

Трансфузиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения у беременных высокого риска развития кровотечения при контроле гемостаза

А.Ю. Королев
Т.А. Федорова ✉,
e-mail: t_fedorova@oparina4.ru

А.В. Пырегов
О.В. Рогачевский

Р.Г. Шмаков
О.С. Безнощенко

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Введение. Ведение беременных с аномальной инвазией плаценты требует мультидисциплинарного подхода, включая оптимизацию анестезиологического обеспечения и хирургических подходов, применение технологий кровесбережения, наличие современных гемостатических препаратов, ингибиторов фибринолиза, доступности компонентов крови, лабораторной поддержки, предотвращение коагулопатии и оптимизацию послеоперационной анальгезии.

Цель исследования. Оптимизация трансфузиологического обеспечения абдоминального родоразрешения беременных группы риска по развитию акушерских кровотечений путем контролируемой коррекции нарушений системы гемостаза.

Материалы исследования. Группу исследования составили 24 женщины с аномальной инвазией плаценты (АИП) и кровотечением во время кесарева сечения в возрасте от 23 до 47 лет на сроке беременности от 32 до 36 нед. Первую группу составили 14 пациенток – в составе комплексной терапии вводилась транексамовая кислота; вторую группу – 10 женщин, которым в составе комплексной терапии вводилась аминотетрабензойная кислота.

Результаты. У всех пациенток использована аппаратная реинфузия аутоэритроцитов. Трех пациенткам первой группы (21,4%) при рефрактерном кровотечении был введен рекомбинантный VIIa-фактор свертывания (Коагил-VII, Россия) в дозе 60 мкг/кг массы (средняя доза $6,6 \pm 1,4$ мг), отмечено уменьшение кровотечения, операция закончена в объеме метропластики. Восемью пациенткам на начальном этапе развития кровотечения до введения свежесамороженной плазмы (СЗП) вводился концентрат протромбинового комплекса 600–1 200 ЕД, что позволило сократить объемы донорской СЗП у этих пациенток. При исследовании гемостаза выявлена обратная связь очень высокой силы между объемом кровопотери и уровнем фибриногена в группах пациенток.

Заключение. Применение фактора VIIa при рефрактерном массивном акушерском кровотечении (МАК) у пациенток с АИП позволяет сократить объем кровопотери, выполнить метропластику и сохранить фертильность женщины. Менеджмент крови пациента (МКП) у беременных с АИП позволяет реализовать органосохраняющую тактику у 91,7% женщин.

Ключевые слова: беременность, аномальная инвазия плаценты, массивное кровотечение, менеджмент крови пациента, гемостаз, тромбоэластография, тромбодинамика

Для цитирования: Королев А.Ю., Федорова Т.А., Пырегов А.В., Рогачевский О.В., Шмаков Р.Г., Безнощенко О.С. Трансфузиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения у беременных высокого риска развития кровотечения при контроле гемостаза. *Медицинский совет.* 2020;(13):29–38. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-29-38.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Transfusion management of abdominal delivery in pregnant women at high risk of bleeding with hemostasis control

Alexey Y. Korolev
Tatiana A. Fedorova ✉,
e-mail: t_fedorova@oparina4.ru

Aleksei V. Pyregov
Oleg V. Rogachevskiy

Roman G. Shmakov
Olga S. Beznoshchenko

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Objective of the study. Optimization of transfusion support of abdominal delivery in pregnant women at risk of obstetric haemorrhage using monitored management of haemostasis disorders.

Study materials. The study group consisted of 24 women of 23–47 years old with abnormal placental invasion (API) and bleeding during caesarean section at a gestational age of 32–36 weeks. Group 1 consisted of 14 patients, who were injected with tranexamic acid as part of combined therapy; Group 2 consisted of 10 women, who were injected with aminomethylbenzoic acid as part of combined therapy.

Results. All patients received instrumental autoerythrocyte reinfusion. Three patients of Group 1 (21.4%) with refractory bleeding received recombinant coagulation factor VIIa (Coagil, Russia) at a dose of 60 μ g/kg body weight (average dose 6.6 ± 1.4 mg), a

decrease in bleeding was observed, the operative treatment was completed in the form of metroplasty. In the early stages of bleeding, eight patients were injected with a prothrombin complex concentrate of 600–1,200 IU before administration of fresh-frozen plasma (FFP), which allowed to reduce the volume of donor FFP in these patients. The study of hemostasis showed a very high inverse relationship between extent of blood loss and fibrinogen level in the groups of patients.

Conclusion. The use of factor VIIa in refractory major obstetric haemorrhage (MOH) in patients with API allows to reduce the blood loss, perform metroplasty, and preserve the woman's fertility. Patient blood management (PCM) in pregnant women with API makes it possible to conduct organ-preserving treatment in 91.7% of women.

Keywords: pregnancy, abnormal invasion of the placenta, massive postpartum hemorrhage, patient blood management, hemostasis, thromboelastography, thrombodynamics

For citation: Korolev A.Y., Fedorova T.A., Pyregov A.V., Rogachevskiy O.V., Shmakov R.G., Beznoshchenko O.S. Transfusion management of abdominal delivery in pregnant women at high risk of bleeding with hemostasis control. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(13):29–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-29-38.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, кровотечения являлись главной причиной в структуре материнской смертности, составляя 25% [1]. На современном этапе особую роль в профилактике и лечении акушерских кровотечений играют принципы менеджмента крови пациента (МКП) – направление в хирургии и трансфузиологии, нацеленное на наиболее полное сохранение собственной крови больного и минимальное применение компонентов донорской крови при выполнении обширных оперативных вмешательств; МКП связан с максимальной активацией гемоглобина, снижением кровопотери во время операции и в послеоперационном периоде, с использованием альтернативных гемотрансфузиям препаратов, в случаях когда это возможно и целесообразно. МКП оптимизирует медицинские и хирургические результаты лечения пациентов путем клинического контроля и сохранения крови пациента. МКП снижает потребности в переливании компонентов аллогенной крови и уменьшает расходы лечебного учреждения, обеспечивая при этом доступность компонентов крови для пациентов, которым они необходимы¹ [2].

В акушерской практике особую группу составляют пациентки с высоким риском развития кровотечений. Это прежде всего пациентки с аномальной инвазией плаценты (АИП). Термин «аномальная инвазия плаценты» был введен в 2013 г. и определен как «плацента, которую нельзя удалить спонтанно или вручную без возникновения сильного кровотечения» [3]. АИП представляет собой патологию анатомии плаценты, характеризующуюся аномальной имплантацией с различной степенью прорастания в стенку матки. За последние 10 лет встречаемость аномалий плацентации увеличилась на 30% – с 20,6 до 26,9 на 10 000 человек [4]. Аномалии плацентации при кесаревом сечении являются причиной развития массивной кровопотери, половины случаев гистерэктомии и значительно повышают потребность в мероприятиях интенсивной терапии [5, 6]. Ведение и родоразрешение беременных с АИП требует мультидисциплинарного подхода, включая оптимизацию анестезиологического обе-

спечения и хирургических подходов, применение технологий кровесбережения, наличие современных гемостатических препаратов, ингибиторов фибринолиза, доступности компонентов крови, лабораторной поддержки, предотвращение коагулопатии и оптимизацию послеоперационной анальгезии [7, 8].

Цель настоящего исследования – оптимизация трансфузиологического обеспечения абдоминального родоразрешения беременных группы риска по развитию акушерских кровотечений путем контролируемой коррекции нарушений системы гемостаза.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 80 беременных группы высокого риска развития кровотечения была выделена основная группа из 24 женщин с АИП (23 пациентки имели предлежание и врастание плаценты, и у одной пациентки было полное предлежание плаценты) в возрасте от 23 до 47 лет (средний возраст $34,7 \pm 11,8$ года); гестационный срок от 32 до 36 нед., находившихся на обследовании и лечении в отделениях акушерского профиля ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». У 24 пациенток при оперативном родоразрешении развилось массивное акушерское кровотечение (МАК). Женщины были разделены на группы в зависимости от используемого ингибитора фибринолиза (ИФ): первую группу составили 14 пациенток, которым во время оперативного родоразрешения в составе комплексной терапии вводилась транексамовая кислота (суммарная доза ТК составила 40 мг/кг). Средняя дозировка ТК в 1-й группе пациенток составила $3\ 107 \pm 684,4$ мг. Вторую группу составили 10 женщин, которым в составе комплексной терапии применялась аминотилбензойная кислота (АМБК), суммарная доза составила 100 мг (из расчета 1–1,8 мг/кг). Массивной кровопотерей считалась интраоперационная кровопотеря более 25% ОЦК в соответствии с клиническими рекомендациями «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях»² и приказом Минздрава РФ от 2 апреля 2013 г. №183н «Об

¹ Blood Matters Program, Department of Health, Victoria, Australia. Available at: <http://www.health.vic.gov.au/bloodmatters/tools/management.html>.

² Клинический протокол «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» МЗ РФ от 29.05.2014 №15-4/10/2-3881.

утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов»³.

Все беременные были обследованы в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»⁴. При обследовании беременных с АИП использовались клинические, специальные (ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография малого таза) и лабораторные методы: общий анализ крови (на анализаторах Sysmex XS 800i и Sysmex XT 4000i). Исследование гемостаза включало: фибриноген по Клауссу, протромбиновое время, активированное частичное тромбoplastиновое время (коагулометр ACL TOP 700 Instrumentation Laboratory, USA), тромбозластометрию (ТЭГ) (аппарат ROTEM delta Tem Innovations GmbH, Германия); глобальный тест «Тромбодинамика» на регистраторе тромбодинамики (ООО «ГемаКор», Москва, Россия), при котором оценивались показатели скорости роста сгустка, задержки роста, начальной скорости, размера сгустка через 30 мин, его плотность, время появления спонтанных сгустков. Для определения объема кровопотери использовали методы: визуальный, гравиметрический и на основании показателей аппарата типа «Селл-сейвер» при автоматическом режиме работы с получением аутоэритроцитов с гематокритом 55–60%.

Интраоперационная оценка состояния пациентки включала: оценку гемодинамических параметров; потребность в инфузионной терапии и переливании препаратов крови (эритроцитарной массы и СЗП); потребность во введении гемостатических препаратов (активированный рекомбинантный VII-фактор свертывания (rFVIIa), концентрат протромбинового комплекса); оценку объема ИТТ в операционной; темп диуреза. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ Statistica ver. 13.0 (Statsoft® Inc.). Нормальность распределения количественных признаков проверялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Систематизация анализируемых данных проводилась путем расчета среднего значения ± стандартное (среднеквадратичное) отклонение. Сравнение полученных показателей между группами выполнено с помощью t-критерия Стьюдента для параметрических данных. Отличия считались достоверными при вероятности более 95% ($p < 0,05$). Анализ различий в группах для количественных признаков проводился с использованием критерия Хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе анамнестических данных 24 беременных с АИП и МАК выявлено, что большинство пациенток (92,5%) имело сопутствующую патологию в количестве

от 1 до 5 нозологических форм. Наиболее часто отмечено нарушение жирового обмена: у 13 женщин из 24 (54,1%). Заболевания желудочно-кишечного тракта отметили 7 женщин (29%). Болезни органов дыхания в анамнезе имели 5 пациенток (20%). Заболевания мочеполовой системы выявлены у 6 женщин (25%). В структуре гинекологической заболеваемости миома матки была у пяти пациенток (20,8%), причем у двух пациенток ранее была выполнена миомэктомия. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков матки отмечены у 11 женщин из 24 (45,8%), бесплодие было у шести (25%) пациенток. Перенесли хотя бы одну из внутриматочных манипуляций (выскабливание слизистой оболочки матки, вакуум-аспирация, гистероскопия) 14 пациенток исследуемой группы (58,3%). У 3 пациенток (12,5%) была антенатальная гибель плода в предыдущую беременность в III триместре. Гемотранфузионный анамнез пациенток показал, что у четырех (16,6%) женщин ранее было переливание донорских компонентов крови в связи с осложнениями при предыдущих родах. Среднее число беременностей, включая настоящую, составило $3,7 \pm 1,06$. Среднее количество оперативных родоразрешений в анамнезе составило $2,9 \pm 0,81$. Абдоминальному родоразрешению в акушерском анамнезе отводится отдельное место в анализе факторов риска вращающейся плаценты. Известно, что неполноценная репарация и резпитализация стенки матки в области рубца, нарушение кровоснабжения, истончение нижнего маточного сегмента способствуют нарушению процессов имплантации и плацентации [9]. Настоящее исследование, так же как и ряд других, подтвердило связь между частотой КС и риском вращающейся плаценты [10–12]. Из 24 пациенток с АИП у 14 (58,3%) в анамнезе было 1 КС, у 5 (20,8%) – 2 КС, у 5 (20,8%) – 3 или более. Настоящая беременность в 16,6% (4 женщины) наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий. Течение данной беременности у 87,5% (21) женщин сопровождалось угрозой прерывания. Анемия перед операцией отмечалась у 14 (58,3%) пациенток. По данным крупных метаанализов показано, что анемия является фактором риска тяжелого ПРК, увеличивая его вероятность в 4,27 раза [13]. Также анемия рассматривается как серьезный фактор, приводящий к повышению послеоперационной заболеваемости, ухудшению исходов лечения, к повышению частоты трансфузии аллогенных эритроцитов [14, 15]. Всем 24 беременным произведено донное кесарево сечение, метрореплика, компрессионный комплексный дистальный гемостаз по методике: билатеральное наложение турникетных жгутов на основание широких связок и шеечно-перешеечную область, дополненное управляемой баллонной тампонадой матки [16]. Средний срок, на котором было выполнено родоразрешение в нашем исследовании, составил 35 нед. 4 дня ± 12 дней. У пациенток с АИП наиболее рациональным считается родоразрешение до 36 нед., при котором на фоне нарушенной регуляции инвазии ворсин хориона, не ингибирующейся должным образом и не останавливающейся в течение всей бере-

³ Приказ МЗ РФ от 2.04.2013 №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и ее компонентов».

⁴ Приказ МЗ РФ №572н от 12.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

менности, структуры плода уже являются зрелыми в достаточной степени. Оперативное родоразрешение проводилось мультидисциплинарной операционной бригадой в составе акушера, хирурга, анестезиолога-реаниматолога, трансфузиолога, врача-лаборанта в условиях интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов на аппарате Cell-Saver 5 (Haemonetics). В операционной подготовлены ТК, АМБК, rFVIIa (Коагил-VII), концентрат протромбинового комплекса, лейкоцитарные фильтры, 2000 мл СЗП, донорская эритроцитная взвесь 500 мл. При проведении предоперационной подготовки у всех пациенток 1-й и 2-й групп была выполнена катетеризация правой внутренней яремной вены под ультразвуковым контролем. У 100% женщин операция проводилась в условиях низкодозированной комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА). КСЭА показала себя эффективной и безопасной методикой при оперативном родоразрешении у пациенток с АИП. С. Staikou et al. считают, что применение эпидурального компонента позволяет обеспечить адекватное обезболивание на длительный период [17]. У двух пациенток (8,3%) при развитии геморрагического шока III и IV степени выполнялся переход на общую анестезию. Кровопотеря при этом составляла от 3000 до 6500 мл, что составляло 40–90% ОЦК. Максимальная кровопотеря у одной женщины в группе ТК составила 6 500 мл с предлежанием и вращением плаценты и ее преждевременной отслойкой, у одной пациентки в группе АМБК составила 5 300 мл в связи с глубоким вращением плаценты в стенку мочевого пузыря. Данным пациенткам была выполнена гистерэктомия (8,3%). В результате исследования выявлено, что единственным достоверным критерием для выполнения перехода на общую анестезию стала одномоментная большая кровопотеря. Согласно данным литературы, дополнительно причинами могут являться большая продолжительность операции, недостаточный уровень обезболивания и расширение объема операции [18, 19]. Средняя продолжительность операций у пациенток исследуемой группы с кровопотерей более 25% ОЦК: составила в 1-й группе 105,6 ± 34,33 мин, во 2-й группе – 116,1 ± 34,88 мин ($p > 0,05$). АИП, особенно при истинном вращении плаценты (placenta percreta), всегда ассоциируется с большой кровопотерей, гистерэктомией и увеличением продолжительности операции и частоты использования общей анестезии [20, 21].

Анализ объема кровопотери показал, что во время операции у пациенток в группе ТК объем кровопотери в среднем составил 2 731,3 ± 1524,85 мл, а у пациенток в группе АМБК – 1 878 ± 1 327,34 мл ($p = 0,67$). Разница не является статистически значимой. Кровопотеря более 50% ОЦК отмечалась в группе ТК у 4 пациенток (28,6%), в группе АМБК – у 2 пациенток (20%). Анализ ИТТ в группах исследования показал, что объем интраоперационной ИТТ в 1-й группе пациенток в среднем составил 4 307,5 ± 1 284,64 мл, а во 2-й группе – 3 172 ± 1 717,33 мл ($p = 0,69$). Объем мочи, полученной во время операции, в 1-й группе больных в среднем составил 312,2 ± 102,58 мл,

а во 2-й группе больных – 326,2 ± 74,35 мл ($p = 0,88$). В периоперационном периоде снижения темпа диуреза отмечено не было ни у одной пациентки из групп исследования. Анализ ИТТ в группах исследования представлен в *табл.*

● **Таблица.** Показатели ИТТ, объема кровопотери и диуреза у пациенток с АИП и МАК

● **Table.** Indicators of infusion-transfusion therapy, extent of blood loss and urine output in patients with abnormal placental invasion and heavy abnormal bleeding

| Объем (мл) | Группа 1 (n = 14) m ± ME | Группа 2 (n = 10) m ± ME | Достоверность p между группами |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Кровопотеря | 2 731,3 ± 1 524,85 | 1 878 ± 1 327,34 | $p > 0,05$ |
| Кристаллоидные растворы | 1 928,6 ± 398,41 | 1 860 ± 629,35 | $p > 0,05$ |
| Коллоидные растворы | 607,1 ± 289,52 | 500 ± 366,65 | $p > 0,05$ |
| СЗП | 1 085,7 ± 297,86 | 955 ± 189,82 | $p > 0,05$ |
| Аутоэритроциты | 742,5 ± 523,45 | 523 ± 362,82 | $p > 0,05$ |
| Суммарная ИТТ | 4 307,5 ± 1 284,64 | 3 172,0 ± 1 717,33 | $p > 0,05$ |
| Диурез | 312,2 ± 102,58 | 326,2 ± 74,35 | $p > 0,05$ |

При массивной кровопотере в качестве стартовой терапии возможно введение до 2000 мл сбалансированных кристаллоидных растворов. Дальнейшее восполнение дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК) может продолжаться введением коллоидных растворов, в частности сукцинированного желатина. Объем коллоидных растворов, который может быть введен до начала гемотрансфузии, составляет 1 500 мл. Важным условием является подогревание растворов до 37 °С, что позволяет профилактировать развитие гипотермии, гипокоагуляции и уменьшить объем кровопотери [22]. Основу инфузионной терапии в обеих группах нашего исследования составляли кристаллоидные растворы. Растворы сукцинированного желатина использовались чаще в группе, где в состав терапии входила ТК (92,8%), по сравнению с АМБК (50%) ($p < 0,05$), что коррелирует со средним объемом кровопотери. В обеих группах больных не переливались эритроцитсодержащие компоненты донорской крови в операционной, что было обусловлено использованием аппаратной реинфузии аутоэритроцитов аппаратом Cell Saver. Объемы аутоэритроцитов составили по группам 742,5 ± 523,45 и 523 ± 362,82 мл соответственно в 1-й и 2-й группах женщин ($p = 0,67$). Гематокрит реинфузируемых аутоэритроцитов составлял 55–60%. По предварительным данным исследования SALVO, использование аппаратной реинфузии аутоэритроцитов позволяет снизить частоту переливания донорских эритроцитсодержащих сред на 47–76% [23].

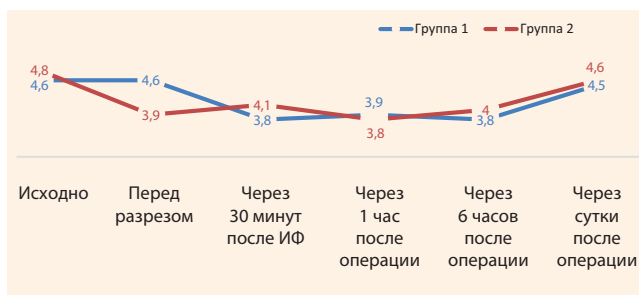
Анализ показателей гемограммы у 24 беременных групп исследования выявил, что уровень гемоглобина менее 110 г/л был у 8 пациенток (57,1%) 1-й группы и у

6 (60%) во 2-й группе женщин. Уровень гемоглобина интраоперационно снижался в 1-й группе больных в среднем до $99,1 \pm 11,21$ г/л, во 2-й группе – до $96,4 \pm 13,15$ г/л ($p = 0,68$). Минимальный уровень гемоглобина в 1-й группе с ТК через сутки после операции составлял 76 г/л, в группе АМБК – 73 г/л. В послеоперационном периоде одной пациентке 1-й группы и одной пациентке 2-й группы исследования была проведена гемотрансфузия в объеме 500 мл эритроцитной взвеси в связи с постгеморрагической анемией. Показатели содержания тромбоцитов в обеих группах исследования имели тенденцию к снижению от $222 \pm 61,8 \times 10^9$ /л перед операцией, сразу после операции – $163,1 \pm 76,2$ ($p < 0,05$) и на 3-и сут. после операции – $250,7 \pm 102,5$ ($p < 0,05$). Тромбоконцентрат не переливался ни одной из пациенток. Переливание свежзамороженной донорской плазмы из расчета 15–20 мл/кг было проведено 14 пациенткам (100%) из группы ТК и 4 пациенткам (40%) из группы АМБК. Объем СЗП в группе больных с ТК в среднем составил $1\,085,7 \pm 297,86$ мл, а в группе больных с АМБК – в среднем составил $955 \pm 189,82$ мл ($p = 0,79$). Показаниями для использования СЗП при кровотечениях является острая массивная кровопотеря (более 30% ОЦК) с развитием геморрагического шока и ДВС, объем переливаемой СЗП должен составлять не менее 25–30% всего объема трансфузионных сред, т. е. не менее 800–1000 мл. Применение гемостатических препаратов не рассматривалось в виде полноценной замены донорской плазмы и не должно было задерживать ее введение. Проведенные исследования показали, что необходимость введения СЗП у пациенток с МАК всегда высока, обусловлено объемом и скоростью кровотечения, быстрым развитием коагулопатии потребления [24]. В то же время использование факторов свертывания способствует быстрому восстановлению коагуляционного потенциала и уменьшению объемов донорских компонентов крови [25]. В нашем исследовании трем пациенткам первой группы в связи с развитием коагулопатии, рефрактерной к проводимой терапии СЗП и ингибиторами фибринолиза, о чем свидетельствовали показатели гемостазиограммы, был введен активированный рекомбинантный VII фактор свертывания (Коагил-VII, Россия) в дозе 60 мкг/кг массы однократно, в среднем введено $6,6 \pm 1,4$ мг. До введения препарата объем кровопотери у трех женщин в среднем составил $2\,438,6 \pm 1\,048$ мл. После введения фактора отмечено значимое уменьшение кровотечения, что дало возможность закончить операцию в объеме метропластики. В настоящее время накоплен значительный опыт применения активированного рекомбинантного VII фактора свертывания в акушерской практике при развитии рефрактерных жизнеугрожающих кровотечений. Фактор VIIa, обладая выраженным гемостатическим эффектом [26–28], является важным фактором при купировании терминального кровотечения [29–31]. Анализ мировой литературы показал, что в 90% эффективность rFVIIa оценивалась как положительная, когда применение препарата приводило к прекращению или значительному уменьшению кровопотери, существенному снижению объема переливаемых

компонентов крови и частоты выполнения гистерэктомии [32, 33]. При жизнеугрожающих акушерских кровотечениях назначение rVIIa является дополнительным к хирургическому лечению. Уровень фибриногена и тромбоцитов должен быть скорректирован до назначения rVIIa. Использование rFVIIa рекомендуется в качестве препарата второй линии, когда стандартная терапия оказалась неэффективной [34, 35]. Следует помнить о возможных рисках тромботических осложнений. Поэтому важную роль играет контроль состояния гемостаза, уровня фибриногена, количества тромбоцитов. В. Schjoldager et al. [36] применили активированный фактор VII локально в области повышенной кровоточивости при предлежании плаценты и показали высокую эффективность в плане остановки кровотечения, и не было отмечено системного влияния на показатели гемостаза. Шести пациенткам из первой группы и двум из второй на начальном этапе развития кровотечения до введения СЗП вводился концентрат протромбинового комплекса 600–1 200 ЕД (объем кровотечения в среднем $1\,234,3 \pm 550,3$ мл), что позволило сократить объемы донорской СЗП. В зарубежных клинических рекомендациях использование КПК как препарата первой линии не рекомендуется. Препарат рекомендован в исключительных ситуациях, когда введение СЗП не может быть начато незамедлительно [37]. С другой стороны, показано, что в ряде ситуаций он предпочтительнее, чем СЗП, т. к. быстрее восстанавливает факторы свертывания и снижает риски объемной перегрузки и острого повреждения легких, связанного с трансфузией [38]. Анализ показателей состояния системы гемостаза у 24 пациенток групп исследования показал, что значимыми являются изменения содержания фибриногена и показателя МА по данным тромбоэластографии, что подтверждается и другими авторами [39]. Средний уровень фибриногена перед операцией составил в группе ТК $5,27 \pm 0,79$ г/л, в группе АМБК – $5,4,6 \pm 0,65$ г/л ($p = 0,51$). После операции он составил $3,8 \pm 0,87$ г/л в группе ТК и $4,1 \pm 0,81$ г/л в группе пациенток с АМБК ($p = 0,58$). На 2-е сут. после операции содержание фибриногена в группе ТК – $5,0 \pm 0,75$ г/л, а в группе АМБК – $4,6 \pm 1,06$ ($p > 0,05$). Изменения уровня фибриногена у пациенток обеих групп представлены на рис.

● **Рисунок.** Динамика концентрации фибриногена (г/л) при массивной кровопотере у женщин 1-й и 2-й групп исследования

● **Figure.** Fibrinogen level time profile (g/l) during heavy bleeding in women of Study Groups 1 and 2



Следует подчеркнуть, что при проведении корреляционно-регрессионного анализа была выявлена обратная связь очень высокой силы между объемом кровопотери и уровнем фибриногена в группах пациенток ($r^2 = 0,542$ и $r^2 = 0,671$ соответственно). Выявленное интраоперационное снижение среднего уровня фибриногена в группах не являлось критичным, что указывает на проведение своевременной и адекватной трансфузионной терапии с использованием СЗП и гемостатических препаратов.

Исследования кровотечений различного генеза показали, что фибриноген является первым фактором свертывания крови, который снижается до критических уровней [40]. Лабораторные показатели фибриногена являются прогностическим биомаркером для прогрессирования ПРК от умеренного до массивного, необходимости переливания крови и инвазивных процедур для контроля за кровотечением. Сочетание уровня фибриногена менее 2 г/л с тромбоцитопенией менее $100 \times 10^9/\text{л}$ является неблагоприятным прогностическим фактором [41]. Данные нашего исследования и мировой литературы показали, что при массивной кровопотере наиболее сильные корреляции отмечаются между уровнем фибриногена и максимальной амплитудой по данным ТЭГ [42]. Использование вязкоупругих тестов коагуляции в лечении пациентов с кровотечением снижает частоту переливания компонентов крови и летальность (7,4 против 3,9%) [43]. Применение ТЭГ является полезным для управления трансфузионной терапией в ситуациях, когда используются протоколы массивной трансфузии. В нашем исследовании показатели ТЭГ также указывали на адекватность проведения трансфузионной терапии: интраоперационно показатель максимальной амплитуды имел тенденцию к статистически незначимому снижению в обеих группах ($p > 0,05$). Через 1 ч после родоразрешения Ма составляла в группе ТК $53,8 \pm 7,32$ мм, в группе АМБК – $53,5 \pm 4,83$ ($p = 0,71$). Через 6 ч после операции в группе ТК был $55,2 \pm 4,35$ мм, в группе АМБК – $53,7 \pm 5,53$ мм ($p = 0,87$). Через сутки после операции средняя максимальная амплитуда в группах не имела статистически значимой разницы: $54,1 \pm 5,33$ и $52,5 \pm 5,93$ мм соответственно ($p = 0,84$). При анализе индивидуальных данных у пациенток, которым вводился рекомбинантный VIIa-фактор свертывания, показатели ТЭГ указывали на гипокоагуляцию – снижение МА и индекса тромбодинамического потенциала (ИТП) и снижение концентрации фибриногена. При корреляционно-регрессионном анализе у пациенток с МАК выявлена прямая связь умеренной силы между уровнем фибриногена и МА ($r_2 = 0,149$ и $r_2 = 0,256$ соответственно). Таким образом, по данным ТЭГ, наиболее чувствительным параметром при массивной кровопотере являлась максимальная амплитуда, значение которой имело прямую корреляцию с уровнем фибриногена.

Результаты анализа теста «Тромбодинамика» у пациенток группы 1 и 2 с массивной кровопотерей показали, что введение ингибиторов фибринолиза ТК и АМБК и трансфузионной терапии массивной кровопотери приводит к увеличению начальной и стационарных скоростей роста сгустка. Средняя стационарная скорость перед кожным разрезом в группе ТК составляла $37,5 \pm 11,16$ мкм/мин, в группе АМБК – $40,4 \pm 9,74$ мкм/мин ($p = 0,84$). Через


30 мин после введения ингибиторов фибринолиза средняя стационарная скорость увеличивалась статистически значимо при использовании ТК: в группе ТК – $55,3 \pm 8,76$ мкм/мин, в группе АМБК – $43,3 \pm 8,11$ мкм/мин ($p = 0,32$). В раннем послеоперационном периоде отмечалась тенденция к незначительному снижению этого показателя. Через 1 ч средняя стационарная скорость составляла в группе больных с ТК $50,2 \pm 15,95$ мкм/мин, в группе с АМБК – $42,9 \pm 4,71$ мкм/мин ($p = 0,36$). Показатели начальной скорости образования сгустка крови имели аналогичную динамику с планомерным увеличением этого показателя на протяжении исследования. Перед кожным разрезом средняя начальная скорость составляла в 1-й группе $62,5 \pm 7,34$ мкм/мин, во 2-й – $63,3 \pm 7,22$ мкм/мин ($p = 0,88$). На фоне терапии МАК после введения ингибиторов фибринолиза она составляла $62,9 \pm 8,78$ мкм/мин в 1-й группе и $65,9 \pm 6,38$ мкм/мин во 2-й группе ($p = 0,71$). Максимальные значения были зарегистрированы через сутки после родоразрешения: $67,4 \pm 5,03$ мкм/мин в 3-й группе и $68,5 \pm 4,46$ мкм/мин в 4-й группе ($p = 0,89$) соответственно. Таким образом, при лечении МАК происходит увеличение начальной и стационарных скоростей роста сгустка. Остальные показатели теста «Тромбодинамика» не имели статистически значимых различий в периоперационном периоде. Ранее проведенные исследования, в которых сравнивались глобальный тест «Тромбодинамика» и другие лабораторные методы оценки коагуляции, показали, что он является стабильным, воспроизводимым и чувствительным тестом с узким распределением параметров [44]. Основной нишей методики считается контроль за гемостазом в ситуациях, когда происходит использование гепаринов в лечебных целях [45]. В раннем послеоперационном периоде гемотрансфузия проводилась двум пациенткам (по одной в каждой группе), соответственно, частота составила 7,1% в группе ТК и 10% в группе АМБК. Плазматрансфузия в группе ТК потребовалась 4 пациенткам (28,5%), в группе АМБК – 1 пациентке (10%) в связи с гипокоагуляцией по данным ТЭГ. В ряде ретроспективных исследований у пациенток с АИП частота использования препаратов крови в периоперационном периоде составляет от 30 до 95% [46, 47]. В нашем исследовании использование кровесберегающих технологий, ингибиторов фибринолиза и современных гемостатических препаратов и факторов свертывания, а также контроль системы гемостаза способствовали сокращению объемов донорской крови у женщин с МАК. Тромбоэмболических осложнений не было зарегистрировано ни у одной пациентки из исследования. Следует отметить, что, по данным литературы, факторами, повышающими риск тромбоэмболических осложнений, являются предлежание плаценты, массивная кровопотеря, переливание препаратов крови [48]. В соответствии с рекомендациями всем пациенткам с массивной кровопотерей проводилась медикаментозная профилактика ВТЭО и ранняя активизация⁵ [49]. Все пациентки выписаны в удовлетворительном состоянии, койко-день в среднем составил в этой группе пациенток $7,8 \pm 1,6$.

⁵ Клинический протокол «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» МЗ РФ от 29.05.2014 № 15-4/10/2-3881.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что беременные с АИП представляют группу высокого риска по развитию кровотечения. МАК в этой группе пациенток ожидаемо и требует подготовки пациенток с использованием всех компонентов менеджмента крови (введение и родоразрешение таких пациенток мультидисциплинарной бригадой специалистов, лечение анемии в предоперационном периоде, планирование метода анестезии, хирургической тактики, использование кровесберегающих методов, подготовка донорских компонентов крови и гемостатических препаратов и их рациональное и оптимальное применение). Факторами риска развития массивного кровотечения при оперативном родоразрешении у этих пациенток являются наличие КС в анамнезе и паритет более трех.

Показано, что КСЭА является безопасной и эффективной методикой анестезии у пациенток с высоким риском кровотечения. Факторами, повышающими вероятность перехода на общую анестезию, являются геморрагический шок III–IV степени с последующим расширением объема операции до гистерэктомии. Значимую роль в лечении акушерских кровотечений играет оценка лабораторных показателей системы гемостаза для выявления и коррекции нарушений коагуляции. Прежде всего, это ТЭГ, позволяющая провести анализ состояния гемостаза с учетом процессов, препятствующих нормальному гемостазу. Использование этой методики в клинических ситуациях, сопровождающихся массивным кровотечением, может уменьшить потребность в переливании продуктов крови и

улучшить исход для пациентов. Благодаря быстрой идентификации дефицита базовой коагуляции применение ТЭГ содействует процессу принятия решений во время оказания неотложной помощи при кровотечении, назначения необходимых препаратов и компонентов крови. Использование ТЭГ для контроля системы гемостаза позволяет проводить рациональную трансфузионную терапию донорской СЗП введением ингибиторов фибринолиза, рекомбинантного активированного фактора VII, концентрата протромбинового комплекса без развития тромботических осложнений, снижает возможные ассоциированные с трансфузиями осложнения и затраты на терапию. При массивной кровопотере, по данным ТЭГ, чувствительными являются показатель Ма, по данным теста «Тромбодинамика» – начальная и стационарная скорости роста сгустка. Показано, что снижение уровня фибриногена коррелирует с объемом кровопотери. Профилактическое применение ТК и АМБК позволяет получить сопоставимые показатели объема кровопотери, количественно-качественного состава ИТТ. Применение рекомбинантного VIIa-фактора свертывания крови при рефрактерном МАК у пациенток с АИП в комплексе с трансфузионной терапией позволяет уменьшить объем кровопотери, сократить объемы переливаемой СЗП, дает возможность проведения метропластики и сохранения фертильности. Таким образом, применение комплекса методов МКП при ведении и родоразрешении беременных с АИП позволяет реализовать органосохраняющую тактику у 91,7% женщин. 

Поступила / Received 06.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2020

Принята в печать / Accepted 05.09.2020

Список литературы

- Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.-B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(6):323–333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
- Meybohm P., Froessler B., Goodnough L.T., Klein A.A., Muñoz M., Murphy M.F. et al. Simplified International recommendations for the implementation of patient blood management (SIR4PBM). *Perioper Med*. 2017;6:5. doi: 10.1186/s13741-017-0061-8.
- Silver R.M. Abnormal Placentation: Placenta previa, vasa previa and placenta accreta. *Obstet Gynecol*. 2015;126(3):654–668. doi: 10.1097/AOG.0000000000001005.
- Cunningham K.M., Anwar A., Lindow S. The recurrence risk of placenta accreta following uterine conserving management. *J Neonatal Perinatal Med*. 2015;8(4):293–296. doi: 10.3233/NPM-15915028.
- Radnia N., Manouchehrani N., Shayan A., Shirmohamadi N., Eskandarloo T., Otogara M. Frequency and causes of emergency hysterectomy along with vaginal delivery and caesarean section in Hamadan, Iran. *Electron Physician*. 2017;9(6):4643–4647. doi: 10.19082/4643.
- Baldwin H.J., Patterson J.A., Nippita T.A., Torvaldsen S., Ibiebele I., Simpson J.M., Ford J.B. Maternal and neonatal outcomes following abnormally invasive placenta: a population-based record linkage study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(11):1373–1381. doi: 10.1111/aogs.13201.
- Brookfield K.F., Goodnough L.T., Lyell D.J., Butwick A.J. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. *Transfusion*. 2014;54(6):1530–1536. doi: 10.1111/trf.12483.
- Mhyre J.M., Shilkrut A., Kuklina E.V., Callaghan W.M., Creanga A., Kaminsky S., Bateman B. Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State, 1998–2007. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1288–1294. doi: 10.1097/AOG.0000000000000021.
- Eshkoli T., Weintraub R., Sergienko R., Sheiner Y. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):219.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.12.037.
- Fitzpatrick K.E., Sellers S., Spark P., Kurinczuk J.J., Brocklehurst P., Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One*. 2012;7(12):e52893. doi: 10.1371/journal.pone.0052893.
- Rosenberg T., Pariente G., Sergienko R., Wiznitzer A., Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(1):47–51. doi: 10.1007/s00404-010-1598-7.
- Hung T.-H., Hsieh C.-C., Hsu J.-J., Lo L.-M., Chiu T.-H., Hsieh T.-T. Risk factors for placental abruption in an Asian population. *Reprod Sci*. 2007;14(1):59–65. doi: 10.1177/1933719106298363.
- Bunch K., Roberts N., Knight M., Nair M. Systematic review to investigate the safety of induction and augmentation of labour among pregnant women with iron-deficiency anaemia. *BMI Open*. 2018;8(12):e021793. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021793.
- Clevenger B., Richards T. Pre-operative anaemia. *Anaesthesia*. 2015;70(S1):20-8, e6-8. doi: 10.1111/anae.12918.
- Fowler A.J., Ahmad T., Phull M.K., Allard S., Gillies M.A., Pearse R.M. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg*. 2015;102(11):1314–1324. doi: 10.1002/bjs.9861.
- Забелина Т.М., Васильченко О.Н., Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Каримова Г.Н., Чупринин В.Д. и др. Эффективность комплексного компрессионного гемостаза при различных степенях встарания плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2020;(6):30–36. doi: 10.18565/aig.2020.6.30-36.
- Staikou C., Paraskeva A., Karmanioliou I., Mani A., Chondrogiannis K. Current practice in obstetric anaesthesia: a 2012 European survey. *Minerva Anesthesiol*. 2014;80(3):347–354. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24193179/>.
- Eller A.G., Porter T.F., Soisson P.M., Silver R.M. Optimal management strategies for placenta accreta. *BJOG*. 2009;116(5):648–654. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x.
- Markley J.C., Farber M.K., Perlman N.C., Carusi D.A. Neuraxial anesthesia during cesarean delivery for placenta previa with suspected morbidly adherent placenta: a retrospective analysis. *Anesth Analg*. 2018;127(4):930–938. doi: 10.1213/ANE.0000000000003314.
- Sultan P., Hilton G., Butwick A., Carvalho B. Continuous spinal anesthesia for Cesarean hysterectomy and massive hemorrhage in a parturient with

- placenta increta. *Can J Anaesth.* 2012;59(5):473–477. doi: 10.1007/s12630-012-9681-0.
21. Marcellin L, Delorme P, Bonnet M.P., Grange G., Kayem G., Tsatsaris V., Goffinet F. Placenta praecreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):193.e1–193.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.049.
 22. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(6):332–395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
 23. Khan K., Moore P., Wilson M., Allard S., Wrench I., Roberts T. et al. A randomised controlled trial and economic evaluation of intraoperative cell salvage during caesarean section in women at risk of haemorrhage: the SALVO (cell SALVage in Obstetrics) trial. *Health Technol Assess.* 2018;22(2):1–88. doi: 10.3310/hta22020.
 24. Серов В.Н., Соколова Ю.Ю., Федорова Т.А., Фомин М.Д., Соколов В.А., Рогачевский О.В. Инфузионно-трансфузионная терапия кровопотери в акушерской практике. *Акушерство и гинекология.* 2005;(6):14–17. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9141153>.
 25. Mavrides E., Allard S., Chandrarahan E., Collins P., Green L., Hunt B.J., Riris S., Thomson A.J. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *BJOG.* 2016;124:e106–e149. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
 26. Кудлай Д.А. Разрботка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. *Педиатрия.* 2019;98(1):9–17. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=368§ion=5421>.
 27. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Терехова И.В., Коняшина Н.И., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Кудлай Д.А. Применение тромбозластографии, теста генерации тромбина и клоттинговых тестов для оценки эффективности гемостатической терапии рекомбинантным активированным фактором VII у больных с ингибиторной формой гемофилии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2017;4(4):33–38. doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38.
 28. Рыбка М.М., Самсонова Н.Н., Лобачева Г.В., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Рогальская Е.А. Эффективность и безопасность применения препарата Коагил VII – Эптаког-альфа (активированный) при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у новорожденных и детей раннего возраста. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2014;(1):9–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21223972>.
 29. Magon N., Babu K.M. Recombinant Factor VIIa in Post-partum Hemorrhage: A New Weapon in Obstetrician's Armamentarium. *N Am J Med Sci.* 2012;4(4):157–162. doi: 10.4103/1947-2714.94938.
 30. Lavigne-Lissalde G., Aya G., Mercier F., Roger-Christoph S., Chauleur C., Morau E. et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):520–529. doi: 10.1111/jth.12844.
 31. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др.; Кузник Б.И. (ред.) *Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика.* Новосибирск: Наука; 2018. 524 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01009803605>.
 32. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай В.Б. Массивные акушерские кровотечения: от гистерэктомии к фармакотерапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2012;11(2):32–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17857989>.
 33. Kobayashi T., Nakabayashi M., Yoshioka A., Maeda M., Ikenoue T. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol.* 2012;95(1):57–63. doi: 10.1007/s12185-011-0974-9.
 34. Colucci G., Helsing K., Demarmels Biasiutti F., Raio L., Schmid P., Tsakiris D.A. et al. Standardized management protocol in severe postpartum hemorrhage: a single-center study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(6):884–893. doi: 10.1177/1076029618758956.
 35. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins G.D.V. Medical management of postpartum hemorrhage: an update. *Semin Perinatol.* 2019;43(1):22–26. doi: 10.1053/j.semperi.2018.11.005.
 36. Schjoldager B.T., Mikkelsen E., Lykke M.R., Præst J., Hvas A.-M., Heslet L. et al. Topical application of recombinant activated factor VII during cesarean delivery for placenta previa. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.024.
 37. Younis M., Ray-Zack M., Haddad N.N., Choudhry A., Hernandez M.C., Wise K., Zielinski M.D. Prothrombin complex concentrate reversal of coagulopathy in emergency general surgery patients. *World J Surg.* 2018;42(8):2383–2391. doi: 10.1007/s00268-018-4520-2.
 38. Tanaka K.A., Mazzeffi M., Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care.* 2014;2(1):60. doi: 10.1186/s40560-014-0060-5.
 39. Rourke C., Curry N., Khan S., Taylor R., Raza I., Davenport R. et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1342–1351. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
 40. Cortet M., Deneux-Tharaux C., Dupont C., Colin C., Rudigoz R.-C., Bouvier-Colle M.-H., Huissoud C. Association between fibrinogen level and severity of postpartum hemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012;108(6):984–989. doi: 10.1093/bja/aes096.
 41. Sebhathi M., Chandrarahan E. An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Womens Health (Lond).* 2017;13(2):34–40. doi: 10.1177/1745505717716860.
 42. Karlsson O., Jeppsson A., Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth.* 2014;23(1):10–17. doi: 10.1016/j.ijoa.2013.07.003.
 43. Shen L., Tabaie S., Ivasco N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis.* 2017;9(S4):299–308. doi: 10.21037/jtd.2017.03.85.
 44. Атауллаханов Ф.И., Баландина А.Н., Варданян Д.М., Верхоломова Ф.Ю., Вуймо Т.А., Крылов А.Ю. и др.; Шулутко А.М. (ред.) *Применение теста тромбодинамики для оценки состояния системы гемостаза.* М.: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 2015. 72 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25582267>.
 45. Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., Ovsepyan R.A., Surov S.S., Korotina N.G. et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta.* 2018;180:282–291. doi: 10.1016/j.talanta.2017.12.055.
 46. Panigrahi A.K., Yeaton-Massey A., Bakhtary S., Andrews J., Lyell D.J., Butwick A.J., Goodnough L.T. A Standardized Approach for Transfusion Medicine Support in Patients with Morbidly Adherent Placenta. *Anesth Analg.* 2017;125(2):603–608. doi: 10.1213/ANE.0000000000002050.
 47. DeSimone R.A., Leung W.K., Schwartz J. Transfusion medicine in a multidisciplinary approach to morbidly adherent placenta: preparing for and preventing the worst. *Transfus Med Rev.* 2018;32(4):244–248. doi: 10.1016/j.tmr.2018.05.007.
 48. Thurn L., Wikman A., Lindqvist P. Postpartum blood transfusion and hemorrhage as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2018;165:54–60. doi: 10.1016/j.thromres.2018.03.002.
 49. Collins P.W., Bell S.F., de Lloyd L., Collis R.E. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth.* 2019;35:106–117. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.08.008.

References

1. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.-B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):323–333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
2. Meybohm P., Froessler B., Goodnough L.T., Klein A.A., Muñoz M., Murphy M.F. et al. Simplified International recommendations for the implementation of patient blood management (SIR4PBM). *Perioper Med.* 2017;6:5. doi: 10.1186/s13741-017-0061-8.
3. Silver R.M. Abnormal Placentation: Placenta previa, vasa previa and placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):654–668. doi: 10.1097/AOG.0000000000001005.
4. Cunningham K.M., Anwar A., Lindow S. The recurrence risk of placenta accreta following uterine conserving management. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(4):293–296. doi: 10.3233/NPM-15915028.
5. Radnia N., Manouchehrian N., Shayan A., Shirmohamadi N., Eskandarloo T., Otogara M. Frequency and causes of emergency hysterectomy along with vaginal delivery and caesarean section in Hamadan, Iran. *Electron Physician.* 2017;9(6):4643–4647. doi: 10.19082/4643.
6. Baldwin H.J., Patterson J.A., Nippita T.A., Torvaldsen S., Ibiebele I., Simpson J.M., Ford J.B. Maternal and neonatal outcomes following abnormally invasive placenta: a population-based record linkage study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(11):1373–1381. doi: 10.1111/aogs.13201.
7. Brookfield K.F., Goodnough L.T., Lyell D.J., Butwick A.J. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation. *Transfusion.* 2014;54(6):1530–1536. doi: 10.1111/trf.12483.
8. Mhyre J.M., Shilkrut A., Kuklina E.V., Callaghan W.M., Creanga A., Kaminsky S., Bateman B. Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State, 1998–2007. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1288–1294. doi: 10.1097/AOG.0000000000000021.

9. Eshkoli T, Weintraub R, Sergienko R, Sheiner Y. Placenta accreta: risk factors, perinatal outcomes, and consequences for subsequent births. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):219.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.12.037.
10. Fitzpatrick K.E., Sellers S., Spark P., Kurinczuk J.J., Brocklehurst P., Knight M. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One.* 2012;7(12):e52893. doi: 10.1371/journal.pone.0052893.
11. Rosenberg T., Pariente G., Sergienko R., Wiznitzer A., Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(1):47–51. doi: 10.1007/s00404-010-1598-7.
12. Hung T.-H., Hsieh C.-C., Hsu J.-J., Lo L.-M., Chiu T.-H., Hsieh T.-T. Risk factors for placental abruption in an Asian population. *Reprod Sci.* 2007;14(1):59–65. doi: 10.1177/1933719106298363.
13. Bunch K., Roberts N., Knight M., Nair M. Systematic review to investigate the safety of induction and augmentation of labour among pregnant women with iron-deficiency anaemia. *BMJ Open.* 2018;8(12):e021793. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021793.
14. Clevenger B., Richards T. Pre-operative anaemia. *Anaesthesia.* 2015;70(S1):20–8, e6–8. doi: 10.1111/anae.12918.
15. Fowler A.J., Ahmad T., Phull M.K., Allard S., Gillies M.A., Pearse R.M. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* 2015;102(11):1314–1324. doi: 10.1002/bjs.9861.
16. Zabelina T.M., Vasilchenko O.N., Shmakov R.G., Pirogova M.M., Karimova G.N., Chuprynin V.D. et al. The effectiveness of complex compression hemostasis in treating different grades of the placenta accreta spectrum disorders. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2020;6(3):30–36. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2020.6.30-36.
17. Staikou C., Paraskeva A., Karmanioliou I., Mani A., Chondrogiannis K. Current practice in obstetric anaesthesia: a 2012 European survey. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(3):347–354. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24193179>.
18. Eller A.G., Porter T.F., Soisson P.M., Silver R.M. Optimal management strategies for placenta accreta. *B/OG.* 2009;116(5):648–654. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x.
19. Markley J.C., Farber M.K., Perlman N.C., Carusi D.A. Neuraxial anesthesia during cesarean delivery for placenta previa with suspected morbidly adherent placenta: a retrospective analysis. *Anesth Analg.* 2018;127(4):930–938. doi: 10.1213/ANE.0000000000003314.
20. Sultan P., Hilton G., Butwick A., Carvalho B. Continuous spinal anesthesia for Cesarean hysterectomy and massive hemorrhage in a parturient with placenta increta. *Can J Anaesth.* 2012;59(5):473–477. doi: 10.1007/s12630-012-9681-0.
21. Marcellin L., Delorme P., Bonnet M.P., Grange G., Kayem G., Tsatsaris V., Goffinet F. Placenta percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(2):193.e1–193.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.049.
22. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., Albaladejo P., Aldecoa C., Barauskas G. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(6):332–395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
23. Khan K., Moore P., Wilson M., Allard S., Wrench I., Roberts T. et al. A randomised controlled trial and economic evaluation of intraoperative cell salvage during caesarean section in women at risk of haemorrhage: the SALVO (cell SALVage in Obstetrics) trial. *Health Technol Assess.* 2018;22(2):1–88. doi: 10.3310/hta22020.
24. Serov V.N., Sokolova Yu. Yu., Fedorova T.A., Fomin M.D., Sokolov V.A., Rogachevsky O.V. Infusion-transfusion therapy of blood loss in obstetric care. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2005;6(6):14–17. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9141153>.
25. Mavrides E., Allard S., Chandraran E., Collins P., Green L., Hunt B.J., Riris S., Thomson A.J. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *B/OG.* 2016;124:e106–e149. doi: 10.1111/1471-0528.14178.
26. Kudlay D.A. Development and use of Russian recombinant blood coagulation factor VII, VIII, IX drugs in children with hemophilia A and B. *Pediatratria = Pediatrya.* 2019;98(1):9–17. (In Russ.). Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=368§ion=5421>.
27. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Terekhova I.V., Konyashina N.I., Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu., Kudlay D.A. The use of thromboelastography, thrombin generation test and clotting tests to evaluate the efficacy of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII in hemophilia patients with inhibitor. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017;4(4):33–38. (In Russ.). doi: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-33-38.
28. Rybka M.M., Samsonova N.N., Lobacheva G.V., Klimovich L.G., Kozar E.F., Rogalskaya E.A. Effectiveness and safety of coagil-vii – eptacog alfa (activated) in surgical correction of congenital heart diseases in newborns and infants. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Reology.* 2014;1(1):9–14. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21223972>.
29. Magon N., Babu K.M. Recombinant Factor VIIa in Post-partum Hemorrhage: A New Weapon in Obstetrician's Armamentarium. *N Am J Med Sci.* 2012;4(4):157–162. doi: 10.4103/1947-2714.94938.
30. Lavigne-Lissalde G., Aya G., Mercier F., Roger-Christoph S., Chauleur C., Morau E. et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):520–529. doi: 10.1111/jth.12844.
31. Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu.; Kuznik B.I. (ed.) *Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, therapy, and prevention.* Novosibirsk: Nauka; 2018. 524 p. (In Russ.). Available at: <https://search.rsl.ru/record/01009803605>.
32. Momot A.P., Molchanova I.V., Tskhai V.B. Massive obstetric hemorrhage: from hysterectomy to drug therapy. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2012;11(2):32–37. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17857989>.
33. Kobayashi T., Nakabayashi M., Yoshioka A., Maeda M., Ikenoue T. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol.* 2012;95(1):57–63. doi: 10.1007/s12185-011-0974-9.
34. Colucci G., Helsing K., Demarmels Biasiutti F., Raio L., Schmid P., Tsakiris D.A. et al. Standardized management protocol in severe postpartum hemorrhage: a single-center study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(6):884–893. doi: 10.1177/1076029618758956.
35. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins G.D.V. Medical management of postpartum hemorrhage: an update. *Semin Perinatol.* 2019;43(1):22–26. doi: 10.1053/j.semperi.2018.11.005.
36. Schjoldager B.T., Mikkelsen E., Lykke M.R., Præst J., Hvas A.-M., Heslet L. et al. Topical application of recombinant activated factor VII during cesarean delivery for placenta previa. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.024.
37. Younis M., Ray-Zack M., Haddad N.N., Choudhry A., Hernandez M.C., Wise K., Zielski M.D. Prothrombin complex concentrate reversal of coagulopathy in emergency general surgery patients. *World J Surg.* 2018;42(8):2383–2391. doi: 10.1007/s00268-018-4520-2.
38. Tanaka K.A., Mazzeffi M., Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy. *J Intensive Care.* 2014;2(1):60. doi: 10.1186/s40560-014-0060-5.
39. Rourke C., Curry N., Khan S., Taylor R., Raza I., Davenport R. et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost.* 2012;10(7):1342–1351. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
40. Cortet M., Deneux-Tharoux C., Dupont C., Colin C., Rudigoz R.-C., Bouvier-Colle M.-H., Huissoud C. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012;108(6):984–989. doi: 10.1093/bja/aes096.
41. Sebhathi M., Chandraran E. An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Womens Health (Lond).* 2017;13(2):34–40. doi: 10.1177/1745505717716860.
42. Karlsson O., Jeppsson A., Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *Int J Obstet Anesth.* 2014;23(1):10–17. doi: 10.1016/j.ijoa.2013.07.003.
43. Shen L., Tabaie S., Ivscu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis.* 2017;9(S4):299–308. doi: 10.21037/jtd.2017.03.85.
44. Ataullakhanov F.I., Balandina A.N., Vardanyan D.M., Verkholomova F.Yu., Vuyom T.A., Krylov A.Yu. et al.; Shulutko A.M. (ed.) *Application of the thrombodynamics test to assess the state of the hemostatic system.* Moscow: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2015. 72 p. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25582267>.
45. Sinauridze E.I., Vuimo T.A., Tarandovskiy I.D., Ovspeyan R.A., Surov S.S., Korotina N.G. et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta.* 2018;180:282–291. doi: 10.1016/j.talanta.2017.12.055.
46. Panigrahi A.K., Yeaton-Massey A., Bakhtary S., Andrews J., Lyell D.J., Butwick A.J., Goodnough L.T. A Standardized Approach for Transfusion Medicine Support in Patients with Morbidly Adherent Placenta. *Anesth Analg.* 2017;125(2):603–608. doi: 10.1213/ANE.0000000000002050.
47. DeSimone R.A., Leung W.K., Schwartz J. Transfusion medicine in a multidisciplinary approach to morbidly adherent placenta: preparing for and preventing the worst. *Transfus Med Rev.* 2018;32(4):244–248. doi: 10.1016/j.tmr.2018.05.007.
48. Thurn L., Wikman A., Lindqvist P. Postpartum blood transfusion and hemorrhage as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2018;165:54–60. doi: 10.1016/j.thromres.2018.03.002.
49. Collins P.W., Bell S.F., de Lloyd L., Collis R.E. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth.* 2019;35:106–117. doi: 10.1016/j.ijoa.2018.08.008.

Вклад авторов

Написание текста – Федорова Т. А., Королев А. Ю.
 Обзор литературы – Пырегов А. В., Шмаков Р.Г.
 Перевод на английский язык – Федорова Т.А.
 Анализ материала – Рогачевский О.В., Шмаков Р.Г.
 Статистическая обработка – Королев А.Ю., Безнощенко О.С.

Contribution of authors

Text development – Tatiana A. Fedorova, Alexey Y. Korolev
 Literature review – Aleksei V. Pyregov, Roman G. Shmakov
 Translation into English – Tatiana A. Fedorova
 Material analysis – Oleg V. Rogachevskiy, Roman G. Shmakov
 Statistical processing – Alexey Y. Korolev, Olga S. Beznoshchenko

Информация об авторах:

Королев Алексей Юрьевич, врач отделения анестезиологии и реанимации, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0002-5751-557X; e-mail: a_korolyov@oparina4.ru

Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0001-6714-6344; e-mail: t_fedorova@oparina4.ru

Пырегов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, директор Института анестезиологии и реаниматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0001-8382-9671; e-mail: a_pyregov@oparina4.ru

Рогачевский Олег Владимирович, д.м.н., заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0002-4332-430X; e-mail: o_rogachevskiy@oparina4.ru

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор, директор Института акушерства, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0002-2206-1002; e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Безнощенко Ольга Сергеевна, заведующая лабораторией гемостаза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID: 0000-0003-4645-8976; e-mail: o_beznoschenko@oparina4.ru

Information about the authors:

Alexey Y. Korolev, doctor of the Department of Anaesthesiology and Resuscitation, assistant of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-5751-557X; e-mail: a_korolyov@oparina4.ru

Tatiana A. Fedorova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief of transfusional department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-6714-6344; e-mail: t_fedorova@oparina4.ru

Aleksei V. Pyregov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-8382-9671; e-mail: a_pyregov@oparina4.ru

Oleg V. Rogachevskiy, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of extracorporeal methods of treatment and detoxification, professor Department of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-4332-430X; e-mail: o_rogachevskiy@oparina4.ru

Roman G. Shmakov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of obstetrics, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-2206-1002; e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Olga S. Beznoshchenko, head of hemostasis laboratory, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-4645-8976; e-mail: o_beznoschenko@oparina4.ru