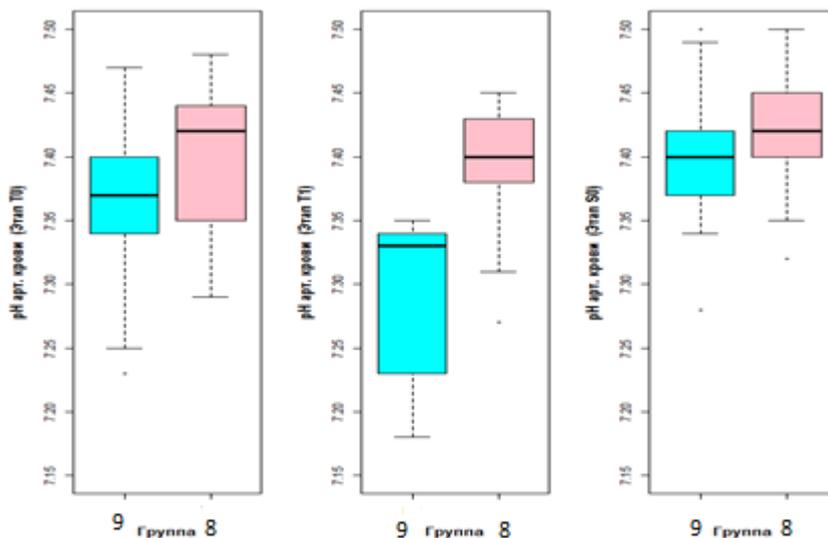


Рисунок 6.12 – Сравнение распределений уровня рН между группами на разных этапах исследования

При оценке РОТЭМ в группе 9 имелись сложности в наборе данных, связанные с ретроспективным характером исследования и отсутствием измерений на этапе S1. Сравнения групп по данному показателю были возможны только на первых 2-х этапах. И в точке T0, и в точке T1 выборочные распределения (а также

медианы и интерквартильные интервалы) имеют статистически значимое различие между 2-мя группами (Таблица 6.16, Рисунок 6.13), $p = 0,011$ и $p = 0,014$ соответственно.

Таблица 6.16 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности РОТЭМ СТ ЕХТЕМ между группами

Показатель	Этап	Группа 8		Группа 9		p (M–W)
		n	Med [Q ₁ ;Q ₃]	n	Med [Q ₁ ;Q ₃]	
РОТЭМ СТ ЕХТЕМ, сек	T0	31	60,0 [57,0; 67,0]	17	54,0 [45,0; 63,0]	0,011
	T1	40	57,5 [53,5; 64,0]	22	52,5 [46,0; 56,0]	0,014
	S0	29	57,0 [53,0; 68,0]	—	—	—

В группе 8 уровень данного показателя существенно выше, чем в группе 9 (см. Рисунок 6.13). Причем на втором этапе (T1) это различие более выражено, но не за счет роста значений в группе 8 (наоборот, значения слегка снижаются), а за счет уменьшения вариабельности данного показателя в группе 9 в точке T1.

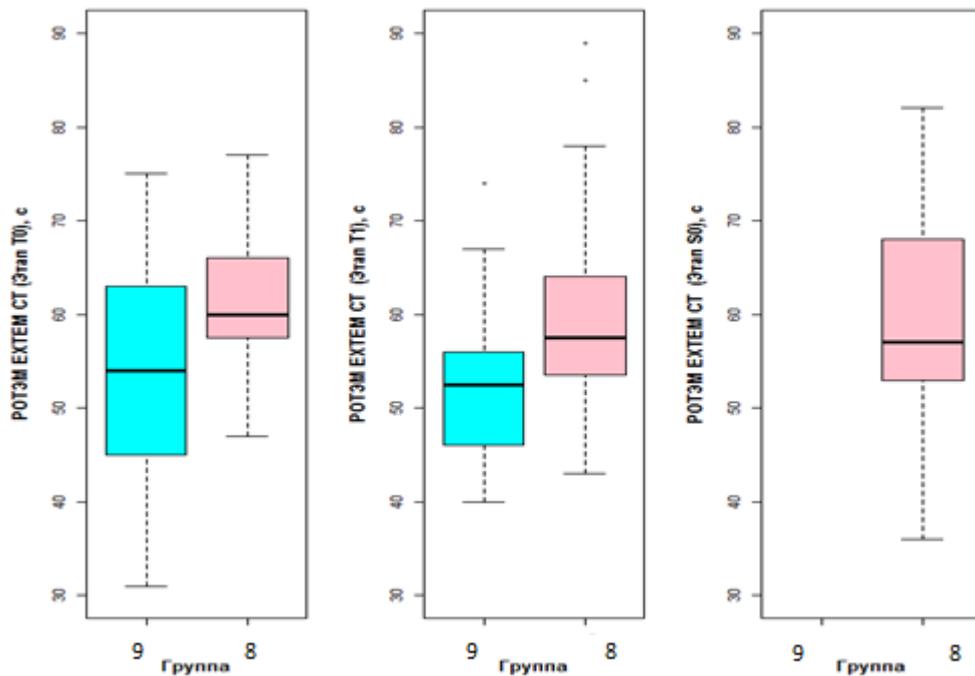


Рисунок 6.13 – Сравнение распределений уровня РОТЭМ СТ ЕХТЕМ между группами

Что касается показателя РОТЭМ А10, отражающего плотность сгустка в тесте EXTEM, то выборочные распределения данного показателя не имели статистически значимых различий ни между группами, ни в динамике внутри каждой из групп. С другой стороны, выборочный уровень показателя плотности сгустка РОТЭМ А10 в тесте FIVTEM был значительно ниже в группе 9 с очень небольшим пересечением значений с исследуемой группой (Таблица 6.17, Рисунок 6.14), эффект статистически значим ($p = 0,00002$ и $p = 0,0004$ на этапах T0 и T1 соответственно).

Таблица 6.17 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности РОТЭМ А10 FIVTEM между группами

Показатель	Этап	Группа 9		Группа 8		p (M-W)
		n	Med [Q ₁ ; Q ₃]	n	Med [Q ₁ ; Q ₃]	
РОТЭМ А10 (FIVTEM), мм	T0	12	12,0 [11,5; 13,5]	28	20,5 [16,0; 25,0]	0,00002
	T1	12	11,5 [10,0; 12,5]	36	19,5 [16,5; 22,5]	0,0004
	S1	—	—	29	21,0 [19,0; 26,0]	—

Необходимо отметить существенно меньшую вариабельность значений на этапах T0 и T1 этого показателя у пациенток группы 9 по сравнению с пациентками группы 8.

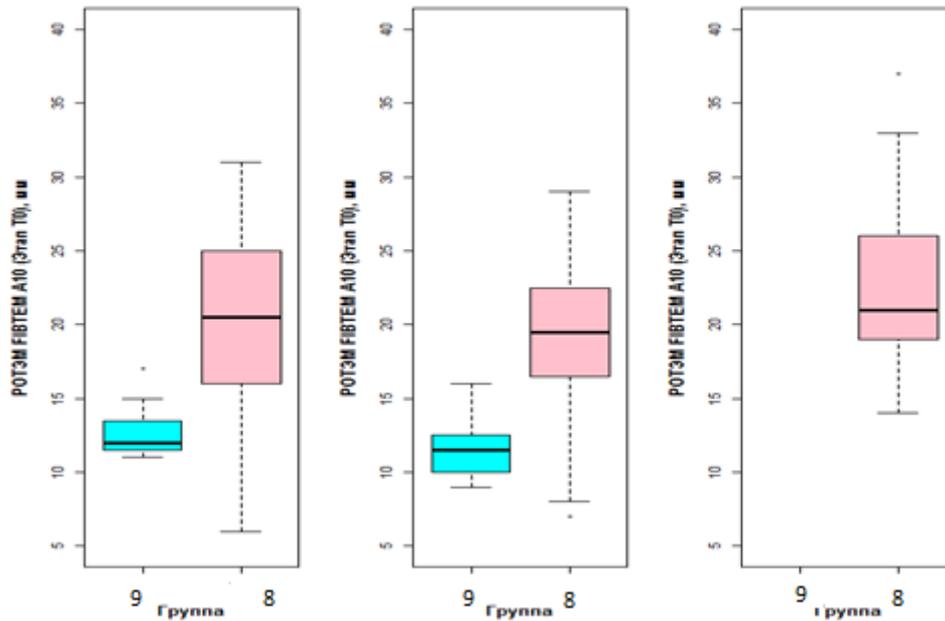


Рисунок 6.14 – Сравнение распределений уровня РОТЭМ FIBTEM A10

В группе 8 на этапе S1 интерквартильный интервал заметно сместился в сторону увеличения относительно медианы. Это означает, что в целом к этому этапу нижняя половина значений РОТЭМ FIBTEM A10 существенно возросла по сравнению с исходным уровнем.

6.1 Обсуждение полученных данных

Проведя сравнительный статистический анализ частоты факторов риска, акушерского анамнеза и коморбидности сравниваемых групп, было обнаружено, что в группе с применением терлипессина пациенты были с более тяжелыми и угрожаемыми факторами по развитию патологических и массивных кровотечений. Вместе с тем, необходимо отметить, что, несмотря на вышесказанное, использование терлипессина позволило статистически значимо снизить объем кровопотери и частоту дополнительных методов хирургического гемостаза, таких как перевязка маточных артерий, компрессионные швы на матку, баллонная тампонада матки. Особенно важным является то, что использование

терлипрессина позволило снизить число гистерэктомий как последнего метода хирургической остановки кровотечения и количество релапаротомий.

Одной из самых важных задач данного этапа исследования было определение гемодинамических сдвигов при применении терлипрессина, мощного вазопрессора. Вазопрессин и его аналоги, в том числе и терлипрессин воздействуют на рецепторы V1, которые находятся в гладкой мускулатуре сосудов, что приводит к сокращению просвета сосуда и повышению среднего АД [135]. Именно этот механизм используется при лечении септического шока при внутривенном введении препарата [129]. Недаром применение вазопрессина и его аналогов вошло в обновленные глобальные международные рекомендации по лечению сепсиса Surviving Sepsis Campaign 2021 года, при интенсивной терапии рефракторного септического шока или с целью уменьшения эффективной дозы норадреналина [95]. Терлипрессин имеет определенные преимущества перед вазопрессином, прежде всего более избирательным воздействием на рецепторы V1, что уменьшает различные его побочные эффекты и более длительный период полувыведения, что увеличивает время его действия [75].

В последнее время появляются работы по использованию терлипрессина и при геморрагическом шоке [69, 154], хотя данные исследования построены на моделях в эксперименте с животными, тем не менее, они показали эффективность препарата в увеличении среднего АД, улучшении перфузии жизненно важных органов и самое главное, улучшении выживаемости на ранних стадиях геморрагического шока [74].

В данной работе для того, чтобы избежать системного влияния препарата и серьезных гемодинамических сдвигов, было принято решение о местном применении терлипрессина. Так в ряде работ было показано, что при применении терлипрессина в толщу миометрия снижается кровоток в месте его применения, за счет сосудосуживающего эффекта, но при этом нет серьезных, значимых сдвигов в системной гемодинамике [1, 19].

Проводя статистический анализ в исследуемой группе с применением терлипрессина, обнаружено ряд изменений, связанных со снижением дАД на

этапе T0 и S1, повышения ЧСС на этапах T1 и S1 и увеличению ШИ на этапе T0. Но все эти изменения были незначительные и не имели клинического значения, которые могли повлиять на ход течения заболевания или операции. Похожие результаты получил Александрович Ю. С. с коллегами [90], введившие терлипрессин в различных дозах в толщу миометрия при операциях кесарево сечение, и при этом показатели ЧСС и АД были стабильными. Эти данные позволяют предположить, что использование терлипрессина в толщу миометрия является безопасным для пациенток акушерского профиля и может применяться при различных состояниях сопровождающихся артериальной гипертензией.

Также проведено исследование влияния терлипрессина на различные клиничко-лабораторные показатели у беременных высокой группы риска родоразрешенных операцией КС.

Одним из значимых показателей при оценке объема кровопотери традиционно является уровень гемоглобина. При сравнении этого показателя наблюдается ожидаемое и статистически достоверное снижение уровня гемоглобина в контрольной группе, что говорит о более высоком объеме кровопотери в ней на этапе проведения операции. С другой стороны, уровень тромбоцитов в группе 9 стал выше от исходного уровня к концу первых суток после операции. Это можно объяснить активацией гемопоэза, являющейся компенсаторной реакцией организма в ответ на острую кровопотерю [72]. В группе 8 уровень тромбоцитов оставался на одном уровне на всех этапах измерения показателей, что указывает на отсутствие значимой кровопотери в группе 8 и стабильное состояние пациентов. Косвенно это подтверждает выводы о положительном профилактическом влиянии терлипрессина на снижение объема кровопотери.

Следует отметить, что в ряде работ описаны различные свойства вазопрессина, который обладает прокоагулянтными свойствами, так как активация рецепторов V1a приводит к увеличению агрегации тромбоцитов, а воздействие на экстраренальные рецепторы V2 вызывает высвобождение факторов свертывания крови [63, 143]. В нашем исследовании мы оценивали

стандартные лабораторные показатели системы гемостаза. В отношении хронометрических показателей, таких как ТВ и АЧТВ, не было отмечено значимых различий между группами, кроме повышения уровня АЧТВ на этапе S1 в исследуемой группе. Хотя эффект статистически значим, абсолютные числа не выходили за рамки референсных значений.

Другой, более значимый показатель системы гемостаза, такой как фибриноген, по мнению многих авторов, первым снижается при патологической кровопотере и даже служит предиктором развития массивной послеродовой кровопотери [104]. В нашем исследовании динамика уровня фибриногена оказалась неожиданной. Она была выше в группе 9, и эти изменения наблюдались как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Причем, важно отметить, что данный показатель был выше на этапе послеоперационного измерения по сравнению с предоперационным. По-видимому, этот факт можно объяснить более агрессивной трансфузионной терапией коагулопатии в группе 9 на фоне массивной кровопотери с применением криопреципитата и СЗП.

Интегральная оценка системы гемостаза при помощи ротационных методик все больше вызывает интерес в различных областях медицины, в том числе и в акушерстве [16]. В нашем исследовании проводилась оценка РОТЭМ двух тестов ЕХТЕМ, характеризующих внешний путь свертывания крови, и FIBТЕМ для оценки уровня фибриногена. Для сравнения выбраны показатели СТ – времени свертывания крови и A10 – плотности сгустка на 10 минуте. Оценка данных показателей была возможна лишь на этапах S1 и T1, так как контрольная группа набиралась ретроспективно, и оценка данных показателей в представленных документах отсутствовала. Тем не менее, хочется отметить отсутствие клинически значимых различий по всем данным показателям, что свидетельствует о компенсации системы гемостаза в целом и отсутствии значительных коагуляционных нарушений.

Измерение лактата крови на сегодняшний день используется не только для оценки тяжести пациента, но и как критерий проведения трансфузионной терапии [83]. В нашем исследовании лактат, как показатель тканевой гипоксии, был выше

в группе 9 на этапе послеоперационного наблюдения, разница была статистически значима. Подтверждением этому является более низкий уровень рН артериальной крови в группе 9, причем различия заметны как на этапе операции, так и послеоперационного наблюдения. Это косвенно подтверждает тот факт, что у пациенток в группе 9 объём кровопотери был больше, и они находились в состоянии гипоксии и перфузионных нарушений на фоне массивной кровопотери [52, 152]. В этом контексте подтверждаются данные, которые были получены в исследовании «TERLIVAP» А. Morelli с коллегами [52], которые оценивали терлипрессин как один из вазопрессоров первой линии при интенсивной терапии септического шока. При сравнении терлипрессина и норадреналина при внутривенном введении более низкие показатели рН крови и избытка оснований, а также более высокой концентрации артериального лактата были в группе с применением норадреналина. Полученные нами данные также показывают, что применение терлипрессина при операции КС способствует снижению объема кровопотери, тем самым сохраняется транспорт кислорода, обеспечивая клетки энергией.

В целом хочется отметить, что при местном применении терлипрессина не отмечалось системных либо побочных эффектов и отрицательных проявлений действия препарата.

Резюме

Таким образом, проводя анализ полученных результатов, хочется отметить, что проведя сравнительный статистический анализ частоты факторов риска, акушерского анамнеза и коморбидности сравниваемых групп, было обнаружено, что в исследуемой группе с применением терлипрессина пациенты оказались более тяжелыми и угрожаемыми по развитию патологических и массивных кровотечений. Предположительно это связано с принципом отбора пациентов, так как в некоторых центрах, терлипрессин применялся у пациентов с наивысшей угрозой кровотечения, как возможность использования дополнительного метода профилактики, а в некоторых случаях и как лечения кровотечения у пациентов

высокой группы риска, после чего включали пациентов в исследование. Поэтому считаю необходимым продолжить проведение дополнительных проспективных исследований с более строгим подбором пациентов и достаточным объемом выборки и рандомизированным распределением пациенток на группы. Возможно, что для этого будет полезно исследование с формированием выборки методом подбора пар соответствия.

Вместе с тем, необходимо отметить, что, несмотря на вышесказанное, использование терлипрессина позволило статистически значимо снизить объем кровопотери и частоту дополнительных методов хирургического гемостаза, таких как перевязка маточных артерий, компрессионные швы на матку, баллонная тампонада матки. Особенно важным является то, что использование терлипрессина позволило снизить число гистерэктомий как последнего метода хирургической остановки кровотечения и количество релапаротомий.

Очень важные интересные данные получены при оценке влияния терлипрессина на системную гемодинамику. Оказалось, что при внутримышечном его применении в толщу миометрия во время операции кесарево сечение, не обнаружено значительных изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений, которые могут осложнить течение операции или исход родов. Это в свою очередь дополнительно подтверждает безопасность профилактического применения терлипрессина во время операции кесарево сечение.

Оценка лабораторных данных подтверждает предыдущие выводы, что применение терлипрессина в толщу миометрия позволяет профилактически снизить объем кровопотери во время операции кесарево сечение, за счет этого не страдает кислородтранспортная функция крови и не возникает тканевой гипоксии. Не было отмечено значительного влияния терлипрессина на систему гемостаза, что опять же повышает профиль безопасности применения препарата в акушерской практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До сих пор, массивные акушерские послеродовые кровотечения остаются нерешенной проблемой мирового научного сообщества, с высокой материнской смертностью и заболеваемостью, решения которой требует мультидисциплинарного подхода врачей различных специальностей. По данным Минздрава России за 2016 год послеродовые кровотечения занимали вторую позицию в структуре причин материнской летальности и составляли порядка 18,6 %. Несмотря на разработку и внедрение различных современных методов лечения послеродовых кровотечений, состояние дел за последние годы не улучшилось.

Несмотря на то, что атония матки является одной из основных причин послеродовых кровотечений (до 90 %), нарушения в системе коагуляции является следствием больших, массивных кровотечений с потерей факторов свертывания и как следствие ее интенсивной терапии плазмозаменителями – разведение оставшихся факторов свертывания крови с развитием «дiluционной коагулопатии». Нарушения в системе гемостаза могут быть самостоятельной причиной развившегося кровотечения.

Массивные акушерские кровопотери являются причиной развития и ряда тяжелых патологических состояний, таких как шок, острое почечное повреждение, синдром диссеминированного внутреннего свертывания, респираторный дистресс синдром, потеря фертильности и некроз гипофиза.

Поэтому не теряют актуальности новые методы интенсивной терапии и профилактики массивных акушерских кровотечений на фоне проведения анестезиологического пособия при акушерских операциях по остановке маточного кровотечения.

Во время физиологически протекающей беременности и родов происходят ряд адаптивно-приспособительных механизмов, направленных на сокращение кровопотери, поддержания адекватного гемостаза. К этим механизмам можно отнести увеличения активности всех факторов свертывания, снижения уровня

естественных антикоагулянтов, снижения фибринолитической активности крови и увеличения объема циркулирующей крови. В общем можно сказать, что физиологически протекающая беременность – это состояние гиперкоагуляции. Поэтому существует определенный риск развития ВТЭО с одной стороны, а с другой во время беременности также есть риск развития массивных кровотечений, при патологии прикрепления плаценты или патологических состояниях, которые возникают во время беременности такие как тяжелая преэклампсия и её осложнения: HELLP-синдром и ОЖДП.

В связи с этим очень важна своевременная оценка системы гемостаза, особенно в ургентных ситуациях, когда проводится интенсивная терапия послеродовых кровотечений.

Современные подходы к диагностике параметров системы гемостаза при акушерском кровотечении основаны на стандартных лабораторных тестах, таких как АЧТВ, МНО, уровень фибриногена и тромбоцитов. При этом существует ряд проблем, связанных с их применением. Во-первых, это длительное время ожидания результатов анализа, которое порой может затягиваться более 40 минут, что приводит к их не информативности в условиях продолжающегося кровотечения. Поэтому большинство врачей принимают самостоятельное решение о введении препаратов свертывания крови или трансфузионных сред, основываясь на объеме кровопотери или на клинических показателях гемодинамики, а не на лабораторных показателях системы гемостаза, наличия дефицита факторов свертывания. Во-вторых, стандартные скрининговые лабораторные тесты изначально были разработаны для выявления дефицита определенных факторов свертывания крови или для контроля эффективности антикоагулянтной терапии. Они совсем не оценивают работу естественных антикоагулянтов, систему фибринолиза и функциональную активность тромбоцитов. Однако, только в совокупности результатов тестирования всех основных механизмов свертывания крови можно судить об истинном потенциале системы гемостаза.

В последнее время все большую популярность получают интегральные методы оценки системы гемостаза, оценивающие вязкоэластические свойства формирующегося сгустка, такие как РОТЭМ и ТЭГ, которые позволяют в короткое время дать дифференциальную оценку системе гемостаза и начать необходимую терапию. Они широко используются в различных областях медицины, где необходимо быстро оценить систему гемостаза. Данные тесты относятся к технологии РОС, прикроватным лабораторным тестам, которые могут выполняться в непосредственной близости к пациенту, будь он в операционной или в палате интенсивной терапии, сокращая время транспортировки лабораторных проб и получения результата анализа, позволяя быстро принимать решение о необходимости проведения интенсивной терапии.

В исследовании отдано предпочтение РОТЭМ, т. к. данный метод является более современным и инновационным, по сравнению с ТЭГ, у которого упрощена и стандартизована эксплуатация с введением электронной пипетки, управляемой компьютером, может выполняться медицинским персоналом, не имеющим лабораторного образования.

Однако существует ряд проблем, связанных с применением данной методики. Прежде всего, это отсутствие популяционных норм для РОТЭМ у беременных и родильниц, имеющих ряд отличий в системе гемостаза от небеременной популяции, что ограничивает интерпретацию полученных результатов и создает определенные ограничения, связанные с его применением.

Также представляет интерес применение препарата терлипрессин (Реместип®, Ferring Company, Берлин, Германия) в качестве адьюванта при проведении анестезиологического пособия, для профилактики послеродовых кровотечений у беременных с высокими факторами риска. Показания для применения данного вазоактивного препарата – интенсивная терапия септического шока, гепаторенального синдрома и остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Терлипрессин способен воздействовать на гладкую мускулатуру матки, сокращая её, вызывая при этом первичный гемостаз. Также его молекула схожа по строению с молекулой окситоцина, и можно

предположить, что она может воздействовать на окситоциновые рецепторы, и мы можем получить не только вазопрессорный, но и утеротонический эффект терлипессина для профилактики атонических кровотечений у пациенток высокого риска развития послеродовых кровопотерь.

На сегодняшний день, несмотря на большую популярность препарата, практически нет исследований по его применению в интенсивной терапии послеродовых кровопотерь.

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на достаточно большое количество различных исследований по использованию ROTEM в различных областях медицины, нет конкретных референсных показателей ROTEM в акушерстве, тем более у беременных, рожениц и родильниц Красноярского края.

В клинических рекомендациях профессиональных сообществ и/или Минздрава России по лечению акушерских послеродовых кровотечений отсутствуют конкретные указания, рекомендации либо алгоритмы интерпретации показателей ROTEM и необходимых шагов интенсивной терапии в случае диагностики коагулопатии.

Все вышесказанное определило актуальность выбранной *цели исследования*: повысить качество и результативность интенсивной терапии родильниц с акушерскими кровотечениями путем обоснования и разработки диагностической и лечебной программы с использованием ротационной тромбоэластометрии.

В связи с этим, для достижения данной цели потребовалось решение определенных задач.

1) Определить интервалы нормальных показателей РОТЭМ для беременных, родильниц и рожениц для использования в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений.

2) Выполнить мета-анализ публикаций, описывающих референсные значения тестов РОТЭМ у беременных и рожениц и провести сравнение полученных данных с аналогичными показателями, исследованными в когортах женщин Красноярского края.

3) Разработать алгоритм применения РОТЭМ при акушерском кровотечении на основании определенных показателей референсных значений и определить его эффективность для диагностики наличия коагулопатии и проведения индивидуально направленной трансфузионной терапии.

4) Провести анализ эффективности и безопасности введения терлипессина в толщу миометрия в качестве адьюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции кесарево сечение.

5) Разработать и внедрить программу персонифицированных диагностики и интенсивного лечения родильниц с массивными акушерскими кровотечениями с использованием ротационной тромбоэластометрии.

Научная новизна проведенного исследования заключалась в следующем. Установлены интервалы нормальных значений показателей РОТЭМ в когортных группах женщин Красноярского края и тождество этих данных с данными мета-анализа, позволяющие использовать их в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений.

Доказано наличие клиничко-лабораторных параллелей между показателями параметров ротационной тромбоэластометрии и традиционными лабораторными тестами коагуляции.

Разработан и научно обоснован алгоритм диагностики и коррекции коагулопатии на основе ротационной тромбоэластометрии при массивном послеродовом кровотечении.

Доказана эффективность ургентной диагностики коагулопатии в акушерстве при помощи ROTEM при проведении индивидуально направленной трансфузионной терапии.

Показана эффективность и подтверждена безопасность введения терлипессина в толщу миометрия в качестве адьюванта профилактики послеродовых кровотечений в процессе проведения различных методов анестезии при операции кесарево сечение.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

- предложены для использования в повседневной анестезиолого-реанимационной практике интервалы нормальных значений показателей РОТЭМ в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений;
- предложено использовать оригинальный алгоритм диагностики и коррекции системы гемостаза при акушерских кровотечениях, позволяющий значительно уменьшить частоту и объёмы трансфузий свежезамороженной плазмы, и конкретизировать показания для применения транексамовой кислоты;
- при проведении анестезиологического обеспечения операции кесарево сечение в качестве адъювантов терапии предложено использовать введение терлипрессина в толщу миометрия;
- для практического здравоохранения разработана программа персонифицированной профилактики и интенсивного лечения пациенток массивных послеродовых кровотечений с использованием ротационной тромбоэластометрии;
- полученные данные исследований могут быть использованы в клинической практике акушерских стационаров, отделений родильных домов и перинатальных центров.

Для решения первой задачи в исследование были включены 258 женщин, проживающих в Красноярском крае, а затем в процессе отбора исключена 21 женщина, которые не дали добровольного согласия, и 8 которые имели соматическую патологию системы гемостаза. Женщины были разделены на 5 групп: 1-я группа (II триместр беременности) – 15 случаев (6,55 %); 2-я группа (III триместр беременности) – 79 случаев (34,49 %); 3-я группа (3–5 сутки после операции кесарево сечение) – 61 случай (26,63 %); 4-я группа (3–5 сутки после естественных родов) – 38 наблюдений (16,59 %) и 5-я (контрольная) группа – 36 небеременных женщин фертильного возраста (15,72 %). В дальнейшем были определены референсные интервалы показателей тестов ротационной тромбоэластометрии у данных женщин, а также проведен корреляционный анализ

полученных параметров РОТЭМ со стандартными показателями коагулограммы (АЧТВ, МНО и фибриноген) Дизайн данного этапа исследования представлен на рисунке 2.1. В таблицах 3.1, 3.2, 3.3 и 3.4 представлены интервалы референсных показателей ROTEM тестов EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM и основных показателей коагулограммы в исследуемых группах, которые рассчитывались в зависимости от вида распределения. В таблице 3.5 представлены измерения стандартных хронометрических показателей коагулометрических тестов. При анализе полученных результатов оказалось, что большинство показателей имеют нормальное распределение и их референсные показатели представляются в виде $\bar{X} \pm 1,96SD$. Лишь такие параметры как INTEM CT, INTEM CFT и APTEM CT во второй группе имеют ненормальное распределение и были рассчитаны в виде 2,5 и 97,5 % перцентиль. При анализе референсных интервалов показателей тромбоэластометрии можно отметить, что интервалы таких показателей, как CT и CFT в тестах EXTEM, характеризующих скорость формирования сгустка, в группах 2 (женщины в 3 триместре беременности), 3 и 4 (женщины в послеродовом периоде) достоверно короче по сравнению с группой сравнения. А референсные интервалы таких показателей, как A5, A10, A20 и MCF в тестах EXTEM и FIBTEM, отражающие плотность сгустка на разных временных промежутках, гораздо выше в группах у беременных женщин и женщин послеродового периода по сравнению с небеременными женщинами. Всё это подтверждает, что во время беременности и в раннем послеродовом периоде происходят изменения в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции, как видимо за счет увеличения уровня факторов свертывания, особенно фибриногена. Обнаружена значимая корреляция значений амплитуды плотности сгустка в тесте Fibtet и уровнем фибриногена по Клаусу, которая дает нам право на использование данной методики оценки системы гемостаза, как прогностического теста определения риска кровотечений у женщин в послеродовом периоде и применение полученных результатов для коррекции гемостаза во время проведения интенсивной терапии.

На втором этапе исследования проведен систематический обзор и мета-анализ референсных показателей у беременных и рожениц в соответствии с протоколами PRISMA и ФГБУ «ЦЭКМП» (см. Рисунок 2.2). Двумя исследователями (Роненсон Александром Михайловичем и Распопиным Юрием Святославовичем) независимо друг от друга был выполнен поиск статей, опубликованных на английском языке с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2020 г. в базах данных библиотек PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) и на русском языке с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2020 г. в Академии Google (Google Scholar).

Поисковый запрос включал следующие слова: на английском «ROTEM obstetric», «Thromboelastometry obstetric», «ROTEM pregnancy» и «Thromboelastometry pregnancy», на русском «ROTEM показатели у беременных», «Тромбоэластометрия показатели у беременных», «ROTEM показатели у родильниц», «Тромбоэластометрия показатели у родильниц». Для включения в мета-анализ были отобраны все исследования, выполненные у беременных и родильниц. Во всех найденных исследованиях была изучена библиография с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций. Изучены названия и краткое содержание исследований, чтобы удалить возможные дублирующие результаты, которые были идентифицированы при поиске в различных базах данных.

Оценка соответствия исследований критериям включения и исключения проводилась в три этапа: сначала на основе заголовка, затем на основе аннотации и, наконец, на основе полного текста статьи.

Критериями включения в обзор были:

- исследования с использованием ROTEM® у беременных и рожениц в третьем триместре и с доношенным сроком.

Конечными точками мета-анализа являлись средние показатели тестов ROTEM® и их стандартные отклонения, и средние ошибки с определением их референсных значений (2,5–97,5 % ДИ).

В дальнейшем, два исследователя (Роненсон Александр Михайлович и Распопин Юрий Святославович) независимо друг от друга изучили базы данных и получили потенциально релевантные исследования. Затем еще два рецензента оценивали соответствие полного текста статей критериям включения (Куликов Александр Вениаминович и Шифман Ефим Муневич).

Данные публикаций, отвечающих критериям включения и исключения, были извлечены в соответствии с заранее определенными критериями. Нас интересовали данные CT (s), CFT (s), A5 (mm), A10 (mm), A15 (mm), A20 (mm), A30 (mm), MCF, α angle (o), M1 (%), касающиеся любых тестов ROTEM®.

Конечными точками мета-анализа являлись средние показатели тестов ROTEM и их стандартные отклонения, и средние ошибки с определением их референсных значений (2,5–97,5 % ДИ).

Процесс выбора описан в главе 2, материалы и методы исследования, на рисунке 2.2. В анализ были включены 11 исследований (7 англоязычных и 4 русскоязычных), причем из некоторых исследований данные вошли частично, так как не удовлетворяли критериям включения при детальном анализе. В результате в окончательный мета-анализ вошло 1 220 беременных и рожениц, удовлетворяющие критериям включения, которым проводились тесты ROTEM. Данные вошедших исследований в мета-анализ представлены в таблице 4.1, а показатели полученных референсных значений тестов ROTEM в таблицах 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 и 4.6. Для всех конечных результатов тестов ROTEM рассчитано взвешенное среднее значение и референсные значения (2,5 % – 97,5 %).

В данном мета-анализе подтверждаются выводы, сделанные на первом этапе исследования. Снижение референсных интервалов CT и CFT, показателей, характеризующих скорость формирования сгустка, во всех тестах ROTEM (INTEM, EXTEM, FIBTEM, APTEM) свидетельствует о наличии гиперкоагуляции во время беременности, за счет увеличения содержания факторов свертывания крови и количества фибриногена. Верхние границы референсных интервалов параметров ROTEM, отражающих плотность сгустка на различных временных промежутках, гораздо выше аналогичных показателей, чем у небеременных,

также свидетельствует о более высоком уровне фибриногена во время беременности. На фоне этих изменений в свертывающей системе крови также необходимо отметить увеличение параметра максимального лизиса сгустка (ML) в тестах (INTEM, EXTEM, APTEM), но при этом отсутствуют существенные изменения ML в тесте FIBTEM. Данные показателей РОТЭМ, определенные для женщин Красноярского края, совпадают с данными, полученными в результате мета-анализа, что позволяет использовать их в качестве референсных показателей для диагностики нарушений в системе гемостаза.

На третьем этапе исследования, на основании референсных значений, полученных на первом и втором этапах, а также с учетом литературных данных разработан и внедрен в КГБУЗ КККЦОМД алгоритм «ROTEM» диагностики и целенаправленной коррекции коагулопатии при акушерском кровотечении с использованием РОТЭМ (см. Рисунок 2.3). Целью исследования на данном этапе была оценка эффективности диагностики и коррекции системы гемостаза при массивном послеродовом кровотечении до и после внедрения алгоритма «ROTEM». Для этого было изучено 273 истории болезни женщин с послеродовыми кровотечениями. Затем исключены 26 историй болезни, которые имели критерии исключения. В итоге, для оценки эффективности внедренного алгоритма были проанализированы 247 историй болезни женщин с массивными и патологическими кровотечениями более 1 500 мл. Было выделено две группы: 6-я группа – 100 историй болезни, с 01 января 2013 года по 30 декабря 2015 года до использования РОТЭМ и 7-я группа – 147 историй болезни с 01 января 2016 года по 31 декабря 2018 с использованием алгоритма РОТЭМ. В 6-й группе проводилась оценка системы гемостаза стандартными лабораторными тестами: ПТВ, МНО, АЧТВ, фибриноген. Структура третьего этапа исследования представлена на рисунке 2.4.

Проводя сравнительную характеристику исследуемых групп 6 и 7, отмечается, что они статистически не отличались ни по антропометрическим данным, ни по сроку гестации. Количество значимых массивных кровопотерь, более 30 % ОЦК больше отмечалось в 7-й группе. Так от 2 до 6 литров на 39 % и

более 6 литров на 5,3 %. Это объясняется более тяжелой патологией в 7-й группе, такой как аномалии прикрепления плаценты. В частности, врастание плаценты в 7-й группе 28,5 %, а в 6-й группе – 23 %, предлежание плаценты в 7-й группе 24 %, в 6-й группе – 17 %.

При оценке медианы количества переливаемых трансфузионных сред в исследовании статистической значимости имела разница объемов СЗП, транексамовой кислоты и криопреципитата. Так в группе с применением алгоритма ROTEM имело место снижение потребления транексамовой кислоты, СЗП в 1,45 раза и увеличения потребления криопреципитата. Эти данные подтверждаются большим количеством реципиентов в группе контроля, которым переливалась СЗП ($p = 0,001$) и меньшим, которым переливался криопреципитат ($p = 0,093$).

Интенсивная терапия коагулопатии проводилась, учитывая лабораторные изменения системы гемостаза и клинической картины кровотечения: ее скорости, массивности и объема кровопотери. Критерии для начала трансфузионной терапии СЗП в 1-й группе было: гАЧТВ и МНО более 1,5; объем кровопотери более 25–30 % ОЦК. Показания для трансфузии тромбоконцентрата – уровень тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, криопреципитата – уровень фибриногена по Клаусу менее 2,0 г/л. Принималась также во внимание клиническая картина, скорость и объём кровотечения, показатели гемодинамики, в частности ШИ (шоковый индекс).

В 7-й группе, кроме стандартных лабораторных тестов проводилась оценка системы гемостаза при акушерском кровотечении, основывается на двух тестах ROTEM, это FIBTEM и EXTEM. Для принятия решения о необходимости проведения коррекции системы гемостаза оцениваются два параметра, это СТ – время начала образования сгустка и А5 – плотности сгустка на 5-й минуте. Описание принципов целенаправленной коррекции коагулопатии представлено в таблице 2.3.

В группе, где применялся алгоритм ROTEM, реже возникали послеродовые кровотечения в первые 24 часа, в 10,29 %, а в группе 6 – в 15 %, причем эти

показатели статистически значимы. Близко подошедшие к статистической значимости показатели численности релaparотомий и гистерэктомиий чаще проводились в группе 6. Эти данные указывают на недостаточный уровень коагуляционного потенциала в 6-й группе, которые возможно привели к послеродовому кровотечению, потребовавшему проведение дополнительной операции и выполнения окончательного хирургического гемостаза в виде гистерэктомии. И все это происходило с учетом того, что в 7-й группе было больше пациенток с высокими факторами риска развития послеродового кровотечения. Проводя анализ других осложнений, можно отметить, что они встречались в единичных случаях, и провести адекватный статистический разбор не представлялось возможным.

Длительность пребывания в ОРИТ является дополнительным показателем тяжести состояния пациента не позволяющим перевести пациента в палату послеродового отделения. При сравнении данного показателя получено статистически значимое различие. В 7-й группе 2 дня и более находилось суммарно 16,4 % пациенток, а в 6-й группе 25 %. Это подтверждает факт, что состояние пациенток 6-й группы было тяжелее и требовало реанимационного наблюдения и лабораторного контроля более продолжительное время. Коротко суммируя полученные результаты по ИТТ, можно сказать, что в группе с использованием ургентной диагностики коагулопатии при помощи РОТЭМ в разы меньше применялась свежзамороженная плазма и транексамовая кислота.

Более частое применение аппаратной реинфузии крови в группе 7, можно объяснить характером тяжелой акушерской патологии, такой как вращение плаценты, где Cell saver применяется в каждом случае.

Для решения четвертой задачи, по определению эффективности и безопасности применения препарата терлипрессин в профилактике послеродовых кровопотерь, частоты осложнений при оперативном родоразрешении у родильниц с высокими факторами риска развития массивных и тяжелых послеродовых кровотечений, проведено многоцентровое всенаправленное когортное исследование под названием «Terli-Bleed». В этом исследовании приняло участие

5 медицинских центров: Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства; Алтайский краевой клинический перинатальный центр «Дар»; Кузбасская областная детская клиническая больница; Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 8; Перинатальный центр при городской клинической больнице № 24 Департамента здравоохранения города Москвы. Сбор и регистрация клинических данных проводились проспективно (группа контроля) и ретроспективно (исследуемая группа). На данном этапе было обследовано 523 беременные женщины, с высокими факторами риска по развитию кровотечения. Структура данного этапа исследования представлена на рисунке 2.5.

Все женщины были родоразрешены путем операции КС. Операции были выполнены как в условиях регионарной, так и общей анестезии. Оценка объёма кровопотери проводилась гравиметрическим методом, путем прямого сбора крови в градуированные ёмкости, совместно с взвешиванием пропитанных кровью салфеток и операционного белья. Контроль измеряемых параметров проводился трижды:

1 этап – за 24 часа до операции;

2 этап – сразу после операции;

3 этап – на следующий день, через 24 часа после операции кесарево сечение. Женщины были поделены на 2 группы: контрольная группа (группа 9), включившая 351 пациентку, получавшую стандартную профилактику кровотечений соответственно клиническим рекомендациям [108], и исследуемая группа (группа 8), состоявшая из 103 пациенток, получивших кроме стандартной профилактики дополнительно препарат терлипрессин (Реместип®, Ferring Company, Берлин, Германия) после извлечения плода и пересечения пуповины. Терлипрессин вводился в место разреза на матке – в толщу миометрия, в дозе до 0,4 мг, разведенных до 10 мл раствором 0,9 % раствора хлорида натрия [44]. Ретроспективная часть когорты исследуемых пациенток набиралась путем экстракции историй родов, соответствующих критериям включения/исключения, за указанный период из архивов лечебных учреждений, участвующих в

исследовании. Проспективная часть выборки формировалась путем естественного поступления пациенток в стационары, участвующие в исследовании, и соответствующих критериям включения/исключения. Рандомизация в данном исследовании не предполагалась.

Проведя сравнительный статистический анализ частоты факторов риска, акушерского анамнеза и коморбидности сравниваемых групп, было обнаружено, что в исследуемой группе с применением терлипрессина пациенты были с более тяжелыми и угрожаемыми факторами по развитию патологических и массивных кровотечений. Вместе с тем, необходимо отметить, что, несмотря на вышесказанное, использование терлипрессина позволило статистически значимо снизить объем кровопотери и частоту дополнительных методов хирургического гемостаза, таких как перевязка маточных артерий, компрессионные швы на матку, баллонная тампонада матки. Особенно важным является то, что использование терлипрессина позволило снизить число гистерэктомий как последнего метода хирургической остановки кровотечения и количество релапаротомий.

Одной из самых важных задач данного этапа исследования было определение гемодинамических сдвигов при применении терлипрессина, который является мощным вазопрессором. Для того, чтобы избежать системного влияния препарата и серьёзных гемодинамических сдвигов, было принято решение о применении терлипрессина в толщу миометрия.

Проведя статистический анализ в исследуемой группе с применением терлипрессина, обнаружено ряд изменений, связанных со снижением ДАД на этапе T0 и S1, повышения ЧСС на этапах T1 и S1 и увеличению ШИ на этапе T0. Но все эти изменения были незначительные и не имели клинического значения, которые могли повлиять на ход течения заболевания или операции. Оценивая влияние терлипрессина на системную гемодинамику, при местном его применении во время операции кесарево сечение, на данном этапе исследования не обнаружено значительных изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений, которые могут осложнить течение операции или исход родов. Это подтверждает гемодинамическую безопасность профилактического

применения терлипрессина в толщу миометрия во время операции кесарево сечение.

В исследовании изучалось влияние терлипрессина на различные клинико-лабораторные показатели у беременных высокой группы риска родоразрешенных операций КС. Одним из значимых показателей при оценке объема кровопотери традиционно является уровень гемоглобина. При сравнении этого показателя наблюдается ожидаемое и статистически достоверное снижение уровня гемоглобина в контрольной группе, что говорит о более высоком объеме кровопотери в ней на этапе проведения операции. С другой стороны, уровень тромбоцитов в группе 9 стал выше от исходного уровня к концу первых суток после операции. Это можно объяснить активацией гемопоза, являющейся компенсаторной реакцией организма в ответ на острую кровопотерю. В группе 8 уровень тромбоцитов оставался на одном уровне на всех этапах измерения показателей, что указывает на отсутствие значимой кровопотери в группе 8 и стабильное состояние пациентов. Косвенно это подтверждает выводы о положительном профилактическом влиянии терлипрессина на снижение объема кровопотери.

В исследовании проведена оценка стандартных лабораторных показателей системы гемостаза. В отношении хронометрических показателей, таких как ТВ и АЧТВ, не было отмечено значимых различий между группами, кроме повышения уровня АЧТВ на этапе S1 в исследуемой группе. Хотя эффект статистически значим, абсолютные числа не выходили за рамки референсных значений. Динамика уровня фибриногена оказалась выше в группе 9, и эти изменения наблюдались как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Причем, важно отметить, что данный показатель был выше на этапе послеоперационного измерения по сравнению с предоперационным. По-видимому, этот факт можно объяснить более агрессивной трансфузионной терапией коагулопатии в группе 9 на фоне массивной кровопотери с применением криопреципитата и СЗП.

В исследовании проводилась оценка двух тестов – РОТЭМ-EXТЕМ и FIBТЕМ. Для сравнения выбраны показатели СТ – времени свертывания крови и А10 – плотности сгустка на 10-й минуте. Оценка данных показателей была возможна лишь на этапах S1 и T1, так как контрольная группа набиралась ретроспективно, и оценка данных показателей в представленных документах отсутствовала. Тем не менее, хочется отметить отсутствие клинически значимых различий по всем данным показателям, что свидетельствует о компенсации системы гемостаза в целом и отсутствии значительных коагуляционных нарушений.

В исследовании проводилось измерение уровня лактата, он был выше в группе 9 на этапе послеоперационного наблюдения, разница была статистически значима. Подтверждением этому является более низкий уровень рН артериальной крови в группе 9, причем различия заметны как на этапе операции, так и послеоперационного наблюдения. Это косвенно подтверждает тот факт, что у пациенток в группе 9 объём кровопотери был больше, и они находились в состоянии гипоксии и перфузионных нарушений на фоне массивной кровопотери. Полученные данные также показывают, что применение терлипрессина в качестве адьюванта при анестезиологическом обеспечении операции КС способствует снижению объема кровопотери, тем самым сохраняется транспорт кислорода, обеспечивая клетки энергией.

В целом хочется отметить, что применение терлипрессина не отмечало системных либо побочных эффектов и отрицательных проявлений действия препарата.

Проведение всех этапов исследования, позволило разработать и внедрить программу персонифицированной диагностики и интенсивного лечения родильниц с массивными акушерскими кровотечениями с использованием ротационной тромбоэластометрии (Приложение А).

ВЫВОДЫ

1. Интервалы нормальных показателей ротационной тромбоэластометрии у небеременных женщин, в различные периоды беременности, родильниц и рожениц имеют значимые различия и должны использоваться в качестве референсных значений при диагностике и интенсивной терапии акушерских кровотечений.

2. Значения тестов ротационной тромбоэластометрии, вытекающие из мета-анализа, тождественны аналогичным показателям, обнаруженным в когортах женщин Красноярского края, при этом FIBTEM может эффективно использоваться для определения потребности в дотации фибриногена при восполнении кровопотери.

3. Применение оригинального алгоритма диагностики и коррекции коагулопатии при акушерском кровотечении позволит сократить необоснованное использование свежзамороженной плазмы (в 1,45 раза), транексамовой кислоты, частоту раннего послеродового кровотечения на 4,7 %, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии два дня и более на 10,8 % (в сравнении с контролем – 23,0 % и 12,2 % соответственно).

4. В процессе анестезиологического обеспечения при операции кесарево сечение применение в качестве адьюванта введение терлиплессина в толщу миометрия является безопасным и снижает объём кровопотери у беременных с высокими факторами риска по развитию послеродового кровотечения.

5. Применение программы персонифицированной диагностики и интенсивного лечения родильниц с массивными послеродовыми кровотечениями с использованием ротационной тромбоэластометрии позволяет оперативно оценить состояние системы гемостаза и обеспечить как проведение целенаправленной коррекции конкретных недостающих факторов свертывания крови, так и необоснованного введения потенциально опасных трансфузионных сред.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 В процессе проведения интенсивной терапии у пациенток с массивным послеродовым кровотечением с целью контроля над коагуляцией необходимо использовать метод ротационной тромбоэластометрии. В urgentных ситуациях целесообразно применять референсные интервалы ротационной тромбоэластометрии беременных и родильниц Красноярского края.

2 В повседневной клинической практике оправдано использовать обобщенные референсные интервалы показателей ROTEM во время беременности, полученных на основании систематического обзора и мета-анализа, которые могут использоваться в повседневной клинической практике.

3 Коррекция гипокоагуляции строится на следующих положениях:

а) критерием дефицита уровня фибриногена на ROTEM является снижение плотности сгустка в тесте FIBTEM на 5-й минуте менее 12 мм. Для коррекции дефицита необходимо провести трансфузию криопреципитата из расчета 1 доза на 10 кг массы тела. Необходимо провести контроль адекватности проведенной терапии, повторением теста FIBTEM, при необходимости повторить трансфузию криопреципитата;

б) критерием наличия тромбоцитопении или тромбоцитопатии на ROTEM является снижение плотности сгустка на 5-й минуте в тесте EXTEM менее 40 мм, при плотности сгустка в тесте FIBTEM более 12 мм. Для коррекции дефицита необходимо провести трансфузию тромбоконцентрата из расчета 1 доза на 10 кг массы тела. Необходимо провести контроль адекватности проведенной терапии повторением теста EXTEM, при необходимости повторить трансфузию тромбоконцентрата;

в) критерием наличия дефицита плазменных факторов свертывания крови на ROTEM, является увеличение показателя СТ – времени образования сгустка, в тесте EXTEM более 70 секунд. Для коррекции дефицита необходимо провести трансфузию СЗП из расчета 10–15 мл на 10 кг массы тела. Необходимо

провести контроль адекватности проведенной терапии повторением теста EXTEM, при необходимости повторить трансфузию свежзамороженной плазмы;

г) критерием наличия гиперфибринолиза на РОТЭМ является увеличение показателя ML EXTEM более 15 %. Для коррекции избыточного фибринолиза необходимо ввести транексамовую кислоту из расчета 10–15 мг/кг и повторить тест.

4 С целью профилактики послеродовых кровотечений во время операции кесарево сечение у пациенток высокой группы риска по развитию послеродового кровотечения необходимо ввести терлипрессин в толщу миометрия в края раны матки после пересечения пуповины плода до отделения плаценты от плацентарной площадки в дозе 0,4 мг (4 мл), разведенный 0,9 % раствором натрия хлорида до 10 мл.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АААР	Ассоциация акушерских анестезиологов реаниматологов
АД	артериальное давление
АТШ	антитромбин Ш
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВТЭО	венозные тромбоэмболические осложнения
ДВС-синдром	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
дАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ЕР	естественные роды
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИТТ	инфузионно-трансфузионная терапия
КПК	концентрат протромбинового комплекса
КР	клинические рекомендации
КС	кесарево сечение
МЗ РФ	министерство здравоохранения Российской Федерации
МНО	международное нормализованное отношение
ОАР	отделение анестезиологии и реанимации
ОЖДП	острая жировая дистрофия печени
ПК	послеродовые кровотечения
РАК	развернутый анализ крови
РОТЭМ (ROTEM)	ротационная тромбоэластометрия.
США	Соединённые Штаты Америки
сАД	систолическое артериальное давление
срАД	среднее артериальное давление
СЗП	свежезамороженная плазма
ТВ	тромбиновое время
ТЭГ	тромбоэластограмма

ФГБУ «ЦЭКМП»	ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧДД	частота дыхательных движений
ШИ	шоковый индекс
РОС	point of care testing coagulation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ изменений в системе гемостаза при дилуции и кровопотере / // А. В. Щеголев, В. С. Афончиков, А. Н. Грицай [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 2. – С. 55–59. DOI: 10.17116/anaesthesiology202002155.
2. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (протоколы лечения) / Е. М. Шифман, А. В. Куликов, Д. Н. Проценко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 81–100.
3. Баркаган, З. С. Общие принципы исследования системы гемостаза и анализ новых методов выявления внутрисосудистого свертывания крови / З. С. Баркаган // Терапевтических архив. – 1989. – № 5 – С. 104–110.
4. Брюннлер, Т. Терлипрессин: клиническое применение, рациональное дозирование, сравнение эффективности различных режимов введения / Т. Брюннлер, Ф. Мандрака, Ю. Ланггартнер // Здоров'я України. – 2010. – Т. 2. – № 13. – С. 3.
5. Бузян, Л. О. Транзиторный дефицит антитромбина во время беременности у женщины с репродуктивными потерями в анамнезе / Л. О. Бузян, В. С. Чулков // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – № 12 (2). – С. 62–67.
6. Влияние дозы окситоцина на изменение сегмента ST, артериальную гипотонию и величину кровопотери у рожениц разных возрастных групп во время операции кесарева сечения / Е. Н. Дегтярев, Е. М. Шифман, Г. П. Тихова, А. В. Куликов // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – № 3. – С. 77–87. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-53-8.
7. Влияние дозы окситоцина на объем интраоперационной кровопотери во время операции кесарева сечения / Е. Н. Дегтярев, Е. М. Шифман, Г. П. Тихова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – № 17 (6). – С. 51–56.

8. Гриневич, Т. Н. Значения показателей ротационной тромбоэластометрии в различные периоды физиологически протекающей беременности / Т. Н. Гриневич // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2016. – № 3. – С. 27–36.

9. Инструкция по медицинскому применению препарата Терлипрессин, компания Ферринг-Лечива а.с. – URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b101de51-90de-409b-9f78-09f6aa529149&t=. – Текст : электронный.

10. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протоколы лечения) / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, А. Ю. Буланов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. № 62 (5). – С. 399–406.

11. Информационное письмо комитета здравоохранения Волгоградский области от 03.10.2019 № 14-05/484 «Материнская смертность в Российской Федерации в 2018 году» : [сайт]. – URL: https://oblzdrav.volgograd.ru/upload/iblock/79c/Metodicheskoe_pismo_po_MS_2018.pdf. – Текст : электронный.

12. Истинное вращение плаценты (placenta accreta). Консервативная терапия / М. А. Курцер, И. Ю. Бреслав, М. В. Лукашина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 118–122.

13. Каменских, Г. В. Современные тенденции профилактики акушерских кровотечений / Г. В. Каменских, В. А. Новикова, А. С. Оленев. – Текст : электронный // ПМ. – 2018. – № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-tendentsii-profilaktiki-akusherskih-krovotecheniy> (дата обращения: 28.03.2022).

14. Методические рекомендации по проведению мета-анализа / В. В. Омеляновский, М. В. Сура, Г. Р. Хачатрян, В. К. Федяева. – Москва : ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России», 2017. – 28 с.

15. Муратова, А. Ю. Изменение показателей тромбоэластометрии и плазменного гемостаза у женщин в акушерской практике / А. Ю. Муратова //

Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 24 (5). – С. 54–58.

16. О патогенезе синдрома острой кровопотери / А. Г. Васильев, Н. В. Хайцев, А. Л. Балашов [и др.] // Педиатр. – 2019. – № 10 (3). – С. 93–100. DOI: 10.17816/PED10393-100.

17. Оценка состояния системы гемостаза при физиологически протекающей беременности (методические рекомендации) / А. П. Момот, М. Г. Николаева, Г. В. Сердюк [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18. – №. 3-2. – С. 2–37.

18. Послеродовые кровотечения. Обоснование оптимальной гемостатической фармакотерапии / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобава, С. Ж. Данелян, С. А. Залеская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 6. – С. 99–102.

19. Применение терлипрессина с целью уменьшения кровопотери при кесаревом сечении / Ю. С. Александрович, А. В. Ростовцев, Е. С. Кононова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15. – №. 6. – С. 20–27.

20. Референсные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения / А. П. Момот, И. В. Молчанова, Т. А. Батрак [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – № 1. – С. 89–97.

21. Референсный интервал показателей ротационной тромбоэластометрии у беременных и родильниц: одноцентровое рандомизированное исследование / Ю. С. Распопин, В. В. Потылицина, А. И. Грицан [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2020. – № 3. – С. 47–54.

22. Ройтман, Е. В. «Проблема гемостаза» в лабораторной диагностике / Е. В. Ройтман // Поликлиника. – 2016. – №. 1-3. – С. 29–36.

23. Российская федерация. Приказы. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология» : от 15 ноября 2012, № 919н : [утвержден Министром здравоохранения Российской Федерации 15 ноября 2012 года]. – Москва, 2012. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

24. Сокологорский, С. В. Простой экспресс-метод диагностики гемостаза. Раны и раневые инфекции / С. В. Сокологорский // Журнал имени проф. Б. М. Костюченка. – 2015. – Vol. 2 (1). – P. 49–52. DOI: 10.17650/2408-9613-2015-2-1-49-52.
25. Терлипрессин как элемент медикаментозной кровосберегающей технологии при проксимальной резекции головки поджелудочной железы у пациента с внепечёночной формой портальной гипертензии в исходе хронического панкреатита / Е. А. Бороденко, А. Д. Гуреев, И. В. Колесник, И. Г. Труханова // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101. – №. 1. – С. 102–106.
26. Тромбоцитопенические синдромы во время беременности / Э. Грандоне, М. А. Мингалимов, К. Н. Григорьева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – №. 10. – С. 5–12.
27. Филина, Н. Г. Контроль компонентов крови на Красноярской краевой станции переливания крови / Н. Г. Филина // Трансфузиология. – 2003. – Т. 4. – № 2. – С. 25–28.
28. Эффективность низких доз терлипрессина для профилактики интраоперационной кровопотери в акушерстве / Ю. С. Александрович, А. В. Ростовцев, Е. С. Кононова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – № 17 (4). – С. 78–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-78-84.
29. Ярец, Ю. И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов / Ю. И. Ярец. – Гомель : ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. – 26 с.
30. A prospective longitudinal study on rotation thromboelastometry in women with uncomplicated pregnancies and postpartum / L. E. van Rheenen-Flach, S. Zweegman, F. Boersma [et al.] // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2013. – Vol. 53. – P. 32–36.
31. Abdelazziz, M. M. Terlipressin versus norepinephrine to prevent milrinone-induced systemic vascular hypotension in cardiac surgery patient with

pulmonary hypertension / M. M. Abdelazziz, H. M. Abdelhamid // *Annals of cardiac anaesthesia*. – 2019. – T. 22. – № 2. – C. 136. DOI: 10.4103/aca.ACA_83_18.

32. Allard, S. How we manage the haematological aspects of major obstetric haemorrhage / S. Allard, L. Green, B. J. Hunt // *Br J Haematol*. – 2014. – Vol. 164 (2). – P. 177–188. DOI: 10.1111/bjh.12605.

33. Antithrombin III, but not C1 esterase inhibitor reduces inflammatory response in lipopolysaccharide-stimulated human monocytes in an ex-vivo whole blood setting / P. Kellner, F. Nestler, A. Leimert [et al.] // *Cytokine*. – 2014. – Vol. 70. – P. 173–178.

34. Are thromboelastometric and thromboelastographic parameters associated with mortality in septic patients? A systematic review and meta-analysis / A. Boscolo, L. Spiezia, A. De Cassai [et al.] // *J Crit Care*. – 2021. – Vol. 61. – P. 5–13. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.09.034.

35. Assessment of coagulation in the obstetric population using ROTEM® thromboelastometry / S. Armstrong, R. Fernando, K. Ashpole [et al.] // *Int J Obstet Anesth*. – 2011. – Vol. 20 (4). – P. 293–298.

36. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis / B. Hamedi, J. Feulefack, A. Khan, C. Sergi // *Arch Gynecol Obstet*. – 2020. – Vol. 302 (2). – P. 345–354. DOI: 10.1007/s00404-020-05610-6.

37. Baseline parameters for rotational thromboelastometry (ROTEM®) in healthy pregnant Australian women: a comparison of labouring and non-labouring women at term / J. Lee, K. H. Wyssusek, R. M. N. Kimble [et al.] // *Int J Obstet Anesth*. – 2020. – Vol. 41. – P. 7–13.

38. Baseline parameters for rotational thromboelastometry in healthy labouring women: a prospective observational study / J. Lee, V. A. Eley, K. H. Wyssusek [et al.] // *BJOG*. – 2020. – Vol. 127 (7). – P. 820–827.

39. Blood Transfusion in Obstetrics Royal College of Obstetricians and Gynaecologists // *RCOG Green-top Guidel*. – 2015. – № 47. – 23 p.

40. Bolliger, D. Point-of-Care Coagulation Testing in Cardiac Surgery /

D. Bolliger, K. A. Tanaka // *Semin Thromb Hemost.* – 2017. – Vol. 43 (4). – P. 386–396. DOI: 10.1055/s-0037-1599153.

41. Bremme, K. A. Haemostatic changes in pregnancy / K. A. Bremme // *Best Pract Res Clin Haematol.* – 2003. – Vol. 16 (2). – P. 153–168. DOI: 10.1016/s1521-6926(03)00021-5.

42. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant / D. F. O'Shaughnessy, C. Atterbury, P. Bolton Maggs [et al.] // *Br J Haematol.* – 2004. – Vol. 126 (1). – P. 11–28. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x.

43. Butwick, A. How do I manage severe postpartum hemorrhage? / A. Butwick, D. Lyell, L. Goodnough // *Transfusion.* – 2020. – Vol. 60 (5). – P. 897–907. DOI: 10.1111/trf.15794.

44. Carbetocin compared with oxytocin in non-elective Cesarean delivery: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized-controlled trials / D. N. Onwochei, A. Owolabi, P. M. Singh, D. T. Monks // *Canadian Journal of Anesthesia.* – 2020. – Vol. 67. – P. 1524–1534.

45. Cell Salvage in Obstetrics / H. Goucher, C. A. Wong, S. K. Patel, P. Toledo // *Anesth Analg.* – 2015. – Vol. 121 (2). – P. 465–468. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000786.

46. Cell-surface heparan sulfate proteoglycan-mediated regulation of human neutrophil migration by the serpin antithrombin III / S. Dunzendorfer, N. Kaneider, A. Rabensteiner [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 97. – P. 1079–1085.

47. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy / H. Cyril, N. Carrabin, M. Benchaib [et al.] // *Thrombosis and haemostasis.* – 2009. – Vol. 101 (4). – P. 755–761. DOI: 10.1160/TH08-06-0386.

48. Coagulopathy and placental abruption: changing management with ROTEM-guided fibrinogen concentrate therapy / H. McNamara, S. Mallaiah, P. Barclay [et al.] // *Int J Obstet Anesth.* – 2015. – Vol. 24. – P. 174–179.

49. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]* / ed: J. P. T. Higgins, S. Green // The Cochrane Collaboration,

2011. – 674 p.

50. Collins, P. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH / P. Collins, R. Abdul-Kadir, J. Thachil // *J Thromb Haemost.* – 2016. – Vol. 14. – P. 205–210.

51. Collis, R. E. Haemostatic management of obstetric haemorrhage / R. E. Collis, P. W. Collins // *Anaesthesia.* – 2015. – Vol. 70. – Suppl. 1. – P. 78–86, P. e27–28. DOI: 10.1111/anae.12913.

52. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study / A. Morelli, C. Ertmer, S. Rehberg [et al.] // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13 (4). – P. R130. DOI: 10.1186/cc7990.

53. Death audits and reviews for reducing maternal, perinatal and child mortality / M. L. Willcox, J. Price, S. Scott [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 3 (3). – P. CD012982. DOI: 10.1002/14651858.CD012982.pub2.

54. Diaz, V. Methods for blood loss estimation after vaginal birth / V. Diaz, E. Abalos, G. Carroli // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 9 (9). – P. CD010980.

55. Double-blind randomized controlled trial of the routine perioperative use of terlipressin in adult living donor liver transplantation / M. S. Reddy, I. Kaliamoorthy, A. Rajakumar [et al.] // *Liver Transplantation.* – 2017. – T. 23. – №. 8. – C. 1007–1014. DOI: 10.1002/lt.24759.

56. Duan, C. Efficacy of limited fluid resuscitation in patients with hemorrhagic shock: a meta-analysis / C. Duan, T. Li, L. Liu // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8 (7). – P. 11645–11656. PMID: **26380001**.

57. Edwards, H. M. Aetiology and treatment of severe postpartum haemorrhage / H. M. Edwards // *Dan Med J.* – 2018. – Vol. 65 (3). – P. B5444. PMID: 29510809.

58. Effects of terlipressin infusion during hepatobiliary surgery on systemic and splanchnic haemodynamics, renal function and blood loss: a double-blind, randomized clinical trial / M. M. Mahdy, M. S. Abbas, E. Z. Kamel [et al.] // *BMC anesthesiology.* – 2019. – T. 19. – №. 1. – C. 1–9. DOI: 10.1186/s12871-019-0779-6.

59. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range / X. Wan, W. Wang, J. Liu [et al.] // *BMC Med Res Methodol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 135.
60. Evaluation of risk-assessment tools for severe postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery / T. Kawakita, N. Mokhtari, J. C. Huang, H. J. Landy // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 134. – P. 1308–1316. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003574.
61. Fahrendorff, M. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products-A systematic review and meta-analysis / M. Fahrendorff, R. S. Oliveri, P. I. Johansson // *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine.* – 2017. – T. 25. – №. 1. – C. 1–12.
62. Favaloro, E. J. Pre-analytical Variables in Coagulation Testing Associated With Diagnostic Errors in Hemostasis / E. J. Favaloro, D. M. (Adcock) Funk, G. Lippi // *Laboratory Medicine.* – 2012. – Vol. 43. – Iss. 2. – P. 1–10. DOI: 10.1309/LM749BQETKYPYPVM.
63. Fibrinogen Supplementation and Its Indications / O. Grottke, S. Mallaiah, K. Karkouti [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 46 (1). – P. 38–49. DOI: 10.1055/s-0039-1696946.
64. FIDEL working group. Early and systematic administration of fibrinogen concentrate in postpartum haemorrhage following vaginal delivery: the FIDEL randomised controlled trial / A. S. Ducloy-Bouthors, F. J. Mercier, J. M. Grouin [et al.] // *BJOG.* – 2021. – Vol. 128 (11). – P. 1814–1823. DOI: 10.1111/1471-0528.16699.
65. Four years' experience of a ROTEM® -guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage / H. McNamara, C. Kenyon, R. Smith [et al.] // *Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 74 (8). – P. 984–991. DOI: 10.1111/anae.14628.
66. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385 (9963). – P. 117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
67. Gill, P. Uterine Atony / P. Gill, A. Patel, J. W. Van Hook. – *Treasure*

Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022 Jan. PMID: 29630290.

68. Gray, E. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin / E. Gray, J. Hogwood, B. Mulloy // *Handb Exp Pharmacol.* – 2012. –Vol. 207. – P. 43–61. DOI: 10.1007/978-3-642-23056-1_3.

69. Gupta, B. Vasopressors: Do they have any role in hemorrhagic shock? / B. Gupta, N. Garg, R. Ramachandran // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2017. – Vol. 33 (1). – P. 3–8. DOI: 10.4103/0970-9185.202185.

70. *Handbook of Transfusion Medicine* / ed.: D. Norfolk. – 5th ed. – Shefeld : United Kingdom Blood Services, 2014.

71. Hartert, H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren / H. Hartert // *J. KlinWochenschrift.* – 1948. – Vol. 26. – P. 577–583.

72. Haslam, R. J. Aggregation of human blood platelets by vasopressin / R. J. Haslam, G. M. Rosson // *Am J Physiol.* – 1972. – Vol. 223 (4). – P. 958–967. DOI: 10.1152/ajplegacy.1972.223.4.958.

73. Hellgren, M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium / M. Hellgren // *Semin Thromb Hemost.* – 2003. – Vol. 29 (2). – P. 125–130. DOI: 10.1055/s-2003-38897.

74. Hemodynamic effects of endobronchial application of ornipressin versus terlipressin / C. Tüller, D. Tüller, M. Tamm, M. H. Brutsche // *Respiration.* – 2004. – T. 71. – №. 4. – C. 397–401. DOI: 10.1159/000079646.

75. Hemorajik şok modelinde terlipressin ve efedrinin etkinliklerinin analizi / D. H. Canbaz [et al.] // III Uluslararası Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırmaları Kongresi, 13–14 Mart 2020. – Ankara (UTSAK), 2020. – P. 91.

76. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review / B. S. Salter, M. M. Weiner, M. A. Trinh [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – Vol. 67 (21). – P. 2519–2532. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.073.

77. Hovaguimian, F. Restrictive versus Liberal Transfusion Strategy in the Perioperative and Acute Care Settings: A Context-specific Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / F. Hovaguimian, P. S. Myles //

Anesthesiology. – 2016. – Vol. 125 (1). – P. 46–61. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001162.

78. Ikezoe, T. Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies / T. Ikezoe // *Int J Hematol.* – 2021. – Vol. 113 (1). – P. 34–44. DOI: 10.1007/s12185-020-02992-w.

79. Intramyometrial terlipressin in atonic postpartum hemorrhage: A uterine salvage decision / S. Sukhen, S. Sujay, J. Kajal, C. Daipayan // *Anaesthesia. Pain and Intensive Care.* – 2014. – Vol. 18 (3). – P. 313–314.

80. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation / Y. Kang, D. J. Martin, J. Marquez [et al.] // *J. Anesthesia and Analgesia.* – 1985. – Vol. 64. – P. 888–896.

81. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage / S. Mallaiah, P. Barclay, I. Harrod [et al.] // *Anaesthesia.* – 2015. – T. 70 (2). – C. 166–175. DOI: 10.1111/anae.12859.

82. Kong, C. W. Risk factors for severe postpartum haemorrhage during caesarean section for placenta praevia / C. W. Kong, W. W. K. To // *J Obstet Gynaecol.* – 2020. – Vol. 40 (4). – P. 479–484. DOI: 10.1080/01443615.2019.1631769.

83. Lactate and fibrinogen as good predictors of massive transfusion in postpartum hemorrhage / A. Okada, Y. Okada, M. Inoue [et al.] // *Acute Med Surg.* – 2019. – Vol. 7 (1). – P. e453. DOI: 10.1002/ams2.453.

84. Levy, J. H. Heparin Resistance – Clinical Perspectives and Management Strategies / J. H. Levy, J. M. Connors // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 385 (9). – P. 826–832. DOI: 10.1056/NEJMra2104091.

85. Luddington, R. J. Thrombelastography/thromboelastometry / R. J. Luddington // *Clin Lab Haematol.* – 2005. – Vol. 27. – P. 81–90.

86. Management of severe perioperative bleeding / Sibylle A. Kozek-Langenecker, Aamer B. Ahmed, Arash Afshari [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology.* – 2017. – Vol. 34 (6). – P. 332–395.

87. Maternal and perinatal mortality and complications associated with caesarean section in low-income and middle-income countries: a systematic review and

meta-analysis / S. Sobhy, D. Arroyo-Manzano, N. Murugesu [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393 (10184). – P. 1973–1982. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32386-9.

88. Maternal mortality ratio : [сайт WHO]. – URL: <https://ourworldindata.org/maternal-mortality> (дата обращения: 16.02.2020). – Текст : электронный.

89. Maternal outcomes of cesarean delivery performed at early gestational ages: a systematic review and meta-analysis / C. Cerra, R. Morelli, D. Di Mascio [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM*. – 2021. – Vol. 3 (4) / – P. 100360. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100360.

90. Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs / P. M. Mannucci, M. Aberg, I. M. Nilsson, B. Robertson // *Br J Haematol*. – 1975. – Vol. 30 (1). – P. 81–93. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1975.tb00521.x.

91. Monitoring of Hemostasis by Rotational Thrombelastometry During Normal Pregnancy and Postpartum / L. Duraj, J. Stasko, M. Hasko [et al.] // *Acta Medica Martiniana*. – 2015. – Vol. 15 (2). – P. 5–12.

92. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM® thromboelastometry / T. Lang, A. Bauters, S. L. Braun [et al.] // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2005. – Vol. 16 (4). – P. 301–310.

93. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review / R. Shaylor, C. F. Weiniger, N. Austin [et al.] // *Anesth Analg*. – 2017. – Vol. 124 (1). – P. 216–232.

94. Nielsen, V. G. A comparison of the Thrombelastograph and the ROTEM / V. G. Nielsen // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2007. – Vol. 18 (3). – P. 247–252. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328092ee05.

95. O'Brien, A. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock / A. O'Brien, L. Clapp, M. Singer // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359 (9313). – P. 1209–1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08225-9.

96. Othman, M. Global hemostasis in pregnancy: are we using thromboelastography to its full potential? / M. Othman, B. J. Falcón, R. Kadir // *Semin*

Thromb Hemost. – 2010. – Vol. 36 (7). – P. 738–746. DOI: 10.1055/s-0030-1265290.

97. Othman, M. Thromboelastography (TEG) / M. Othman, H. Kaur // *Methods Mol Biol.* – 2017. – Vol. 1646. – P. 533–543. DOI: 10.1007/978-1-4939-7196-1_39.

98. Ozimek, J. A. Maternal Mortality in the Twenty-First Century / J. A. Ozimek, S. J. Kilpatrick // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2018. – Vol. 45 (2). – P. 175–186. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.01.004.

99. Pacheco, L. D. Medical management of postpartum hemorrhage: An update / L. D. Pacheco, G. R. Saade, G. D. V. Hankins // *Semin Perinatol.* – 2019. – Vol. 43 (1). – P. 22–26. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.11.005.

100. Peptide and non-peptide agonists and antagonists for the vasopressin and oxytocin V1a, V1b, V2 and OT receptors: research tools and potential therapeutic agents / M. Manning, S. Stoev, B. Chini [et al.] // *Prog Brain Res.* – 2008. – Vol. 170. – P. 473–512. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00437-8.

101. Peri-partum reference ranges for ROTEM®(R) thromboelastometry / N. M. de Lange, L. E. van Rheeunen-Flach, M. D. Lancé [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2014. – Vol. 112 (5). – P. 852–859.

102. Physiological changes during pregnancy / L. M. Kohlhepp, G. Hollerich, L. Vo [et al.] // *Anaesthesist.* – 2018. – Vol. 67 (5). – P. 383–396. DOI: 10.1007/s00101-018-0437-2.

103. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock / C. L. Holmes, B. M. Patel, J. A. Russell, K. R. Walley // *Chest.* – 2001. – Vol. 120 (3). – P. 989–1002. DOI: 10.1378/chest.120.3.989.

104. Pino, R. M. Appropriate Clinical Use of Lactate Measurements / R. M. Pino, J. Singh // *Anesthesiology.* – 2021. – Vol. 134 (4). – P. 637–644. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003655.

105. Postpartum hemorrhage / Y. Oyelese, W. E. Scorza, R. Mastrolia, J. C. Smulian // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2007. – Vol. 34 (3). – P. 421–441. DOI: 10.1016/j.ogc.2007.06.007.

106. Practical approach to transfusion management of post-partum haemorrhage

/ M. G. Frigo, V. Agostini, A. Brizzi [et al.] // *Transfus Med.* – 2021. – Vol. 31 (1). – P. 11–15. DOI: 10.1111/tme.12755.

107. Practice Bulletin № 183: Postpartum Hemorrhage / Committee on Practice Bulletins-Obstetrics // *Obstetrics Gynecology.* – 2017. – Vol. 130. – Iss. 4. – P. e168–e186. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002351.

108. Predicting risk of postpartum haemorrhage: a systematic review / C. Neary, S. Naheed, D. J. McLernon, M. Black // *BJOG.* – 2021. – Vol. 128 (1). – P. 46–53. DOI: 10.1111/1471-0528.16379.

109. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement / D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman // *Open Med.* – 2009. – Vol. 3. – P. e123130.

110. Pregnancy-induced antithrombin deficiency / M. Morikawa, T. Yamada, T. Yamada [et al.] // *J Perinat Med.* – 2010. – Vol. 38 (4). – P. 379–385. DOI: 10.1515/jpm.2010.049.

111. Prenatal anemia and postpartum hemorrhage risk: A systematic review and meta-analysis / M. O. Omotayo, A. I. Abioye, M. Kuyebi, A. C. Eke // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2021. – Vol. 47 (8). – P. 2565–2576. DOI: 10.1111/jog.14834.

112. Rayment, R. Normal Coagulation Changes during Pregnancy / R. Rayment ; eds.: S. Pavord, B. Hunt. – *The Obstetric Hematology Manual*, 2018. – P. 7–14.

113. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC / T. Iba, J. M. Connors, I. Nagaoka, J. H. Levy // *Int J Hematol.* – 2021. – Vol. 113 (1). – P. 24–33. DOI: 10.1007/s12185-020-03053-y.

114. Reference values for rotation thromboelastometry (ROTEM®) parameters following non-haemorrhagic deliveries. Correlations with standard haemostasis parameters / M. Oudghiri, H. Keita, E. Kouamou [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 106 (1). – P. 176–178.

115. Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: the Potential Impact of Selected Risk Factors-A Pilot Study / A. Siennicka, M. Kłysz, K. Chelstowski [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 3192350. DOI: 10.1155/2020/3192350.

116. Risk Factors for Atonic Postpartum Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis / H. B. Ende, M. J. Lozada, D. H. Chestnut [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 137 (2). – P. 305–323. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004228.

117. Risk factors for severe postpartum haemorrhage: A population-based retrospective cohort study / M. A. Davey, M. Flood, W. Pollock [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2020. – Vol. 60 (4). – P. 522–532. DOI: 10.1111/ajo.13099.

118. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study / L. T. Nyfløt, I. Sandven, B. Stray-Pedersen [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 17. DOI: 10.1186/s12884-016-1217-0.

119. Ronenson, A. M. Overview of the MBRRACE-UK confidential enquiries in maternal death and morbidity. Part 1. Improving anesthetic care / A. M. Ronenson, E. M. Shifman, A. V. Kulikov // *Obstetric anesthesia digest.* – 2021. – Vol. 14 (40). – P. 5–10.

120. Rotational thromboelastometry and conventional coagulation tests in patients undergoing major cardiac or aortic surgery: a retrospective single-center cohort study / C. Keyl, A. Bashota, F. Beyersdorf [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2022. – Vol. 53. – P. 149–157. DOI: 10.1007/s11239-021-02519-y.

121. ROTEM® reference ranges in a pregnant population from different nationalities/ethnic backgrounds / D. V. Gootjes, I. Kuipers, B. J. W. Thomassen [et al.] // *Int J Lab Hematol.* – 2019. – Vol. 41. – P. e99–e103.

122. ROTEM-based algorithm for management of acute haemorrhage and coagulation disorders in trauma patients / K. Goerlinger, D. Dirkmann, G. G. Kiss, F. Dusse // *Eur J Anaesth.* – 2006. – T. 23. – № 37. – C. 84–85.

123. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis / M. Franchini, C. Mengoli, M. Cruciani [et al.] // *Blood Transfus.* – 2018. – Vol. 16 (4). – P. 329–337.

124. Shock Index and Postpartum Hemorrhage in Vaginal Deliveries: A Multicenter Retrospective Study / T. Ushida, T. Kotani, K. Imai [et al.] // *Shock.* – 2021. – Vol. 55 (3). – P. 332–337. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001634.

125. Silver, R. M. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta /

R. M. Silver, K. D. Barbour // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2015. – Vol. 42 (2). – P. 381–402. DOI: 10.1016/j.ogc.2015.01.014.

126. Song, Z. Cross-talk among oxytocin and arginine-vasopressin receptors: Relevance for basic and clinical studies of the brain and periphery / Z. Song, H. E. Albers // *Front Neuroendocrinol.* – 2018. – Vol. 51. – P. 14–24. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.10.004.

127. Stancheva, A. Correlation between rotation thrombelastometry ROTEM analysis and standard haemostatic parameters during liver transplantation / A. Stancheva, L. Spassov, K. Tzatchev // *Clinical laboratory.* – 2011. – Т. 57. – №. 5-6. – С. 407–413.

128. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage / L. de Lloyd, R. Bovington, A. Kaye [et al.] // *Int J Obstet Anesth.* – 2011. – Vol. 20 (2). – P. 135–141. DOI: 10.1016/j.ijoa.2010.12.002.

129. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 : [сайт]. – URL: <https://www.sccm.org/Clinical-Resources/Guidelines/Guidelines>. – Текст : электронный.

130. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 / A. Rhodes, L. E. Evans, W. Alhazzani [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.

131. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the Women's SSC of the ISTH / A. Amgalan T. Allen, M. Othman, H. K. Ahmadzia // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2020. – Т. 18. – №. 8. – С. 1813–1838.

132. TeMPOH-1 study group Association between fluid management and dilutional coagulopathy in severe postpartum haemorrhage: a nationwide retrospective cohort study / A. Gillissen, T. van den Akker, C. Caram-Deelder [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 398.

133. Terlipressin in the treatment of fetal variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / X. Zhou, D. Tripathi, T. Song [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97 (48). – P. e13437. DOI:

10.1097/MD.00000000000013437.

134. Terlipressin has stood the test of time: Clinical overview in 2020 and future perspectives / A. V. Kulkarni, J. P. Arab, M. Premkumar [et al.] // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40 (12). – P. 2888–2905. DOI: 10.1111/liv.14703. PMID: 33065772.

135. Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial / Z. M. Liu, J. Chen, Q. Kou [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44 (11). – P. 1816–1825. DOI: 10.1007/s00134-018-5267-9.

136. Terlipressin-induced ischemic skin necrosis: a rare association / B. D. Ozel Coskun, A. Karaman, H. Gorkem [et al.] // *Am J Case Rep.* – 2014. – Vol. 15. – P. 476–479. DOI: 10.12659/AJCR.891084.

137. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition / R Rossaint, B Bouillon, V Cerny [et al.] // *Crit Care.* – 2016. – Vol. 20. – P. 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.

138. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition / D. R. Spahn, B. Bouillon, V. Cerny [et al.] // *Crit Care.* – 2019. – Vol. 23 (98). – P. 1.

139. The Impact of Antithrombin III Use in Achieving Anticoagulant Goals in Pediatric Patients / A. J. Jones, K. L. O'Mara, B. J. Kelly, R. S. Samraj // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 22 (5). – P. 320–325.

140. The influence of obesity on coagulation in healthy term pregnancy as assessed by rotational thromboelastometry / J. Lee, V. A. Eley, K. H. Wyssusek [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 2020. – Vol. 60. – P. 714–719.

141. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management / K. Görlinger, A. Pérez-Ferrer, D. Dirkmann [et al.] // *Korean J Anesthesiol.* – 2019. – Vol. 72 (4). – P. 297–322.

142. The safety and effectiveness of Bakri balloon in the management of postpartum hemorrhage: a systematic review / A. Ali Said, E. Faraag, M. Mohammed [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34 (2). – P. 300–307. DOI: 10.1080/14767058.2019.1605349.

143. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: A British Society for Haematology Guideline / N. S. Curry, R. Davenport, S. Pavord [et al.] // *Br J Haematol.* – 2018. – Vol. 182 (6). – P. 789–806. DOI: 10.1111/bjh.15524.

144. Thomas, O. D. Rotational thromboelastometry and multiple electrode platelet aggregometry in four patients with abnormal routine coagulation studies before removal of epidural catheters after major surgery: a case series and research study / O. D. Thomas, A. Gustafsson, U. Schött // *J Med Case Rep.* – 2013. – Vol. 7. – P. 282.

145. Thrombelastometry guided blood-component therapy after cardiac surgery: a randomized study / M. Haensig, J. Kempfert, P. M. Kempfert [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 201. DOI: 10.1186/s12871-019-0875-7.

146. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding / H. Hunt, S. Stanworth, N. Curry [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015 (2). – P. CD010438. DOI: 10.1002/14651858.CD010438.pub2.

147. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis / A. Wikkelsø, J. Wetterslev, A. M. Møller, A. Afshari // *Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 72 (4). – P. 519–531. DOI: 10.1111/anae.13765.

148. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding / A. Wikkelsø, J. Wetterslev, A. Merete Møller, A. Afshari // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 2016 (8). – P. CD007871. DOI: 10.1002/14651858.CD007871.pub3.

149. Tinawi, M. New Trends in the Utilization of Intravenous Fluids / M. Tinawi // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13 (4). – P. e14619. DOI: 10.7759/cureus.14619.

150. Trauma Induced Coagulopathy / eds. H. B. Moore, M. D. Neal, E. E. Moore. – Springer, 2021. – P. 802.

151. Trikha, A. Management of major obstetric haemorrhage / A. Trikha, P. M. Singh // *Indian J Anaesth.* – 2018. – Vol. 62 (9). – P. 698–703.

DOI: 10.4103/ija.IJA_448_18.

152. Uchikova, E. H. Changes in haemostasis during normal pregnancy / E. H. Uchikova, I. I. Ledjev // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 119. – № 2. – P. 185–188.

153. Upadya, M. Oxytocics / M. Upadya, M. Nayak // *Update in Anaesthesia.* – 2019. – Vol. 34. – P. 78–80. DOI: 10.1029/WFSA-D-18-00033.

154. Vasopressin in hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized animal trials / A. P. Cossu, P. Mura, L. M. De Giudici [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 421291. DOI: 10.1155/2014/421291.

155. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis / P. Whiting, M. Al, M. Westwood [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2015. – Vol. 19 (58). – P. 1–228, v-vi. DOI: 10.3310/hta19580.

156. Werfen : [сайт]. – URL: <https://www.werfen.com/benelux/en/rotem-delta>. – Текст : электронный.

157. Whiting, D. TEG and ROTEM: technology and clinical applications / D. Whiting, J. A. DiNardo // *Am J Hematol.* – 2014. – Vol. 89 (2). – P. 228–232. DOI: 10.1002/ajh.23599.

158. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. – World Heal Organ, 2018. – 53 p.

159. Wikkelsø, A. J. The role of fibrinogen and haemostatic assessment in postpartum haemorrhage: preparations for a randomised controlled trial / A. J. Wikkelsø // *Dan Med J.* – 2015. – Vol. 62 (4). – P. B5055. PMID: 25872542.

160. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with postpartum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet (London, England).* – 2017. – Vol. 389 (10084). – P. 2105–2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.

161. Zingg, H. H. Vasopressin and oxytocin receptors / H. H. Zingg // *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* – 1996. – Vol. 10 (1). – P. 75–96. DOI: 10.1016/s0950-351x(96)80314-4.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1.1 – Описание технологии РОТЭМ.	С. 24
2.	Рисунок 1.2 – Графическое изображение основных параметров РОТЭМ.	С. 27
3.	Рисунок 2.1 – Дизайн первого этапа исследования.	С. 37
4.	Рисунок 2.2 – Описание второго этапа исследования	С. 39
5.	Рисунок 2.3 – Алгоритм диагностики и коррекции коагулопатии при помощи РОТЭМ во время акушерского кровотечения.	С. 42
6.	Рисунок 2.4 – Структура третьего этапа исследования.	С. 43
7.	Рисунок 2.5 – Структура 4 этапа исследования.	С. 48
8.	Рисунок 6.1 – Частота анамнестических факторов риска и коморбидности в группах.	С. 97
9.	Рисунок 6.2 – Относительные частоты факторов риска кровотечения в группах.	С. 98
10.	Рисунок 6.3 – Относительные частоты особенностей и исходов КС в группах.	С. 100
11.	Рисунок 6.4 – Сравнение распределений объема кровопотери в общей выборке и между группами.	С. 103
12.	Рисунок 6.5 – Сравнение динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах.	С. 107
13.	Рисунок 6.6 – Сравнение динамики шокового индекса в группах. Средние значения (верхний график); медианы, интерквартильный интервал, размах (нижний график).	С. 109
14.	Рисунок 6.7 – Сравнение распределений уровня гемоглобина между группами на разных этапах исследования.	С. 111
15.	Рисунок 6.8 – Сравнение распределений уровня тромбоцитов между различными этапами исследования.	С. 112
16.	Рисунок 6.9 – Сравнение распределений уровня АЧТВ между этапами исследования в одной и той же группе.	С. 113

17.	Рисунок 6.10 – Сравнение распределений уровня фибриногена на различных этапах исследования.	С. 114
18.	Рисунок 6.11 – Сравнение распределений уровня лактата артериальной крови между группами на разных этапах исследования.	С. 115
19.	Рисунок 6.12 – Сравнение распределений уровня рН между группами на разных этапах исследования.	С. 116
20.	Рисунок 6.13 – Сравнение распределений уровня РОТЭМ СТ ЕХТЕМ между группами.	С. 117
21.	Рисунок 6.14 – Сравнение распределений уровня РОТЭМ FIBТЕМ А10.	С. 119
22.	Таблица 2.1 – Основные характеристики исследуемых женщин. Me, Q25–Q75.	С. 38
23.	Таблица 2.2 – Характеристика сравниваемых групп пациенток на 3 этапе исследования по исходным показателям.	С. 44
24.	Таблица 2.3 – Принцип коррекции параметров РОТЭМ при акушерском кровотечении.	С. 46
25.	Таблица 2.4 – Характеристика сравниваемых групп пациенток на 4 этапе исследования по исходным показателям.	С. 50
26.	Таблица 3.1 – Референсные интервалы показателей РОТЕМ, тест ЕХТЕМ.	С. 53
27.	Таблица 3.2 – Референсные интервалы показателей РОТЕМ, тест ИНТЕМ.	С. 54
28.	Таблица 3.3 – Референсные интервалы показателей РОТЕМ, тест FIBТЕМ.	С. 55
29.	Таблица 3.4 – Референсные интервалы показателей РОТЕМ, тест АРТЕМ.	С. 56
30.	Таблица 3.5 – Референсные показатели лабораторных коагулометрических тестов.	С. 57
31.	Таблица 3.6 – Коэффициенты корреляции взаимосвязей между	

	параметрами теста FIBTEM и уровнем фибриногена по Клаусу. . . .	С. 58
32.	Таблица 4.1 – Данные исследований, включенных в систематический обзор, и мета-анализ.	С. 62
33.	Таблица 4.2 – Данные тестов INTEM беременных и рожениц.	С. 70
34.	Таблица 4.3 – Данные тестов EXTEM беременных и рожениц.	С. 72
35.	Таблица 4.4 – Данные тестов FIBTEM беременных и рожениц.	С. 75
36.	Таблица 4.5 – Данные тестов APTEM беременных и рожениц.	С. 76
37.	Таблица 4.6 – Данные тестов NATEM беременных.	С. 77
38.	Таблица 4.7 – Показатели теста INTEM.	С. 79
39.	Таблица 4.8 – Показатели теста EXTEM.	С. 79
40.	Таблица 4.9 – Показатели теста FIBTEM.	С. 80
41.	Таблица 4.10 – Показатели теста APTEM.	С. 80
42.	Таблица 4.11 – Показатели теста NATEM.	С. 81
43.	Таблица 5.1 – Принцип коррекции параметров ROTЭМ при акушерском кровотечении.	С. 86
44.	Таблица 5.2 – Основные причины акушерских кровотечений в группах сравнения.	С. 87
45.	Таблица 5.3 – Распределение пациенток по объему кровопотери по группам исследование.	С. 88
46.	Таблица 5.4 – Сравнение общего количества перелитых трансфузионных сред, Me [Q25–Q75].	С. 89
47.	Таблица 5.5 – Осложнения в группах.	С. 90
48.	Таблица 5.6 – Длительность пребывания в ОРИТ.	С. 90
49.	Таблица 5.7 – Пребывание в послеродовом отделении.	С. 91
50.	Таблица 5.8 – Частота использования препаратов инфузионно-трансфузионной терапии в группах.	С. 91
51.	Таблица 6.1 – Сравнение акушерского анамнеза и наличия экстрагенитальной патологии между группами.	С. 96
52.	Таблица 6.2 – Сравнение частоты факторов риска кровотечения между группами.	С. 98

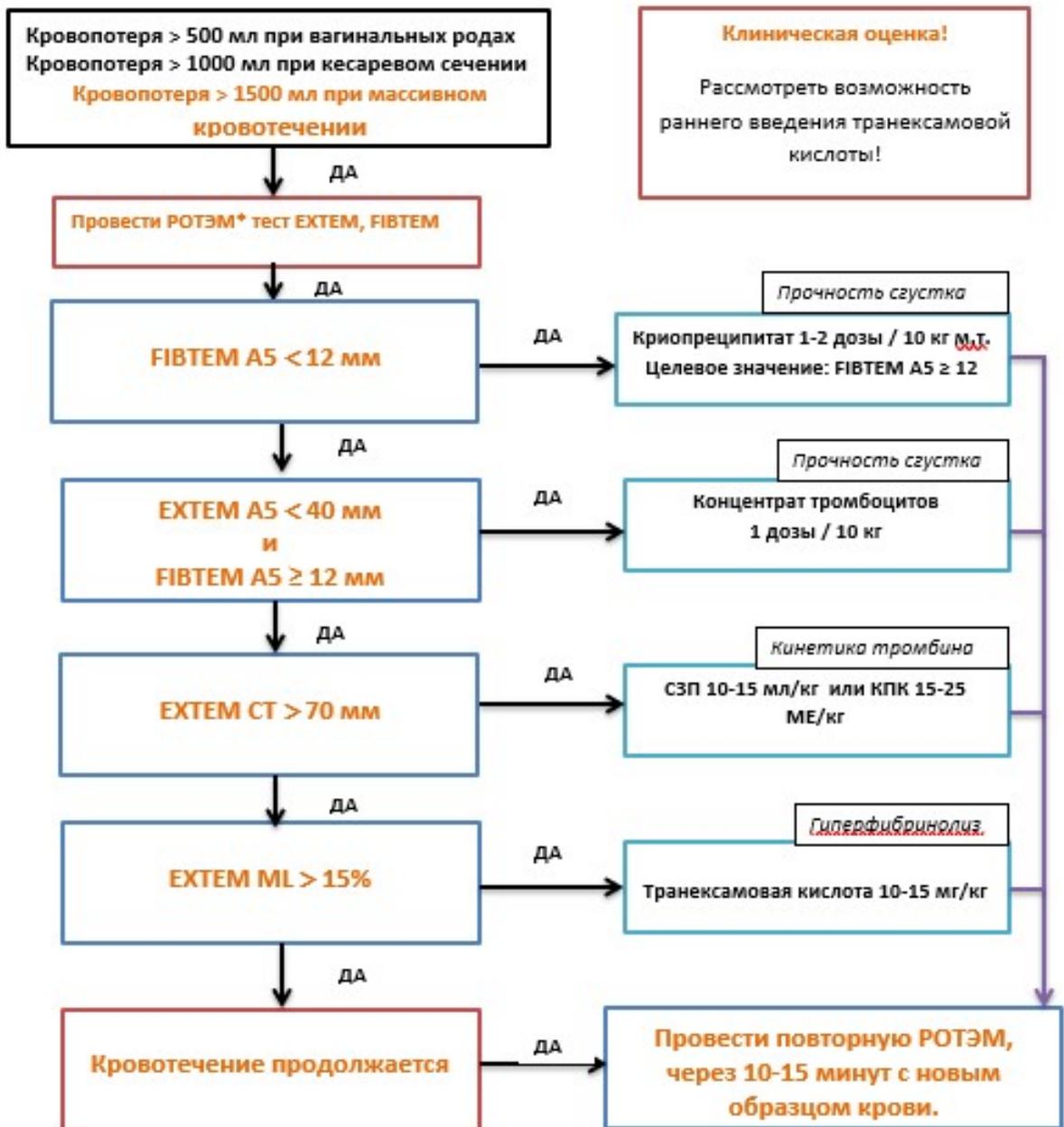
53.	Таблица 6.3 – Сравнение частоты факторов риска кровотечения между группами.	С. 100
54.	Таблица 6.4 – Вся выборка. Степень массивности кровопотери. . . .	С. 101
55.	Таблица 6.5 – Нейроаксиальная анестезия. Степень массивности кровопотери.	С. 101
56.	Таблица 6.6 – Общая анестезия. Степень массивности кровопотери.	С. 101
57.	Таблица 6.7 – Статистические параметры кровопотери в группах. . .	С. 102
58.	Таблица 6.8 – Осложнения КС в группах.	С. 104
59.	Таблица 6.9 – Показатели систолического и диастолического артериального давления в группах.	С. 106
60.	Таблица 6.10 – Оценка динамики ШИ в группах.	С. 108
61.	Таблица 6.11 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности гемоглобина.	С. 110
62.	Таблица 6.12 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности тромбоцитов между группами.	С. 111
63.	Таблица 6.13 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности уровня фибриногена между группами.	С. 113
64.	Таблица 6.14 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности показателей лактата артериальной крови между группами.	С. 115
65.	Таблица 6.15 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности рН между группами.	С. 116
66.	Таблица 6.16 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности РОТЭМ СТ ЕХТЕМ между группами.	С. 117
67.	Таблица 6.17 – Сравнение центральных тенденций и вариабельности РОТЭМ А10 FIBТЕМ между группами.	С. 118

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Программа персонафицированной профилактики и интенсивной терапии пациенток с патологической кровопотерей с использованием РОТЭМ.

Пациенткам с высокими факторами риска по развитию патологической кровопотери, профилактически ввести раствор Терлипрессина 0,4 мг в толщу миометрия во время операции кесарево сечение, после пережатия пуповины.



*-Необходимо выполнения обязательных условий: уровень Ca^{++} > 1,2 ммоль/л, рН крови > 7,2, Температура > 35С