

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.КУЛАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Королев Алексей Юрьевич

**Оптимизация анестезиологического обеспечения и контролируемая
коррекция системы гемостаза при абдоминальном родоразрешении
беременных с высоким риском развития кровотечения**

14.01.20 - Анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Пырегов Алексей Викторович

доктор медицинских наук, профессор

Федорова Татьяна Анатольевна

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Причины кровотечений при операции кесарево сечение.....	13
1.2 Аномалии плацентации как причина высокого риска развития кровотечения при операции кесарево сечение	14
1.3 Особенности анестезиологического обеспечения и хирургической тактики при родоразрешении пациенток с высоким риском развития кровотечений	16
1.4 Тактика выбора метода анестезиологического обеспечения	19
1.5 Критерии перехода на общую анестезию	23
1.6 Мониторинг и управление гемодинамикой	24
1.7 Течение послеоперационного периода	30
1.8 Изменение гемостаза в третьем триместре беременности. Лабораторные методы оценки и их клиническая значимость	32
1.9 Эффективность и безопасность современных гемостатиков в лечении массивной кровопотери при операции кесарево сечение.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Материалы исследования	41
2.2 Клиническая характеристика пациенток	44
2.3 Методика анестезии при оперативном родоразрешении.....	52
2.4 Контролируемые показатели состояния пациенток и новорожденных.....	54

2.5	Методика исследования основных показателей гемостаза	59
2.6	Методы статистического анализа	61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		62
3.1	Влияние профилактического введения ингибиторов фибринолиза на клиническое течение интраоперационного и послеоперационного периодов	62
3.1.1	Анализ гемодинамических показателей у пациенток 1 и 2 групп Исследования	63
3.1.2	Анализ показателей гемограммы и неинвазивного мониторинга гемоглобина	70
3.1.3	Оценка состояния новорожденных от матерей 1 и 2 групп исследования	75
3.1.4	Анализ течения послеоперационного периода	75
3.2	Исходное состояние системы гемостаза у пациенток исследуемых групп	80
3.3	Динамика показателей системы гемостаза при профилактическом введении ингибиторов фибринолиза	84
3.4	Анализ течения интраоперационного и послеоперационного периодов при абдоминальном родоразрешении пациенток с массивной кровопотерей	97
3.4.1	Анализ гемодинамических показателей у пациенток 3 и 4 групп исследования	99
3.4.2	Анализ уровня лактата у пациенток 3 и 4 групп исследования	105
3.4.3	Анализ интраоперационного периода у пациенток 3 и 4 групп исследования	108
3.4.4	Анализ состояния новорожденных у пациенток 3 и 4 групп исследования	116

3.4.5 Анализ послеоперационного периода у пациенток 3 и 4 групп исследования	117
3.4.6 Анализ функции почек у пациенток 3 и 4 групп исследования	120
3.5 Динамика показателей системы гемостаза при абдоминальном родоразрешении пациенток с массивной кровопотерей	122
3.5.1 Анализ показателей состояния системы гемостаза у пациенток 3 и 4 групп исследования	122
3.5.2 Анализ показателей ТЭГ у пациенток 3 и 4 групп исследования.....	126
3.5.3 Анализ теста «Тромбодинамика» у больных 3 и 4 групп исследования	131
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	139
ВЫВОДЫ	162
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	164
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	166
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	168

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Кровотечения входят в «большую пятерку» причин материнской смертности по данным ВОЗ. Доля кровотечений в структуре причин материнской смертности в России составляет 11,5% (Росстат, 2018), что ниже, чем в развивающихся странах (20,0%), но выше, чем в Европе (1,7%). Смертность от послеродовых кровотечений (ПРК) в мире составляет 125 тысяч случаев в год [133].

Эффективность применения ингибиторов фибринолиза, в частности, транексамовой кислоты (ТК), как для профилактики, так и для лечения кровотечений при абдоминальном родоразрешении в составе комплексной терапии была доказана в большом количестве исследований [190, 149, 153]. ТК и аминотетилбензойная кислота (АМБК) имеют сходное фармакологическое действие и точки приложения, а также сходные показания к применению и путь элиминации. Однако, данные о применении АМБК в акушерстве для профилактики и терапии кровотечения при абдоминальном родоразрешении весьма ограничены. Отсутствуют данные сравнительного анализа эффективности применения ингибиторов фибринолиза в качестве профилактики и в составе комплексных мероприятий по лечению кровотечений при абдоминальном родоразрешении [151].

Аномальная инвазия плаценты (АИП) становится все более распространенной патологией и является наиболее частым показанием к гистерэктомии в акушерстве. Анестезиологическое обеспечение при наличии АИП представляет много проблем, включая оптимизацию хирургических условий, обеспечение безопасного и удовлетворительного опыта родов, подготовку к массивному кровотечению и переливанию крови, предотвращение коагулопатии и оптимизацию послеоперационной анальгезии [183].

На фоне терапии кровотечений на ведущее место выходит оценка лабораторных показателей системы гемостаза для выявления и коррекции нарушений коагуляции [64]. Тромбоэластография (ТЭГ) позволяет 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 этой техники содействует процессу принятия решений во время оказания неотложной помощи при кровотечении [5, 40].

Новые глобальные анализы коагуляции и тромбоцит-зависимых звеньев гемостаза представляются многообещающими, но пока далеки от клинической практики. Глобальный тест «Тромбодинамика» является новой методикой исследования свертывающей системы крови. Тест «Тромбодинамика», как метод диагностики гемостаза, учитывает пространственно-неоднородные процессы, происходящие при свертывании крови [16, 160]. Исследования теста «Тромбодинамика» в качестве контроля эффективности профилактики и терапии массивной кровопотери при операции кесарево сечение (КС) в доступной литературе не найдены.

Цель исследования

Повышение безопасности анестезиологического обеспечения при плановом абдоминальном родоразрешении беременных группы риска по развитию кровотечения путем контролируемой коррекции нарушений системы гемостаза на фоне регионарной анестезии.

Задачи исследования

1. Изучить анамнестические и лабораторные предикторы массивной кровопотери при абдоминальном родоразрешении беременных с высоким риском развития кровотечения в условиях регионарной анестезии.

2. Оценить влияние регионарной анестезии на показатели центральной и периферической гемодинамики, кислотно-основного состояния, газов крови, объем кровопотери, количественно-качественный состав инфузионно-трансфузионной терапии и гемостатической терапии у беременных с высоким риском развития кровотечения при абдоминальном родоразрешении на фоне профилактического применения ингибиторов фибринолиза (ТК и АМБК).

3. Изучить влияние профилактического применения ингибиторов фибринолиза и применения в составе комплексной терапии при массивной кровопотере во время абдоминального родоразрешения в условиях регионарной анестезии у беременных с высоким риском развития кровотечения на клиническое течение интраоперационного и послеоперационного периодов, а также на показатели системы гемостаза (коагулограмма, ТЭГ, тест «Тромбодинамика»).

4. Разработать алгоритм анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения беременных группы риска по развитию кровотечения.

Научная новизна исследования

Впервые был использован современный глобальный тест «Тромбодинамика» в периоперационном периоде абдоминального родоразрешения у пациенток группы высокого риска по развитию кровотечения.

Впервые был проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности применения ингибиторов фибринолиза (ТК и АМБК) в качестве

профилактической меры и в составе комплексной терапии массивной кровопотери у беременных высокого риска по развитию кровотечения и их влияние на лабораторные показатели системы гемостаза.

Было проведено сравнительное исследование современных лабораторных методов оценки системы гемостаза и определена их прогностическая значимость в плане развития геморрагических и тромбоземболических осложнений у беременных, угрожаемых по развитию ПРК.

Была показана эффективность и безопасность применения регионарной анестезии, как базовой методики, при абдоминальном родоразрешении пациенток с ожидаемой массивной кровопотерей.

Разработан протокол анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения беременных с высоким риском развития кровотечения. Сформулированы показания к переходу на общую анестезию при массивном интраоперационном кровотечении у пациенток с АИП.

Практическая значимость исследования

Проведенное исследование позволило выявить основные факторы риска массивной кровопотери при оперативном родоразрешении беременных высокого риска по развитию кровотечения. Доказана сопоставимая эффективность и безопасность профилактического использования ТК и АМБК при КС у пациенток угрожаемых по развитию кровотечения. Продемонстрирована безопасность и эффективность регионарной анестезии у пациенток с высоким риском кровотечения. Показана высокая эффективность кровесберегающих технологий для снижения частоты гемотрансфузий. Выявлены прогностические критерии перехода на общую анестезию, а также основное показание в данной когорте пациенток. Продемонстрировано, что кровопотеря 25-30% ОЦК не вызывает критических изменений гемостаза и не требует проведения плазмотрансфузий. При изучении изменения коагуляции доказано, что наиболее чувствительным и

прогностически значимым является изменение уровня фибриногена. Разработан алгоритм анестезиологического обеспечения оперативного родоразрешения беременных высокого риска по развитию кровотечения. Показано, что проведение тромбопрофилактики позволяет избежать ВТЭО после массивной кровопотери и ее лекарственной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска развития массивного кровотечения при оперативном родоразрешении являются наличие КС в анамнезе, паритет более 3 и аномальная плацентация, в частности, АИП. Снижение уровня фибриногена коррелирует с объёмом кровопотери. При массивной кровопотере чувствительными являются Ма по данным ТЭГ. Другие показатели коагулограммы (АЧТВ, ПТВ), ТЭГ (r+k, ИТП) и теста «Тромбодинамика» (скорости роста сгустка, задержка роста, размер сгустка через 30 минут, плотность сгустка, время появления спонтанных сгустков) не являются чувствительными и специфичными при массивной кровопотере.

2. Регионарная, в частности КСЭА, является безопасной и эффективной методикой анестезии у пациенток с высоким риском кровотечения, что подтверждается стабильными показателями центральной и периферической гемодинамики, объёмом кровопотери, низкой частотой перехода на общую анестезию. Факторами, повышающими вероятность перехода на общую анестезию, являются геморрагический шок III-IV степени с повышением уровня лактата венозной крови выше 5 ммоль\л и последующим расширением объёма операции до гистерэктомии.

3. Профилактическое применение ТК и АМБК характеризуется сопоставимыми показателями объёма кровопотери, количественно-качественного состава ИТТ, показатели центральной и периферической гемодинамики, показатели кислотно-основного состояния крови и системы гемостаза (коагулограмма, ТЭГ, тест «Тромбодинамика») при абдоминальном

родоразрешении беременных с высоким риском развития кровотечения в условиях регионарной анестезии. Использование ингибиторов фибринолиза в составе комплексной гемостатической терапии массивного кровотечения является эффективным и безопасным.

4. Разработанный алгоритм анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения беременных группы риска по развитию кровотечения с применением регионарной анестезии и контролируемой профилактики и коррекции изменений системы гемостаза позволяет минимизировать переливание препаратов крови и предотвратить коагулопатические нарушения, оптимизировать гемодинамические, гематологические показатели, функцию почек во время операции и течение послеродового периода. Состояние новорожденных не зависит от выбора ингибитора фибринолиза, а время пребывания в стационаре достоверно больше у детей от пациенток с массивной кровопотерей, что связано с меньшим сроком гестации.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на оптимизации анестезиологической тактики при абдоминальном родоразрешении беременных с высоким риском развития кровотечения путём применения комбинированной спинально-эпидуральной анестезии с управлением гемодинамикой, а также на оценке динамики показателей гемостаза в периоперационном периоде. Работа выполнена в дизайне открытого, сравнительного, неконтролируемого, рандомизированного исследования. Использовались параллельные группы со случайной выборкой, что согласуется с концепцией доказательной медицины. В процессе работы использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Реализация работы и апробация диссертационного материала

Основные положения диссертационного исследования представлены и изложены в докладах автора: на I Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», 2017); X юбилейной конференции «Мать и дитя» (Геленджик, 2017); VII конференции «Проблема безопасности в анестезиологии» (Москва, 2017); VIII Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Светлогорск, 2018); XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2018); XI Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2018); III Всероссийской научно-практической конференции «Неотложные состояния в акушерстве» (Москва, 2019); XXI Всероссийской Конференции с международным участием

«Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2019); XII Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2019); VIII Международной конференции "Проблема безопасности в анестезиологии" (Москва, 2020); II национальном конгрессе «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике (Москва, 2020).

Диссертационная работа прошла апробацию в ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ 16 ноября 2020 года (протокол заседания апробационной комиссии № 30) и на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФППОВ ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 работ в отечественных медицинских изданиях, в том числе, 6 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации материалов диссертационных исследований.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 7 отечественных и 186 зарубежных источников. Работа изложена на 188 страницах, содержит 34 таблицы, 3 графика, 18 диаграмм и 3 блок-схемы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Причины кровотечений при операции кесарево сечение

По данным ВОЗ за период с 2000 по 2017 годы кровотечения являлись главной причиной в структуре материнской смертности, составив 27,1% [186]. Следует отметить, что более 76% кровотечений в акушерской практике квалифицируется как ПРК. В мире из-за массивного ПРК примерно каждые 4 мин умирает одна родильница [144]. Пациентки, перенесшие абдоминальное родоразрешение, подвергаются большему риску массивного ПРК по сравнению с самостоятельными родами [180]. Факторами риска являются хронические гипертензивные расстройства в анамнезе и избыточная масса тела. Несколько операций КС в анамнезе также увеличивает риск аномально большой кровопотери [63, 89]. Преэклампсия, предшествующая миомэктомия или наличие миомы матки, а также наличие патологии плаценты присутствуют более чем в половине случаев с массивной кровопотерей при операции КС (52,7%) [145].

Распространенность миомы матки среди беременных составляет около 2% [45]. Миомэктомия является наиболее распространенной хирургической операцией, выполняемой во время операции КС - 0,89-1,3% от общего числа операций. При миомэктомии интраоперационная кровопотеря в среднем больше на 21,7-28,9% [166]. Миомы размером более 5 см связаны с повышенным риском преждевременных родов и с увеличением кровопотери в родах [130]. В исследованиях отмечена связь предлежания плаценты с наличием больших миом и синдрома Ашермана [13]. При множественной миоме матки значительно возрастает риск развития кровотечений, из-за высокой васкуляризации матки при беременности [97]. Сообщается, что при наличии данной патологии риск интраоперационного кровотечения имеет вероятность до 35,3% [164, 165]. В связи с этим увеличивается количество повторных операций, артериальной эмболизации и перевязки сосудов [131,

159]. Выполнение миомэктомии увеличивает потребность в переливании препаратов крови, но без увеличения риска гистерэктомии, угрожающих жизни осложнений и удлинения периода пребывания в стационаре. Несмотря на снижение гестационного возраста и массы тела при рождении, наличие миомы матки не увеличивает частоту перинатальных осложнений [47]. Врожденные аномалии развития матки представляют собой серьезную угрозу в отношении фертильности и ведения беременности [178]. Маточная перегородка является самой распространенной аномалией половых путей (24,1%), на втором месте по частоте находится удвоение матки (18,2%), после чего идут агенезия\гипоплазия матки (16,1%) и гематометра (9,0%) [71]. Беременные с аномалиями матки входят в группу риска по развитию самопроизвольных преждевременных родов, разрывов плодных оболочек, отслойки плаценты и являются угрожаемыми по развитию кровотечений при абдоминальном родоразрешении. Частота выявленных аномалий матки при беременности составляет 0,7% [73].

1.2 Аномалии плацентации как причина высокого риска развития кровотечения при операции кесарево сечение

Частота аномалий плацентации составляет 24,8 на 10 000 родоразрешений. За последние 10 лет встречаемость данной патологии увеличилась на 30%, с 20,6 до 26,9 случаев на 10 000 человек [17]. Аномалии плацентации при КС являются причиной половины случаев гистерэктомии [23, 104]. Осложнения, связанные с аномальной плацентацией включают в себя: повреждение органов, нервных и сосудистых структур в забрюшинном пространстве; массивные кровотечения, требующие повторной операции; амниотическую эмболию; осложнения от переливания больших объемов компонентов крови и инфузионных растворов (TRALI-синдром, перегрузку сердца, электролитные нарушения, острое повреждение почек); тромбоэмболические осложнения и удлиненное пребывание

в отделении интенсивной терапии [183]. Риск рецидива аномалий плацентации при последующей беременности составляет 19,9 [36]. Почти 25% младенцев, при наличии аномальной плацентации, рождаются досрочно, по сравнению с 7,3% в популяции матерей без этой патологии. Мертворождённость при наличии аномалий плацентации составляет 3,3%, а при ее отсутствии - 0,6% [17].

Предлежание плаценты – это патология, при которой плацента прикрепляется к нижнему маточному сегменту, полностью или частично перекрывая зев шейки матки [157]. Распространенность предлежания плаценты составляет приблизительно 0,28-1,5 % [122, 141]. Предлежание плаценты достоверно связано с несколькими неблагоприятными исходами: кровотечениями во втором триместре беременности, гистерэктомией, высокой потребностью в гемотрансфузии, развитием септических осложнений, ПРК и АИП в будущем [53, 141].

Термин «аномальная инвазия плаценты» был введен в 2013 году и определен как: «Плацента, которую нельзя удалить спонтанно или вручную без возникновения сильного кровотечения» [30]. АИП представляет собой патологию анатомии плаценты, характеризующуюся аномальной имплантацией с различной степенью прорастания в стенку матки. Она подразделяется на 3 группы: *placenta accreta*, *placenta increta* и *placenta percreta* [20]. В 1985г Clark и соавторы показали, что предшествовавшее КС и предлежание плаценты являются важными предрасполагающими факторами для формирования АИП [31]. За последние 50 лет заболеваемость этой патологией увеличилась с 1 на 4027 беременностей в 1970-х годах до примерно 1 на 322 беременностей в настоящее время в результате возрастающей частоты операции КС [52, 158, 174, 194]. Наряду с рубцом на матке после операции КС причинами являются аборт в анамнезе [135]. АИП встречается в два раза чаще после использования экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [56].

Частота материнской смертности, связанной с врастанием плаценты и её осложнениями достигает в серии случаев 6-7% [20, 89]. В одном из исследований, за последние 16 лет наиболее частой причиной гистерэктомии во

время абдоминального родоразрешения стала аномальная плацентация - 77,1% [66].

1.3 Особенности анестезиологического обеспечения и хирургической тактики при родоразрешении пациенток с высоким риском развития кровотечений

Кесарево сечение является независимым фактором риска материнской смертности после родов. При анализе материнской смертности за 2009-2012 годы риск послеродовой материнской смерти был почти в три раза выше при операции КС, чем при естественных родах [52].

Оптимальная хирургическая тактика при вращении плаценты остается предметом дискуссий. Подход, при котором проводится ручное удаление плаценты, связан с массивной кровопотерей и большой вероятностью экстренной гистерэктомии [51]. Гистерэктомия при КС до недавнего времени считалась стандартным лечением. В последнее время ее вытесняет консервативный подход. Консервативный подход при АИП определяется как любой подход, который направлен на сохранение матки. Хирургические принципы консервативного лечения включают в себя поэтапную деваскуляризацию, дистальный хирургический гемостаз и использование методов интервенционной радиологии, таких как эмболизация сосудов [57]. Большое ретроспективное многоцентровое исследование показало, что консервативное ведение было успешным у 131 из 167 пациенток (78,4%) с аномальной плацентацией, что потенциально способствовало снижению материнской заболеваемости и частоты гистерэктомии [147]. В обзоре 76 случаев АИП было отмечено, что удаление плаценты значительно увеличивало материнскую заболеваемость (67 против 36%) [51]. Предполагается, что избегать незамедлительного удаления плаценты следует, когда плацента прорастает в стенку мочевого пузыря, шейку матки, широкие связки или забрюшинное

пространство [57]. Удаление плаценты рекомендуется выполнять только после выполнения двусторонней перевязки подвздошных артерий. Успешность двусторонней перевязки подвздошных артерий составляет от 40 до 100% в различных сериях клинических случаев [137]. Применение компрессионных швов эффективно только при атонии матки, но не при ПРК, связанном с предлежанием или с вращением плаценты [29].

Мультидисциплинарный подход, при котором используется эмболизация кровоснабжающих матку сосудов при АИП, делает возможным выполнение КС без отделения плаценты, с последующей метропластикой через несколько недель. Данная тактика позволяет значительно снизить частоту ПРК [118]. Предшествующая родоразрешению эмболизация маточных артерий является экономически эффективной процедурой, уменьшающей продолжительность пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии у пациенток с аномальной плацентацией [117]. Наиболее частым осложнением являются аллергические реакции на лекарственные средства – в 1,2% случаев [82]. В исследованиях не было доказано влияние процедуры на частоту тромбоэмболических осложнений [82, 86, 118]. Эмболизация не влияет на частоту гемотрансфузий, но снижает частоту гистерэктомий [111].

В настоящее время разработан эффективный метод комплексного компрессионного гемостаза, получивший название «дистальный гемостаз». Техника методики заключается в наложении турникетных жгутов билатерально на основание широких связок и шеечно-перешеечную область матки, дополненное управляемой баллонной тампонадой матки. При применении метода комплексного компрессионного гемостаза средняя кровопотеря составила $1295 \pm 520,3$ мл, причем кровопотеря более 2000 мл имела место только в 9,5% случаев. Для сравнения, кровопотеря в группе легирования внутренних подвздошных артерий составляла 2440 ± 1215 мл, а при временной окклюзии общих подвздошных артерий – 2186 ± 1353 мл. Применение данной методики не влияло на частоту гистерэктомий и длительность пребывания в стационаре [1].

Оптимальный метод анестезии при лечении пациенток с высоким риском развития кровотечения остается неопределенным [115]. При аномальной плацентации риск гипотонии или атонии матки, требующих применения увеличенных дозировок утеротоников либо препаратов второй линии, возрастает в три раза. Вероятность переливания донорских эритроцитов при этом возрастает в четыре раза, а гистерэктомий в пять раз. В связи с этим компоненты и препараты крови должны быть доступны непосредственно в операционной [61, 179]. Рекомендуется, чтобы оснащение операционной позволяло проводить максимально быстрый переход на общую анестезию. Все необходимое оборудование для проведения сердечно-легочной реанимации, осуществления проходимости дыхательных путей и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) должно присутствовать в непосредственной близости от пациентки. Поддержание температуры тела пациентки следует осуществлять комплексно с использованием подогрева операционного стола или термозащитных одеял и нагревания инфузионных сред до 36-40°C [101]. Коагуляционные нарушения при массивной кровопотере требуют непрерывного лабораторного мониторинга коагуляции [38, 148].

Наличие факторов риска требует проведения фармакологической профилактики кровотечения [179]. Применение ТК и препаратов, содержащих коагуляционные факторы, в случае с массивным кровотечением, является эффективным методом сокращения объема кровопотери, гемотрансфузий и плазмотрансфузий [109].

Измерение кровопотери по рекомендациям RCOG следует выполнять после каждого родоразрешения [101]. Оно не приводит к улучшению результатов во время массивной кровопотери, но может помочь выбрать правильную тактику лечения [32]. Для определения объема кровопотери применяется несколько методов: визуальная оценка, гравиметрический метод и применение расчетных формул. Визуальная оценка объема кровопотери в случае с массивной кровопотерей дает большую ошибку и не должна использоваться изолированно от клинической картины. Она недооценивает реальную кровопотерю в среднем на

треть. Использование градуированных емкостей для сбора крови позволяет снизить размер ошибки при визуальной оценке. Однако, оно становится неэффективным и ведет к переоценке при объемах кровопотери, превышающих 2500 мл [25]. Гравиметрическая оценка кровопотери является более точной по сравнению с визуальной, но не является идеальной методикой. В современных алгоритмах оценки тяжести кровопотери с последующим выбором тактики лечения предпочтение отдается комплексной оценке, учитывающей клинические симптомы гиповолемии [156]. Использование расчетных методик по изменению уровня гемоглобина или гематокрита для оценки объема кровопотери обладает низкой точностью, особенно при введении большого количества инфузионных сред [93].

1.4 Тактика выбора метода анестезиологического обеспечения

Положительные качества регионарной анестезии, по сравнению с общей, при операции КС хорошо зарекомендовали себя для матери и новорожденного [128]. Они включают в себя более низкие показатели интраоперационной кровопотери [9, 70], сокращение длительности пребывания в стационаре [67] и меньшую частоту хирургических инфекций [175]. Регионарная анестезия является стандартом для плановой операции КС [167]. Незапланированное преобразование регионарной анестезии в общую анестезию связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов для матерей и новорожденных. Факторы риска, требующие незапланированного перехода на общую анестезию, включают высокий паритет и возраст матери [46].

Наличие факторов, увеличивающих техническую сложность операции, в частности АИП, миома матки, спаечный процесс, может привести к повышенной кровоточивости, висцеральным повреждениям и увеличению продолжительности операции. Увеличение времени обезболивания в операционной можно обеспечить

применением комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА) [167].

На сегодняшний день общая анестезия выполняется главным образом при экстренных операциях КС из-за недостатка времени для выполнения нейроаксиальной анестезии или при наличии противопоказаний к последней [46]. При проведении анкетирования среди европейских анестезиологов выявлено, что регионарная анестезия является предпочтительной при неосложненных операциях КС. Общая анестезия по данным опроса занимает нишу случаев с прогнозируемым кровотечением [167].

Выбор в пользу нейроаксиальной анестезии в акушерстве уникален. Это обусловлено следующими факторами: связь матери с новорожденным, возможность контакта «кожа к коже», меньшая кровопотеря, качественное послеоперационное обезболивание с меньшим количеством опиоидных анальгетиков и более низкий риск тромботических осложнений. Основная причина отказа от общей анестезии связана с рисками обеспечения проходимости дыхательных путей. В 1970-х и 1980-х годах это являлось серьезной проблемой и связывалось с высокими показателями смертности [68]. Современные данные из реестра осложнений SCORE, общества акушерской анестезиологии и перинатологии и ASA не подтвердили, что трудные дыхательные пути или легочная аспирация являются основными источниками значимых осложнений. Наличие оборудования, в том числе надгортанных воздухопроводов, видео ларингоскопов, алгоритмов для трудных дыхательных путей и симуляционно-тренинговые программы позволяют многократно уменьшить риск данных осложнений [69]. По данным исследования SCORE, включившего 307 тысяч оперативных родоразрешений из тридцати центров в США с 2004 по 2009 годы, не было отмечено случаев легочной аспирации, и частота неудачной интубации составляла 1:533. Остановок кровообращения, связанных с трудными дыхательными путями, зарегистрировано не было [37].

Доказано, что новорожденные в случае использования регионарной анестезии имеют достоверно более высокие показатели по шкале Апгар: на 1-й минуте и 5-й минуте, по сравнению с общей анестезией [115, 126]. Новорожденные после общей анестезии у матери имели тридцатикратное увеличение вероятности задержки дыхания. Такая тенденция является прямым следствием воздействия общих анестетиков на плод. Это подтверждается тем, что некоторые дети при переходе на общую анестезию не были подвержены воздействию общих анестетиков, если преобразование произошло после того, как была пережата пуповина. Таким образом, изначальное применение в спорных случаях общей анестезии, во избежание риска незапланированной конверсии, не имеет пользы [11]. Регионарная анестезия может считаться удачной альтернативой, когда индукция общей анестезии будет осуществлена после извлечения плода, особенно у пациенток с предлежанием или вращением плаценты [91].

При сравнении исходов плановых оперативных родоразрешений у 418 здоровых беременных с неосложненной одноплодной беременностью было показано, что спинальная анестезия ассоциируется с более низким объёмом кровопотери, чем общая анестезия [12]. При проведении мета-анализа 12330 случаев оперативных родоразрешений была обнаружена значительная разница в кровопотере, свидетельствующая в пользу применения нейроаксиальной анестезии [70]. В ретроспективном исследовании тридцати девяти историй родов было отмечено, что, в случае планового родоразрешения при АИП, нейроаксиальная анестезия может быть предпочтительнее общей анестезии. Вероятность перехода на общую анестезию напрямую зависела от типа используемой регионарной анестезии: при спинальной анестезии-59%, при эпидуральной-25%. Большая частота переходов в группе спинальной анестезии была обусловлена отсутствием возможности продлить обезболивание и расширить объём регионарного обезболивания. Переход к общей анестезии требовался либо по причине нестабильности гемодинамики (75% случаев), либо

из-за недостаточной степени обезболивания и уровня сенсорного блока (25% случаев) [106]. При анализе двадцати трех случаев АИП с 2000 по 2008 годы было продемонстрировано, что большинство пациентов может переносить как длительную операцию, так и значительную кровопотерю в условиях эпидуральной анестезии [95]. В другом ретроспективном исследовании, куда вошло пятьдесят пациенток с АИП, общая анестезия была использована в трети случаев. При этом в группах общей и регионарной анестезий имела место разница по среднему объёму кровопотери (3206 мл против 1906 мл соответственно) и среднего количества доз перелитых донорских эритроцитов (четыре против двух доз соответственно) [115]. Ряд авторов считает, что общая анестезия является вынужденной тактикой при вращении плаценты из-за значительного времени операции, возможной массивной кровопотери и расширения объёма операции, включая работу с подвздошными сосудами. При этом регионарная анестезия считается безопасной у пациенток с предлежанием плаценты, у которых нет АИП [84, 87]. Метод продленной спинальной анестезии может считаться жизнеспособным вариантом в случае непреднамеренной пункции твердой мозговой оболочки при КСЭА или эпидуральной анестезии [168].

Не существует исследований, которые имеют достаточную методологическую ценность, чтобы четко регламентировать выбор метода анестезии в контексте наличия аномалий плацентации. При наличии причин высокого риска кровотечения общая анестезия может быть выбрана только во избежание «аварийных преобразований» в сложных условиях по профессиональному консенсусу [81].

1.5 Критерии перехода на общую анестезию

До настоящего времени остается открытым вопрос о формулировке единых критериев перехода от регионарной анестезии к общей анестезии в акушерской практике, в том числе у пациенток с высоким риском массивной кровопотери. При анализе серии клинических случаев можно выделить основные причины перехода на общую анестезию: неадекватный уровень сенсорного блока [162], большая продолжительность времени операции [189] неуправляемая массивная кровопотеря, приводящая к дестабилизации гемодинамических показателей [106, 168]. По рекомендациям Королевского общества анестезиологов переход на общую анестезию должна осуществляться менее, чем в одном проценте ситуаций при плановых оперативных родоразрешениях. На практике этот показатель составляет 1,8% [176].

Значительный объём кровопотери самостоятельно не является показанием к общей анестезии. При большой одномоментной кровопотере, повлекшей явления геморрагического шока, общая анестезия с ИВЛ становится необходимостью. При массивной кровопотере, объём которой удастся своевременно возместить проведением ИТТ и поддерживать целевые гемодинамические показатели, общая анестезия может выполняться на усмотрение анестезиолога-реаниматолога. Четкие критерии перехода на общую анестезию, к примеру, по гемодинамическим показателям или объёму кровопотери не определены и являются предметом исследований [81].

В крупном ретроспективном исследовании были рассмотрены материнские исходы и факторы риска для перехода с нейроаксиальной анестезии на общую анестезию при плановом оперативном родоразрешении в связи с предлежанием плаценты и предполагаемым вращением за период с 1997 по 2015 годы. Из 129 пациенток с аномальной плацентацией, перенесших операцию КС, 122 (95%) получили регионарные методики в качестве начальной анестезии. Из семидесяти двух рожениц, которым потребовалась гистерэктомия, у пятнадцати потребовался

переход на общую анестезию во время операции. Независимыми факторами риска стали: гистерэктомия, большая продолжительность операции и наличие в анамнезе более трех предыдущих кесаревых сечений. Результаты исследования подтверждают высокую эффективность регионарной анестезии при АИП и необходимость селективного подхода к переходу на общую анестезию [99].

1.6 Мониторинг и управление гемодинамикой

Большинство рекомендаций относительно оптимального ведения беременных с высоким риском развития кровотечений основано на мнениях экспертов, а не на качественных доказательствах.

Физиологические изменения во время беременности предназначены для удовлетворения возрастающих метаболических потребностей матери и плода. К 24 неделе беременности объем плазмы увеличивается на сорок процентов, с увеличением сердечного выброса (СВ) в полтора раза. Основной вклад вносит увеличение ЧСС, достигая максимума примерно в 32 недели и сохраняясь в течение пяти дней после родоразрешения. Уровень артериального давления (АД) остается прежним за счёт снижения общего системного сосудистого сопротивления (ОПСС). Аортокавальная компрессия развивается с 20 недель гестации и может приводить к полной окклюзии нижней полой вены в положении на спине [176].

Использование нейроаксиальной анестезии влияет на нормальную функцию сердечно-сосудистой системы, особенно при использовании интратекального компонента. При этом беременные с высоким базовым симпатическим тонусом склонны к тяжелой гипотонии при регионарной анестезии [114]. Возможное снижение чувствительности к действию вазопрессоров объясняется повышенной чувствительностью барорецепторов к оксиду азота и β -2-адренорецепторов [161].

В связи с высоким риском колебаний гемодинамики мониторинг жизненно-важных показателей должен осуществляться в полном объеме сразу после укладки на операционный стол. В настоящее время общепринятым обязательным минимумом считается Гарвардский стандарт мониторинга, разработанный в 1986 году. Целесообразным также является контроль темпа диуреза [59]. Британский реестр акушерской анестезиологии показал, что большинство пациенток из группы высокого риска не требует дополнительного контроля помимо стандартного мониторинга. Только у 10% пациенток с сопутствующей тяжелой кардиальной патологией требуется инвазивный контроль гемодинамики [39]. Польза от использования расширенного гемодинамического мониторинга при операции КС у пациенток без существенной сердечно-сосудистой патологии вызывает значительные сомнения [92, 176]. Измерение центрального венозного давления и давления заклинивания легочных капилляров малоинформативно и не может точно предсказать восприимчивость к инфузионной нагрузке в акушерской популяции [21]. Неинвазивное измерение СВ, ударного объема (УО), ОПСС и внутрисосудистой воды легких рекомендуется в ряде исследований для пациенток с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в акушерстве [41, 75]. В литературе существуют малочисленные клинические наблюдения, в которых описывается успешное применение устройств, основанных на принципе доплерометрии и на принципе анализа артериальной осциллограммы (NICOM™ и Uscom®) у пациенток с кардиальной патологией. Применение неинвазивного мониторинга у акушерских пациенток высокого риска позволяет осуществлять расширенное управление анестезией [15, 19]. Монитор Uscom® успешно применялся для измерения СВ у пациенток, получающих инфузию фенилэфрина в сочетании с инфузионной терапией, а также для оценки изменений показателей центральной гемодинамики при нейроаксиальной анестезии [15].

Применение технологий, позволяющих в режиме реального времени неинвазивным способом измерять уровень гемоглобина (SpHb), обладает потенциалом для улучшения клинического ведения пациенток с ПРК (Butwick AJ, 2011). Данные исследований указывают на значительную корреляцию между

SrHb и лабораторными показателями гемоглобина у акушерских пациенток. Средняя разница между SrHb и гемоглобином артериальной крови составляет примерно 10 г\л [27, 96].

Главной целью управления гемодинамическими показателями во время оперативного родоразрешения является поддержание СВ и доставки кислорода. Поскольку маточно-плацентарный кровоток не имеет ауторегуляции и связан непосредственно с АД, то лечение гипотензии у матери должно проводиться немедленно, чтобы избежать неблагоприятных последствий для плода [71]. Наиболее часто для поддержания АД используется фенилэфрин. Норэпинефрин при сходной вазопрессорной эффективности с фенилэфрином имеет меньший отрицательный хронотропный эффект. Наличие в венах β -адренергических рецепторов позволяет норэпинефрину уменьшать их емкость без увеличения сосудистой резистентности [54]. Результаты экспериментальной работы показывают, что региональный и органный кровотоки лучше сохраняются при использовании норэпинефрина по сравнению с фенилэфрином [113, 172]. Определение профиля безопасности норэпинефрина у акушерских пациенток и его влияния на маточно-плацентарный кровоток в настоящее время актуальная тема исследований, в частности при преэклампсии [113].

Пациентки, подверженные риску массивного кровотечения, должны иметь как минимум два внутривенных катетера диаметром 16 или 14 G. При затрудненном внутривенном доступе должна иметься центральная венозная линия. Центральный венозный катетер (ЦВК) может быть использован для инфузии вазопрессоров и для оценки волемического статуса [183]. Проведение преинфузии до выполнения регионарной анестезии с целью профилактики гипотензии позволяет уменьшить риск и её степень [101]. Большое значение имеет скорость инфузии, поскольку происходит быстрое распределение во внеклеточное пространство, а объемный эффект максимален на ранней стадии. Показано, что быстрое введение жидкости в момент выполнения регионарной блокады (co-load) эффективнее проведения преинфузии [136]. Использование

этой методики уменьшает потребность в вазопрессорах и снижает частоту тошноты и рвоты [116].

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. Использовать растворы гидроксиэтилированного крахмала не рекомендуется, так как это может приводить к утяжелению ацидоза и коагулопатии, увеличивать вероятность летального исхода [101]. До начала проведения гемотрансфузии допустимым является переливание коллоидных растворов, суммарно не более 1500 мл. Температура инфузионных сред от 37 до 40 градусов Цельсия позволяет предотвратить развитие гипотермии, озноба и гипокоагуляции [84].

Использование протокола массивной трансфузии является общепризнанной методикой при массивной и сверхмассивной кровопотере. Соотношение компонентов по протоколу составляет 4:4:4:1 или 6:4:4:1- СЗП: донорские эритроциты: тромбоцитарная масса: криопреципитат. Возможно введение СЗП и донорских эритроцитов в соотношении 6:4 или 1:1 [101]. В Российской Федерации переливание препаратов крови регламентируется приказами Минздрава РФ 363 "Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови" и 183н "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов". Показанием для использования СЗП при кровотечениях является острая массивная кровопотеря (более 30% ОЦК) с развитием геморрагического шока и ДВС. При острой массивной кровопотере, сопровождающейся развитием острого ДВС-синдрома, количество переливаемой СЗП должно составлять не менее 25 - 30% всего объема трансфузионных сред, т.е. не менее 800 - 1000 мл [7, 8]. Введение различных гемостатических препаратов не является полноценной заменой донорской плазмы и не должно задерживать ее введение [8, 127].

Показанием к переливанию переносчиков газов крови при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25 - 30% ОЦК, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70 - 80 г\л и гематокрита ниже 25% и возникновением циркуляторных нарушений [8]. Показателями эффективности ИТТ является достижение целевых показателей гемодинамики и адекватного темпа диуреза. До недавнего времени для лечения геморрагического шока использовалась инфузионная стратегия с большим объемом жидкости. Эта стратегия считалась «золотым стандартом», хотя она не была проверена в проспективных рандомизированных клинических испытаниях. Большие объемы инфузионной терапии не только увеличивают АД, но и приводят к разбавлению факторов свертывания крови, что приводит к увеличению объема кровопотери, снижению доставки кислорода и снижению выживаемости [108]. Инфузионная нагрузка в количестве более двух объемов кровопотери должна проводиться в условиях мониторинга центральных параметров гемодинамики во избежание осложнений, связанных с перегрузкой жидкостью [101].

Рутинное применение кровесберегающих технологий (cell salvage) при КС дает большой потенциал для уменьшения последствий кровопотери и частоты переливаний аллогенных продуктов крови [109, 156]. Современные технологии делают риски осложнений в акушерской практике сопоставимыми с рисками в общей популяции. Использование технологии cell salvage у пациенток с предсказуемо высоким риском гемотрансфузии, например, с аномальной плацентацией, является оправданным [64]. В одном из исследований аутоэритроциты были собраны у восемнадцати пациенток с АИП. Из них 86,7% не нуждались в переливании донорских эритроцитов. Случаев интраоперационной или послеоперационной амниотической эмболии, гипотонии, сепсиса или коагулопатии не отмечалось [50]. В стадии завершения находится крупное исследование SALVO, сравнивающее рутинное использование аутореинфузии эритроцитов с переливанием донорской крови во время операции КС. По имеющимся данным, частота гемотрансфузий составляет 2,5% в группе с

применением кровесберегающих технологий и 3,5% в контрольной группе при плановом оперативном родоразрешении; 3% и 4,6% соответственно при экстренных операциях. У 1948 пациенток не было зарегистрировано ни одного случая эмболии амниотической жидкостью. Основываясь на текущих результатах, данная методика не является экономически оправданной при рутинном использовании. Однако, она снижает риски, связанные с использованием донорских эритроцитов [83]. В РФ аппаратная реинфузия в акушерской практике была впервые применена в 1998 году. По результатам использования методика продемонстрировала уменьшение использования донорских эритроцитов и улучшение клинических исходов. Были выпущены первые российские методические рекомендации: «Интраоперационная реинфузия эритроцитов в профилактике и комплексной терапии акушерских кровотечений» [6].

Уровень лактата в крови является лабораторным показателем, позволяющим судить о наличии тканевой гипоксии или гипоперфузии. Нормальный уровень лактата крови составляет 0-2 ммоль\л. Переходные значения (от 3 до 5 ммоль\л) могут достигаться в периоперационном периоде при значительных объемах вмешательства. Гиперлактатемия возникает как следствие гипоксического (микроциркуляторный шок), так и не гипоксического (ускоренный аэробный метаболизм) механизмов. Основным направлением её коррекции является нормализация показателей глобальной доставки кислорода [78]. Руководства Европейского Общества Анестезиологов рекомендуют проводить последовательные измерения уровня лактата и дефицита оснований венозной крови вместе с уровнем гемоглобина во время проведения мероприятий интенсивной терапии при массивной кровопотере для оценки перфузии и оксигенации тканей. Пока не показано, может ли улучшать исходы ИТТ, ориентированная на уровень лактата и дефицита оснований [163].

1.7 Течение послеоперационного периода

Общий уровень частоты осложнений после операции КС составляет 8,1%. Наиболее распространенным типом осложнением, являются инфекционные (0,9-2,4%). Следующим по частоте осложнением является ПРК (0,42-0,88%). Вероятность эмболии околоплодными водами, венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), последствий ранений тазовых органов и серьезные осложнения анестезии не превышает 0,3 [100]. Ретроспективное исследование историй родов 111 пациенток, которым симультанно была выполнена миомэктомия, не выявило различий в кровопотере, частоте послеоперационной лихорадки, и продолжительности госпитализации [121]. Удаление миом размером более 5 см также значимо не влияло на объем кровопотери [90]. Частота осложнений в группе пациенток с аномалиями развития матки аналогична таковой в общей популяции. В случаях с АИП послеоперационные осложнения чаще являются следствием патологической кровопотери. Риск серьезных геморрагических осложнений при АИП зависит от конкретного клинического случая [140]. Основная причина летальных исходов в послеоперационном периоде у пациенток с АИП: массивное ПРК, осложненное острым синдромом ДВС и полиорганной недостаточностью [98]. Гистерэктомия является редким исходом осложнений, имеющих геморрагическую и инфекционную природу, и служит исключительно жизнеспасающей процедурой. Объем кровопотери при оперативном родоразрешении не является причиной инфекционных осложнений, в частности перитонита [76]. Следует отметить, что АИП является основной причиной гистерэктомии в акушерстве и может привести к неблагоприятным исходам для матери. Частота тяжелых осложнений в три раза выше у пациенток с *placenta percreta* плаценты, чем у пациентов с *placenta accreta* или *increta* [97]. Массивная кровопотеря при оперативном родоразрешении достоверно увеличивает частоту переливания препаратов донорской крови и

время пребывания в отделении интенсивной терапии, но, как правило, не увеличивает продолжительность госпитализации [100].

Беременность увеличивает риск ВТЭО примерно в пять раз [48]. По данным мета-анализа результатов 50 исследований было показано, что риск развития ВТЭО после оперативного родоразрешения был в четыре раза выше, чем после самостоятельных родов: 2,6 против 0,6 на 1000 родоразрешений. При этом операция, выполненная в экстренном порядке, увеличивает частоту ВТЭО до 4,3 на 1000 родоразрешений [22]. Массивное ПРК значительно повышает вероятность ВТЭО. Наличие предлежания плаценты является независимым фактором риска для ВТЭО. Переливание донорских эритроцитов при ПРК включено в ряд клинических руководств в качестве фактора риска, повышающего вероятность ВТЭО пятикратно. При переливании эритроцитов совместно со СЗП, риск ВТЭО значительно не повышается [174]. Введение СЗП за счёт наличия антитромбина и протеина С, может наоборот снизить риск ВТЭО [58]. Использование ингибиторов фибринолиза в профилактических и лечебных дозировках не увеличивает риск ВТЭО. В руководствах по клинической практике АСОСР беременным с предшествующим эпизодом ВТЭО, тромбофилией высокого риска или осложненным течением беременности или родов, которые родоразрешаются путем операции кесарева сечения, рекомендуется получать как профилактику НМГ, так и компрессионную профилактику [18].

Расширение хирургического доступа и объёма операции при родоразрешении пациенток с АИП усложняет послеоперационное обезболивание. Адекватный контроль уровня боли лучше всего достигается с помощью мультимодального подхода. Данный подход включает нейроаксиальную анальгезию, проводниковые блокады, опиоидные и неопиоидные системные анальгетики [183]. Использование непрерывной эпидуральной инфузии местного анестетика обеспечивает отличную анальгезию, но связано с уменьшением уровня активности в послеоперационном периоде и потенциально увеличивая риск. Нишей этой методики может быть хроническая боль в анамнезе [146, 183]. Системное назначение опиоидов следует назначать только при неэффективности других методик обезболивания. НПВП

обеспечивают значительное обезболивание, но их следует использовать с осторожностью из-за вызываемой ими дисфункции тромбоцитов [170]. Упреждающее введение парацетамола позволяет уменьшить потребление опиоидов после операции КС [177]. Другие анальгетики, такие как габапентин и кетамин, не считаются препаратами первого ряда и предназначены для пациентов с хронической болью в анамнезе [28].

1.8 Изменение системы гемостаза в третьем триместре беременности. Лабораторные методы оценки и их клиническая значимость

Изменение гормонального статуса во время беременности приводит к усиленному синтезу факторов свертывания (I, II, VII, VIII и X). В то же время снижается фибринолитическая активность, концентрации эндогенных антикоагулянтов, протеина S и антитромбина. Концентрация фибриногена к концу третьего триместра беременности достигает значений 3,5-5,7 г\л [88]. Увеличение уровня фибриногена и снижение антитромбиновой активности в конце беременности для обеспечения адекватной коагуляции после родов следует учитывать при введении факторов свертывания, в частности, концентрата протромбинового комплекса (КПК), у рожениц с повышенным риском ВТЭО [79]. Послеродовая нормализация прокоагуляционного статуса продолжается до 12 недель. В этот период риск развития ВТЭО значительно повышается [88]. По данным ТЭГ у здоровых беременных имеется уменьшение времени свертывания крови с повышенной прочностью фибринового сгустка и уменьшением активности фибринолиза [79]. Основной вклад в изменения гемостаза и фибринолиза в раннем послеродовом периоде вносит снижение фибринолитического потенциала в результате эндотелиальной секреции ингибитора активатора плазминогена-1 и 2 [182].

Оценка времени образования кровяного сгустка по Ли-Уайт представляет собой простой и недорогой тест, доступный во всех медицинских

учреждениях. На сегодняшний день диагностическая ценность методики является высокой, но корреляция с рядом лабораторных показателей является спорной. В исследованиях было показано, что точность теста при гипофибриногемии составляет 72,6%. У пациентов с удлинением времени образования сгустка вероятность развития гипофибриногемии была в 2,4 раза выше [42].

Современные методы лабораторной оценки коагуляции имеют различные ограничения: длительное время исследования, отсутствие информации о специфических отклонениях каскада коагуляции, отсутствие данных *in vivo* [155]. При массивной кровопотере в акушерстве многие показатели коагулограммы являются малоинформативными. В ряде исследований при массивной кровопотере ПТВ и АЧТВ обычно оставались в пределах нормы, пока объём кровопотери не достигал 4000–5000 мл [44]. В исследовании, охватившем десятилетний период, было установлено, что нарушение гемостаза встречается редко при ПРК не более 25% ОЦК. Исследования кровотечений различного генеза показали, что фибриноген является первым фактором свертывания крови, который снижается до критических уровней [143]. Лабораторные показатели фибриногена являются прогностическим биомаркером для прогрессирования ПРК от умеренного до массивного, необходимости переливания крови и инвазивных процедур для контроля за кровотечением. Концентрация фибриногена в плазме менее 2 г/л имеет специфичность 99,3% для прогнозирования тяжелого ПРК [35]. Коррекция уровня фибриногена не требуется, если его уровень не падает ниже 2 г/л [33]. Сочетание уровня фибриногена менее 2 г/л с тромбоцитопенией менее $100 \cdot 10^9$ /л является неблагоприятным прогностическим фактором [101]. При массивной кровопотере наиболее сильные корреляции отмечаются между уровнем фибриногена и максимальной амплитудой по данным ТЭГ [79].

В обзоре Cochrane было показано, что использование вязкоупругих тестов коагуляции в лечении пациентов с кровотечением снижает частоту переливания компонентов крови и смертность [188]. Другой обзор показал, что практика трансфузионной терапии под руководством ТЭГ или ROTEM, снижает общую смертность (7,4 против 3,9%), использование объемов СЗП и тромбоцитов для

осуществления гемостаза и уменьшает количество пациентов с диализ-зависимой почечной недостаточностью в исходе. При этом появляется возможность проводить дифференцированную терапию [189]. Крупное проспективное наблюдательное исследование показало, что ТЭГ может предсказать прогрессирующее акушерское кровотечение более 2500 мл [32]. В анализе, включавшем 94 пациентки с ПРК, было показано, что гемостаз нарушается как по данным коагулограммы и ТЭГ, так и клинически только в ситуациях, когда кровопотеря превышает 2000мл. В такой ситуации ТЭГ демонстрирует ускорение начала свертывания крови, меньшую прочность фибринового сгустка и ускоренный фибринолиз [79]. В настоящее время нет достаточной доказательной базы для обоснования научно обоснованных рекомендаций по использованию вязкоупругого тестирования при лечении акушерских кровотечений. Применение ТЭГ может быть полезным для управления трансфузионной терапией в ситуациях, когда используются протоколы массивной трансфузии [127].

Глобальный тест «Тромбодинамика» - это относительно новый глобальный анализ гемостаза. Первые публикации по этой технологии относятся к началу 2000-х годов [125]. Он основан на регистрации пространственного роста фибринового сгустка после активации свертывания в тонком слое плазмы и контакта с поверхностью, несущей иммобилизованный тканевый фактор. Процесс образования фибринового сгустка регистрируется в режиме интервальной видеомикроскопии. Полученная серия фотографий показывает, как изменяется размер фибринового сгустка с течением времени и отображается в виде графика зависимости его роста от времени. Ранее проведенные исследования, в которых сравнивались глобальный тест «Тромбодинамика» и другие лабораторные методы оценки коагуляции, показали, что она является стабильным, воспроизводимым и чувствительным тестом с узким распределением параметров [160]. Основной нишей методики считается контроль за гемостазом в ситуациях, когда происходит использование гепаринов в лечебных целях. Необходимы дальнейшие клинические исследования для определения того, может ли тест «Тромбодинамика» выявлять случаи неэффективной терапии, приводящей к

тромбозу или кровотечению [160]. В настоящее время определяются референсные значения для данного метода в популяции беременных [16].

1.9 Эффективность и безопасность современных гемостатиков в лечении массивной кровопотери при операции кесарево сечение

Одной из целей современной стратегии сохранения крови является воздействие на фибринолитическую систему. Было показано, что профилактическое ингибирование фибринолиза уменьшает степень кровотечения в различных клинических ситуациях, связанных с активацией и нарушением регуляции фибринолитического пути, включая кардиохирургию, травматологию, гепатобилиарную хирургию, нейрохирургию и акушерство. Основные препараты, используемые с этой целью: аprotинин, ТК, АМБК и ϵ -аминокапроновую кислоту [123]. Аprotинин был частично удален с мирового рынка в октябре 2007 года после публикаций результатов исследования BART [55]. В настоящее время в акушерстве препарат не применяется.

ТК и ϵ -аминокапроновая кислота являются наиболее широко используемыми антифибринолитическими препаратами. Оба лекарства обратимо блокируют связывание лизина и плазминогена, предотвращая его активацию в плазмин и останавливая лизис полимеризованного фибрина [123]. Ввиду того, что ϵ -аминокапроновая кислота противопоказана при беременности, сравнительных исследований с достаточной методологической ценностью в акушерстве относительно эффективности этого препарата не проводилось.

Коагулопатия является маркером тяжести кровопотери и повреждения тканей при массивных кровотечениях в результате травмы [105]. При наличии шока и поражения тканей гиперфибринолиз становится преобладающим патофизиологическим звеном коагулопатии [74, 105]. При массивном ПРК

основным описанным компонентом индуцированной коагулопатии является гипофибриногенемия [35]. В настоящее время ТК является единственным ингибитором фибринолиза, рекомендуемым ВОЗ и включенным в состав международных руководств, в качестве препарата первой линии при ПРК [100, 184, 185]. Рекомендуемая дозировка составляет 1000 мг, повторное использование возможно через 30 минут [185]. Максимально описанные дозировки ТК в 50-100 мг\кг могут обеспечить более высокую терапевтическую концентрацию без увеличения числа осложнений [49]. Американский колледж акушеров-гинекологов рекомендует использовать препарат в качестве агента второго ряда в дозировке до 40 мг\кг при ПРК, не реагирующего на препараты первого ряда, такие как утеротоники [156]. Королевское общество акушеров-гинекологов (RCOG) рекомендует введение повторное введение 1000 мг ТК при ПРК, ссылаясь на отсутствие достаточной доказательной базы абсолютной безопасности больших доз [101].

ТК является наиболее изученным ингибитором фибринолиза в области профилактики и лечения ПРК. Наиболее крупным исследованием является WOMAN, проводившееся в период с марта 2010 года по апрель 2016 года, где было зарегистрировано 20 060 пациенток с клиническим диагнозом ПРК после естественных родов или операции КС. Анализ показал, что смертность от кровотечений была значительно ниже у пациенток, получавших ТК (1,5 против 1,9%), особенно у пациенток, получавших лечение в течение трех часов после родов (1,2 против 1,7%). Остальные причины смертности в группах существенно не различались. Общий уровень летальности от всех причин или гистерэктомии при использовании ТК существенно не менялся (5,3% против 5,5%). Частота нежелательных эффектов, включая ВТЭО, существенно не отличалась между группами [190]. В другом крупном рандомизированном двойном-слепом контролируемом исследовании было показано, что ТК в дополнение к окситоцину значительно снижает кровопотерю после вагинальных родов и не увеличивает частоту тромбоэмболических осложнений [149]. Следует отметить, что ТК имеет период полувыведения 2 часа, что позволяет вводить вторую дозу через 30 минут и

делать введение кратным 4 часам. При этом препарат противопоказан при нарушении функции почек [101, 127]. Обзор Cochrane относительно использования ТК для профилактики ПРК у беременных из группы низкого риска показал, что кровопотеря более 500 мл отмечалась реже у пациенток, получавших препарат в дозировке 500 мг или 1000 мг внутривенно в дополнение к обычной терапии после самостоятельных родов или операции КС. ТК была эффективна для уменьшения частоты кровопотери более 1000 мл при операции КС (4 исследования на 1534 пациентки) [119]. Профилактическое использование ТК с ранним повторным введением рекомендовано у пациенток с высоким риском кровотечения при оперативном родоразрешении, в частности с АИП [94, 101, 110]. Крупное исследование CRASH-2, включившее 20211 взрослых пациентов, в частности 7532 родильницы, показало, что ТК значительно снижала смертность от всех причин. При этом отсутствовали отрицательные эффекты, в том числе ВТЭО [139].

Данные о крупных исследованиях относительно применения АМБК при операции КС в литературе ограничены. В плацебо-контролируемом исследовании, включившем 400 первородящих, было проведено сравнение профилактического использования ТК (500 мг и 1000 мг) и АМБК (500мг). Было показано, что использование АМБК не влияет на объём кровопотери через 2 и 4 часа после родов по сравнению с группой контроля. При этом ТК являлась эффективной и безопасной для снижения ПРК [191]. В другом исследовании, в которое вошло 36 пациенток, с ПРК после самостоятельных родов был проведен сравнительный анализ эффективности ТК (500 - 1500 мг) и АМБК (100 - 300 мг). Была показана сравнимая клиническая эффективность данных гемостатических препаратов в составе комплексных мероприятий по обеспечению гемостаза [3]. Рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнивались ТК, аprotинин и АМБК не проводились [151].

Риск развития массивной кровопотери увеличивается в 2,63 раза при снижении концентрации фибриногена на каждый грамм в литре менее 2г\л [35, 102]. При прогрессирующем ПРК, требующем массивного переливания

продуктов крови рекомендуется уровень выше 2 г\л [127, 142]. Классически гипофибриногенемия корригируется путем переливания криопреципитата. Недостатками криопреципитата являются необходимость согревания перед использованием и риск вирусной контаминации [127]. Концентрат фибриногена имеет благоприятный профиль безопасности и возможность немедленного использования. Исследования препарата при акушерских кровотечениях находятся в активной стадии [10]. В проспективном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что ранняя упреждающая замена фибриногена не является обоснованной. Назначение препаратов, содержащих фибриноген, требует лабораторного обоснования [188].

СЗП содержит около 2 г фибриногена в литре, тогда как средний уровень фибриногена у пациенток с ПРК объёмом 1000–2000 мл составляет около 4 г\л. Таким образом плазмотрансфузия при активном ПРК может снижать концентрацию фибриногена путем разбавления [34]. Неконтролируемые инфузии СЗП с фиксированным соотношением объёмов препаратов крови (1:1:1) подвергают многих пациенток ассоциированным рискам без какой-либо перспективы улучшения гемостаза [33]. Недавний обзор показал, что СЗП не является оптимальным способом замены фибриногена во время ПРК [101]. Использование нового алгоритма, где по показаниям применяется концентрат фибриногена, позволяет снизить на треть объём кровопотери и в два раза снизить использование СЗП [150]. Переливание больших объёмов СЗП может приводить к острому повреждению легких, связанному с переливанием препаратов крови (TRALI), увеличению риска ВТЭО, инфицирования, повреждения фильтрующего аппарата почек. Было показано, что доза СЗП 12,2 мл\кг увеличивает концентрацию фибриногена в плазме всего на 0,4 г\л, тогда как повышение фибриногена в плазме на 1 г\л требует дозы 33,5 мл\кг [102]. В Российской Федерации согласно приказу СЗП обязательно должна использоваться при острой массивной кровопотере (более 30% ОЦК) [8].

КПК представляет собой производные человеческих витамин К-зависимых факторам свертывания (II, VII, IX, X). Быстрое восполнение факторов свертывания крови при массивном кровотечении, в частности при ПРК, не является прямым показанием для препарата [127]. В ряде исследований использование препарата как отдельно, так и в сочетании с СЗП, сокращало время для достижения эффективного и безопасного гемостаза без явного повышения риска тромбоэмболических осложнений. Использование КПК может быть оправдано в ситуациях, когда введение СЗП невозможно начать незамедлительно [132, 193]. Некоторые эксперты предполагают, что при использовании КПК для терапии кровотечения следует использовать низкие дозы (10–15 МЕ\кг), чтобы минимизировать риск тромбоэмболических осложнений [59]. В настоящее время рутинное использование КПК для лечения ПРК не рекомендуется [127, 156].

Активированный рекомбинантный фактор VII (rFVIIa) в настоящее время одобрен для лечения эпизодов кровотечения у пациентов с врожденным дефицитом фактора VII. Имеется ряд сообщений о сериях случаев использования этого средства в составе лечения ПРК [107]. Несмотря на то, что использование препарата может снизить количество переливаемых препаратов крови, снижение частоты неблагоприятных исходов не доказано. Существует риск тромбозов с вероятностью от 2 до 9%, главным образом артериальных, связанных с использованием rFVIIa. Это делает его нежелательным средством для лечения ПРК [127, 156]. Некоторые авторы рекомендуют использовать rFVIIa в низких дозах (менее 25 мкг\кг) для снижения риска тромботических осложнений [60]. В исследовании rFVIIa при сверхмассивном ПРК у 69 пациенток, где средняя кровопотеря составила 8639 мл, было показано, что выживаемость в большей степени зависит от общего состояния до родоразрешения и от объёма кровопотери. При этом у четырех пациенток были тромбоэмболические осложнения после лечения rFVIIa: тромбоз глубоких вен, тромбоз глубоких вен плюс легочная эмболия, острый инфаркт миокарда [107]. В настоящее время многие клиники в США исключили rFVIIa из своих протоколов терапии

массивного кровотечения и заменили его гемостатиками с лучшим профилем безопасности, такими как ТК. Использование rFVIIa не рекомендуется в качестве препарата первой линии и считается резервной тактикой для исключительных обстоятельств, когда стандартная терапия оказалась неэффективной [101, 127, 156].

Отдельно следует отметить, что такие препараты как десмопрессина ацетат и антитромбин-III не входят в состав рекомендаций по лечению ПРК [33].

Ряд исследований показывает, что уровень тромбоцитов остается в пределах референсных значений при подавляющем большинстве ПРК менее 5000 мл [32]. В настоящее время высококачественных данных для количественной оценки риска кровотечения у больных с тромбоцитопенией без прочих отягощающих факторов во время операций не существует. Данные американской ассоциации банков крови говорят, что пороговое значение тромбоцитов составляет $10 \cdot 10^9$ /л. Более высокий уровень тромбоцитов не влияет на частоту спонтанного кровотечения [80].

Таким образом, представленный обзор литературных данных показал необходимость проведения исследования по оптимизации анестезиологического и трансфузиологического обеспечения у беременных высокого риска развития массивного с позиций контроля системы гемостаза, выбора ингибиторов фибринолиза, современных гемостатических препаратов и принципов кровесбережения, которые на современном этапе представляют концепцию менеджмента крови пациента.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Проведение диссертационного исследования было одобрено этического биологическим комитетом при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, г. Москва. Работа проводилась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ с 2017 по 2020 год.

В исследование были включены пациентки, относящихся к группе высокого риска по развитию акушерских кровотечений во время операции КС. Исследование носило характер проспективного, рандомизированного, неконтролируемого.

Критериями включения стали:

- наличие состояний, представляющих риск по развитию кровотечения при оперативном родоразрешении:
- множественная миома матки;
- аномалии плацентации (врастание плаценты, предлежание плаценты);
- аномалия развития матки;
- согласие на участии в исследовании;
- возраст от 18 до 48 лет;
- гестационный срок от 32 до 40 недель.

Критериями невключения для участников исследования являлись:

- гломерулярные заболевания почек;
- злокачественные онкологические заболевания;
- непереносимость ингибиторов фибринолиза;
- наличие заболеваний свертывающей системы крови в анамнезе;
- несоответствие критериям включения.

Критериями исключения послужили:

- отказ пациенток от участия на любом этапе исследования;
- дефекты преаналитического этапа лабораторного контроля гемостаза.

Изначально в исследование были включены 89 женщин. В процессе исследования по различным причинам были исключены 9 пациенток. В исследование вошли 80 беременных. Все беременные были разделены на 4 группы исследования, в зависимости от используемых препаратов ингибиторов фибринолиза – ТК или АМБК.

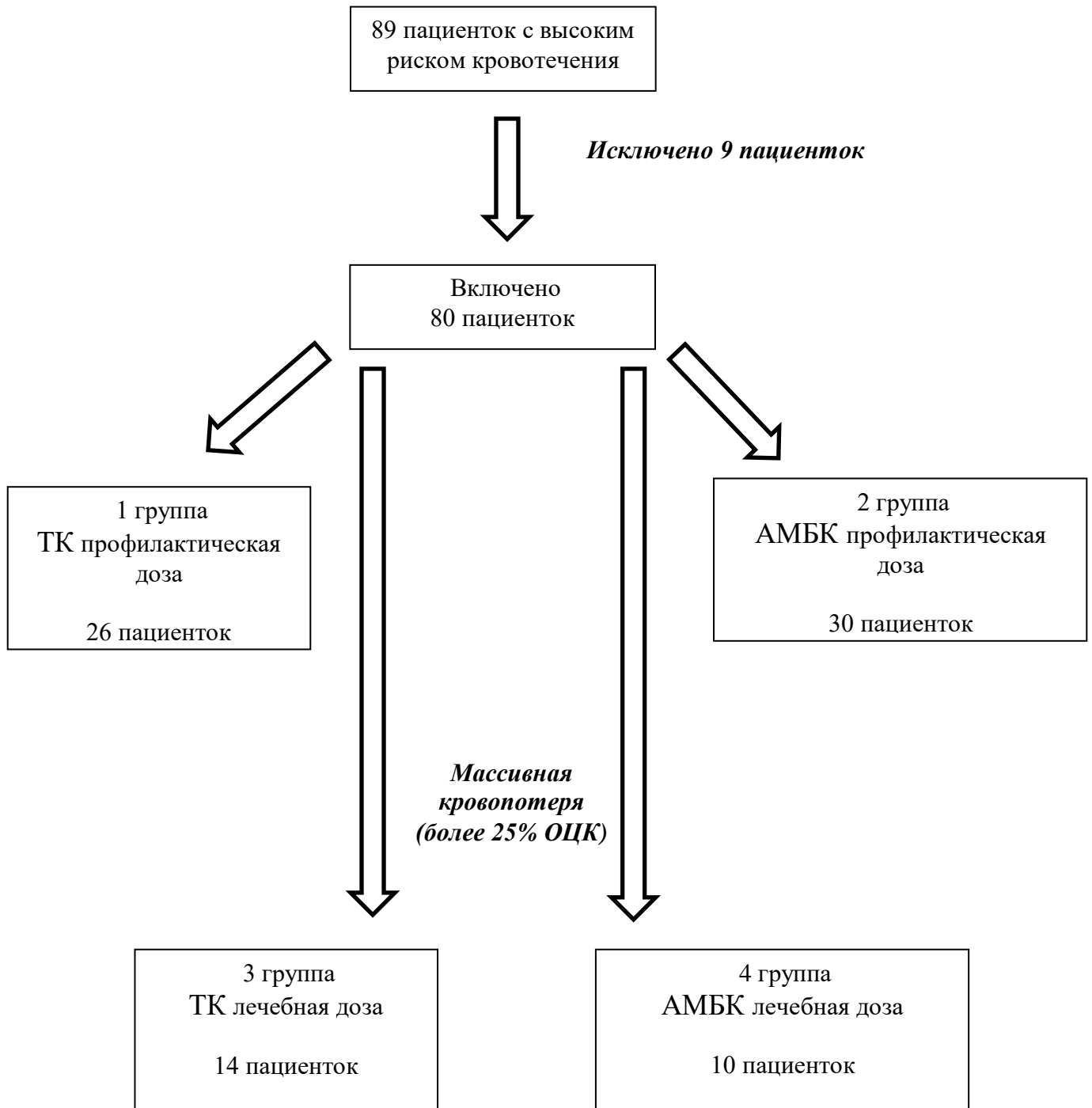
- 1 группу составили 26 женщин, у которых с профилактической целью применялась ТК.
- 2 группу составили 30 женщин, у которых с профилактической целью применялась АМБК.
- 3 группу составили 14 женщин, у которых во время оперативного родоразрешения произошла массивная кровопотеря и в составе комплексной терапии использовалась ТК.
- 4 группу составили 10 женщин, у которых во время оперативного родоразрешения произошла массивная кровопотеря и в составе комплексной терапии применялась АМБК.

Массивной кровопотерей считалась интраоперационная кровопотеря более 25% ОЦК в соответствии с клиническими рекомендациями «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях», приказами Минздрава РФ от 25 ноября 2002 г. N 363 «Об

утверждении инструкции по применению компонентов крови» и от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». Алгоритм распределения пациенток по группам представлен на блок-схеме 1.

Блок-схема 1.

Алгоритм распределения пациенток в ходе исследования.



2.2 Клиническая характеристика пациенток

Все 80 беременных, которые включены в исследование, относились к группе высокого риска развития массивного кровотечения, срок гестации составлял от 32 до 40 недель. Возраст беременных колебался от 23 до 47 лет, средний возраст составил $34,7 \pm 11,8$ лет. Самую многочисленную группу составили женщины в возрасте от 30 до 35 лет, доля которых во всех группах составила 35%. Распределение пациенток по возрасту представлено в таблице 1.

У всех беременных были проанализированы: соматический, акушерско-гинекологический анамнезы, течение беременности.

Аллергоанамнез был отягощен у 9 пациенток: 3 (11,5%), 3 (10%), 2 (14,2%), 1 (10%) в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно.

Гемотрансфузии и плазмотрансфузии в прошлом выполнялись восьми пациенткам: 2 (7,6%), 3 (10%), 2 (14,2%), 1 (10%) в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно.

Наличие сопутствующей соматической патологии отмечалось у 74 пациенток (92,5%). Количество нозологических форм у каждой беременной составило от 1 до 5. Анализ экстрагенитальной патологии показал, что наиболее часто встречались болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ: 34,5% случаев, у 63,1% случаев, 57% случаев и 50% случаев в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно. Болезни системы кровообращения выявлены в 1 группе у 30,6% случаев, во 2 группе – у 19,9%, в 3 группе – у 28,4%, в 4 группе – у 40%. Предоперационная анемия была выявлена в 23% случаев, 20% случаев, 7,1% случаев, 30% случаев в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно. Заболевания органов пищеварения в 1 группе были выявлены в 26,8%, 13,3%, 14,2%, и 20% случаев в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно. Болезни органов дыхания имели место в 19,2%, 9,9%, 21,3%, 20% случаев в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно. Заболевания мочеполовой системы выявлены случаев в 19,2%, 9,9%, 7,1% случаев в 1, 2 и 3 группах соответственно. Болезни костно-мышечной

системы и соединительной ткани имелись только у пациенток из 1 и 2 групп: в 11,5 и 3,3 % случаев соответственно. Заболевания нервной системы отмечены у 2 пациенток из 1 группы (7,6%). Полная характеристика нозологических форм по группам заболеваний представлена в таблице 2.

Количество беременностей, включая настоящую, составляло от 1 до 8. Среднее число беременностей, включая настоящую, составило: $2,8 \pm 1,74$, $2,5 \pm 1,22$, $3,1 \pm 1,23$, $3,7 \pm 1,06$ в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно. Следует отметить, что в 3 и 4 группах минимальное количество беременностей составляло 2. Среднее количество оперативных родоразрешений в анамнезе составило: $1,9 \pm 0,94$, $2 \pm 0,9$, $2,5 \pm 0,76$, $2,9 \pm 0,81$ в 1, 2, 3 и 4 группах соответственно. В 3 и 4 группах все пациентки имели хотя бы одно КС в анамнезе. Количество аборт в анамнезе составляло от 0 до 3. Их количество было сопоставимо в 1 и 2 группах и в 3 и 4 группах. Акушерско-гинекологический анамнез отражен в таблице 3.

В исследование вошли женщины, у которых причиной высокого риска кровотечения являлись патологии матки и плаценты анатомического характера. Пороки развития матки и множественная миома матки ни в одном клиническом случае не послужили причиной массивного кровотечения. Пороки развития матки имелись в 1 группе в 7,7% случаев, во 2 группе – в 13,4%. Множественная миома матки имела в 30,7% случаев в 1 группе и в 30% случаев во 2 группе.

Предлежание плаценты послужило причиной массивного кровотечения в одном случае у пациентки 3 группы (6,2%). В 1 группе предлежание плаценты имело место в 23,1% случаев, во 2 группе – в 16,6%. Диагноз предлежания плаценты и АИП имелся в 1 группе в 38,4% случаев, во 2 группе – в 40%, в 3 группе - в 92,8%, в 4 группе - во всех. Распределение пациенток в зависимости от патологии по группам в исследовании представлено в таблице 4.

Подводя итог по клинической характеристике обследованных женщин, можно сделать вывод о том, что все группы исходно сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным, сопутствующим экстрагенитальным заболеваниям.

Среднее число беременностей, включая настоящую, было сопоставимо в 1 и 2 группах. В 3 и 4 группах этот показатель был также сопоставим и был больше,

чем в 1 и 2 группах на 10-48%. Это подтверждает значимость паритета, как фактора риска массивной кровопотери. Среднее количество оперативных родоразрешений в анамнезе было составило в 1 и 2 группах и в 3 и 4 группах соответственно. При этом в группах с массивной кровопотерей этот показатель был выше на 31-52%. Следует отметить, что в группах с массивной кровопотерей в 95,8% причиной кровотечения являлась АИП. В 1 и 2 группах причины риска кровотечения были распределены равнозначно.

Таблица 1. Распределение пациенток всех групп исследования по возрасту

Возраст (в годах)	Группа 1 (n=26)		Группа 2 (n=30)		Группа 3 (n=14)		Группа 4 (n=10)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
20-25	-	-	-	-	1	7,12	1	10
26-30	3	11,5	9	30	1	7,2	1	10
31-35	7	26,9	10	33,3	5	35,7	2	20
36-40	10	38,5	6	20	5	35,7	6	60
Старше 40	6	23,1	5	16,7	2	14,2	-	-

Таблица 2. Частота экстрагенитальной патологии по нозологическим формам у беременных групп исследования

Нозологические формы	Группа 1 (n=26)		Группа 2 (n=30)		Группа 3 (n=14)		Группа 4 (n=10)	
	абс	%	абс	%	Абс	%	абс	%
1. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ:								
- ожирение	4	15,4	2	6,6	3	21,4	1	10
- гипотиреоз	3	11,5	5	16,6	1	7,1	2	20
- аутоиммунный тиреоидит	1	3,8	1	3,3	-	-	-	-
-диффузный зоб			2	6,6	-	-	1	20
- гестационный сахарный диабет	1	3,8	9	30	4	28,5	-	-
2. Болезни системы кровообращения:								
-гипертоническая болезнь	2	7,6	1	3,3	2	14,2	1	10
-варикозная болезнь вен нижних конечностей	6	23	5	16,6	2	14,2	3	30

3. Болезни крови, кроветворных органов:								
-анемия	6	23	6	20	1	7,1	3	30
2. Болезни глаза:								
-миопия	6	23	2	6,6	5	35	2	20
5. Болезни органов пищеварения:								
- гастрит	3	11,5	3	3,3	1	7,1	1	10
- язвенная болезнь	2	7,7	-	-	-	-	-	-
- панкреатит	1	3,8	-	-	-	-	-	-
- желчекаменная болезнь			2	10	1	7,1	1	10
- вирусный гепатит	1	3,8	-	-	-	-	-	-
6.Болезни органов дыхания								
-тонзиллит	4	15,4	2	6,6	2	14,2	-	-
-бронхит	-	-	1	3,3	-	-	1	10
-ХОБЛ	-	-	-	-	-	-	1	10
-бронхиальная астма	1	3,8	-	-	1	7,1	-	-
7.Болезни мочеполовой системы								
	3	11,5	1	3,3	1	7,1	-	-

-пиелонефрит -цистит	2	7,7	2	6,6	-	-	-	-
8. Болезни костно- мышечной системы и соединительной ткани								
-дорсопатия	3	11,5	1	3,3	-	-	-	-
9.Болезни нервной системы								
- мигрень	1	3,8	-	-	-	-	-	-
-рассеянный склероз	1	3,8	-	-	-	-	-	-

Таблица 3. Данные акушерско-гинекологического анамнеза

Количество беременностей	Группа 1 (n=26)		Группа 2 (n=30)		Группа 3 (n=14)		Группа 4 (n=10)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	8	30,7	7	23,3	-	-	-	-
2	2	7,6	9	30	5	35,7	1	10
3	11	42,3	7	23,3	5	35,7	3	30
4	1	3,8	5	16,6	2	14,3	5	50
5	2	7,7	2	6,6	1	7,1	-	-
Более 5	2	7,7	-	-	1	7,1	1	10
Количество медицинских абортов	Группа 1 (n=26)		Группа 2 (n=30)		Группа 3 (n=14)		Группа 4 (n=10)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
0	17	65,5	21	70	9	64,3	6	60
1	5	19,2	5	16,6	4	28,6	3	30
2	3	11,5	3	20	1	7,1	1	10
3	1	3,8	1	3,4	-	-	-	-
Количество оперативных родоразрешений	Группа 1 (n=26)		Группа 2 (n=30)		Группа 3 (n=14)		Группа 4 (n=10)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
0	12	46,1	10	33,3	0	0	0	0
1	6	23,1	12	40	9	64,2	3	30
2	7	26,7	5	16,6	3	21,4	4	40
3	1	3,8	3	10	2	14,3	3	30

Таблица 4. Распределение факторов риска кровотечения

Причина	Группа 1 (n=26)		Группа 2 (n=30)		Группа 3 (n=14)		Группа 4 (n=10)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Предлежание плаценты	6	23,1	5	16,6	1	6,2	-	-
Предлежание плаценты и аномальная инвазия плаценты	10	38,4	12	40	13	92,8	10	100
Множественная миома матки	8	30,7	9	30	-	-	-	-
Пороки развития матки	2	7,7	4	13,4	-	-	-	-

2.3 Методика анестезии при оперативном родоразрешении

Метод проведения анестезии был максимально унифицирован для всех пациенток. При проведении предоперационной подготовки беременным с подозрением на наличие АИП выполнялась катетеризация центральной вены с ультразвуковой навигацией для создания адекватного венозного доступа, проведения ИТТ и лабораторного контроля. В качестве доступа использовались правая внутренняя яремная вена (93,3%) или правая подключичная вена (6,7%). В асептических условиях, под местной анестезией раствором лидокаина 1%, выполнялась катетеризация сосуда по методике Сельдингера. Для постановки использовались двухпросветные или трехпросветные катетеры Arrow-Howes или Braun. Глубина установки катетера составляла 10-13см. После проведения пробной аспирации, катетер фиксировался к коже двумя шелковыми лигатурами, накладывалась асептическая наклейка.

После укладки на операционном столе выполнялась профилактика аорто-кавальной компрессии и стандартный мониторинг. У 65 пациенток (81,2%) дополнительно проводился неинвазивный мониторинг уровня гемоглобина с использованием аппарата Massimo Rainbow. Оценка параметров центральной гемодинамики с помощью монитора USCOM во время операции и в раннем послеоперационном периоде была выполнена у 15 женщин (18,7%). В качестве премедикации использовались антиэмитики и ингибиторы фибринолиза. Всем пациенткам вводился дексаметазон 4-8 мг. При оценке по шкале Апфеля 3 или 4 балла дополнительно вводился ондансетрон 4 мг. Шкала Апфеля представлена в таблице 5. В зависимости от разделения в группы исследования, пациенткам с профилактической целью вводилась либо ТК в дозировке 15 мг\кг (26 женщин), либо АМБК в дозировке 50 мг (0,5-0,9 мг\кг) – 30 женщинам. Регионарная анестезия выполнялась у всех беременных. КСЭА была выполнена в 81,2% случаев (65 пациенток). У пациенток с АИП данная методика использовалась во всех случаях. Для КСЭА применялась методика «игла через иглу». В

асептических условиях в положении на боку последовательно выполнялась идентификация эпидурального пространства, пункция субарахноидального пространства и катетеризация эпидурального пространства наборами фирм Bbraun или Portex. Для анестезии использовались межкостистые промежутки L1-L2, L2-L3 и L3-L4. После введения основной дозы местного анестетика в субарахноидальное пространство и катетеризации эпидурального проводились гравитационная и аспирационные пробы с эпидуральным катетером. Интратекально вводился гипербарический раствор бупивакаина в дозировке от 10 до 14 мг, в зависимости от роста. После наложения асептической повязки катетер фиксировался паравертебрально к коже и выводился в подключичную область. Частота применения спинальной анестезии составила 18,8%. В асептических условиях в положении на боку выполнялась пункция субарахноидального пространства спинальными иглами карандашной заточки 25G или 27G фирмы Bbraun. При необходимости использования эпидурального компонента для увеличения продолжительности анестезии вводился ропивакаин в дозировке от 90 до 150 мг. Для спинальной анестезии использовался гипербарический раствор бупивакаина в дозировке от 10 до 14 мг, в зависимости от роста. Начало операции выполнялось после оценки уровня сенсорной блокады.

В качестве основы инфузионной терапии использовались сбалансированные кристаллоидные растворы. Коллоидные растворы применялись при наличии показаний. Аппаратная реинфузия эритроцитов была использована в 70% случаев – у 56 пациенток. При кровопотере более 25% ОЦК вводились ингибиторы фибринолиза в лечебной дозе: ТК 25 мг\кг или АМБК 50-100 мг (0,5-1,2 мг\кг). Плазмотрансфузия проводилась в объёме 10-15 мл\кг при кровопотере более 25% ОЦК. В ситуациях, когда выполнение плазмотрансфузии требовало более 20 минут, с целью фармакологического гемостаза применялся КПК в дозировке 7-10 МЕ\кг. Гемотрансфузии выполнялись в раннем послеоперационном периоде при снижении уровня гемоглобина менее 70 г\л, гематокрита ниже 25% и при возникновении циркуляторных нарушений. Для поддержания стабильного уровня АД интраоперационно в 26 (32,5%) случаях применялся фенилэфрин, в 32 (40%)

случаях применялась инфузия норэпинефрина. Гемодинамическим ориентиром при этом считалось среднее АД выше 60 мм рт.ст. Кислородотерапия через назальные канюли была использована у 25 женщин (31,2%) при снижении сатурации ниже 97%. Медицинская седация применялась во время 17,5% родоразрешений – в 14 случаях. Для седации использовалась комбинация мидазолама и кетамина. Обоснованием её применения являлись: длительная продолжительность оперативного вмешательства, субъективный дискомфорт пациентки. Переход на общую анестезию был осуществлен у 3 пациенток (3,7%).

Таблица 5. Шкала Апфеля

Факторы риска	Баллы
Женский пол	1
Отсутствие курения	1
ПОТР в анамнезе	1
Использование опиоидов	1
Итого:	0-4

2.4 Контролируемые показатели состояния пациенток и новорожденных

Интраоперационная оценка включала:

- оценку гемодинамических параметров: ЭКГ, SpO₂, АД;
- потребность в переливании препаратов крови (эритроцитарная масса и СЗП);
- потребность во введении гемостатических препаратов;
- оценку объёма ИТТ в операционной;

- оценку объема кровопотери (гравиметрический метод и результаты реинфузии аутоэритроцитов);

- темп диуреза.

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар была проведена на 1 и 5 минуте после извлечения. Шкала Апгар приводится в таблице 6. Также оценивалось время пребывания в стационаре до выписки. Подробные данные, касающиеся срока беременности на момент родоразрешения и времени пребывания новорожденных в стационаре, представлены в таблице 7.

При проведении анализа раннего послеоперационного периода учитывалось наличие осложнений, объём и состав инфузионной терапии, потребность в гемостатических препаратах, использование фармакологической профилактики тромбоэмболических осложнений. Выполнялась оценка времени активизации, времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре.

Для оценки функции почек проводилась оценка темпа диуреза интраоперационно, через 1 час, 6 часов и 24 часа после операции. У 61 пациентки выполнен расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ с коррекцией на площадь поверхности тела у женщин европеоидной расы:

$$\text{СКФ} = 144 \times [S_{\text{kreat}} \setminus 0,7]^a \times 0,993^{\text{возраст}}$$

$$a = -0,329 \text{ для } S_{\text{kreat}} \leq 0,7 \text{ мг\дл или } a = -1,209 \text{ для } S_{\text{kreat}} > 0,7 \text{ мг\дл}$$

Оценка выполнялась до операции, через 6 часов и сутки после операции. СКФ была рассчитана у 18 пациенток из 1 группы, у 20 из 2 группы, у 13 из 3 группы и у 10 из 4 группы.

21 женщине выполнена ультразвуковая оценка почечного кровотока до родоразрешения и в течение первых суток после него. Регистрация параметров выполнялась в стволе почечных артерий в месте вхождения в ворота почки. Для оценки использовались ИР, ПИ, пиковая систолическая скорость кровотока. Данные параметры являются ключевыми для заключения о состоянии почечного кровотока. Пиковая систолическая скорость представляет собой максимальную

скорость кровотока, полученную при анализе доплеровского спектра кривых скоростей кровотока. Для количественной оценки кривых скоростей кровотока доплеровского спектра использовались уголнезависимые показатели — индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ). ИР вычисляется по формуле: $ИР = (С-Д)/С$. ПИ определяется по формуле: $ПИ = (С-Д)/Ср$, где $Ср$ — средняя систолическая скорость, где $С$ — максимальная систолическая скорость кровотока; $Д$ — конечная диастолическая его скорость. ПИ и ИР рассчитывались автоматически с помощью программного обеспечения аппарата УЗИ. По данным литературы нормальными значениями для ствола почечной артерии (18-45лет) являются [4]: систолическая скорость - 76 ± 19 см\сек; ИР $0,6 \pm 0,1$; ПИ $1,16 \pm 0,3$.

В качестве лабораторного контроля выполнялись: общий анализ крови, биохимический анализ крови и уровень лактата венозной крови по данным газового анализа крови. Точками контроля являлись: исходные показатели до операции, через 30 минут после введения ингибитора фибринолиза, через 6 часов и через сутки после операции. Контроль уровня креатинина для расчета СКФ выполнялся до родоразрешения, через 6 часов и через сутки после родоразрешения. Забор венозной крови на газовый анализ (оценка уровня лактата) проводился за час до операции, во время операции, через 1 час и 6 часов после родоразрешения. Общий анализ мочи был исключен из исследования.

Таблица 6. Оценка состояния по шкале Апгар

	0 баллов	1 балл	2 балла
Состояние и окраска кожных покровов	Генерализованная бледность или цианоз	Розовая окраска тела и синюшная окраска конечностей	Розовая окраска всего тела и конечностей
ЧСС в минуту	Отсутствует	<100	>100
Дыхание	Отсутствует	Нерегулярное, крик слабый	Нормальное, крик громкий
Рефлексы	Не реагирует	Реакция слабо выражена	Реакция в виде движения, кашля, чихания, громкого крик
Мышечный тонус	Отсутствует, конечности свисают	Снижен, некоторое сгибание конечностей	Выражены активные движения
Итого:	0-10 баллов		

Таблица 7. Срок гестации и время пребывания новорожденных в стационаре

Срок гестации (недели)	Группа 1 (n=26)		Группа 2 (n=30)		Группа 3 (n=14)		Группа 4 (n=10)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
32-35	10	38,5	11	36,7	13	92,8	9	90
36-38	11	42,3	10	33,3	1	6,2	1	10
39-40	5	19,2	9	30	-	-	-	-
Время пребывания в стационаре (сутки)	Группа 1 (n=26)		Группа 2 (n=30)		Группа 3 (n=14)		Группа 4 (n=9)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1-5	15	57,7	15	50	1	7,1	-	-
6-10	4	15,4	7	23,3	1	7,1	1	11,1
11-15	2	7,7	2	6,7	6	42,9	2	22,2
Более 16	5	19,2	6	20	6	42,9	6	66,7

2.5 Методика исследования основных показателей гемостаза

Лабораторное исследование показателей гемостаза пациенток включало: коагулограмму, ТЭГ, глобальный тест «Тромбодинамика» и измерение времени свертывания крови (ВСК) по Ли-Уайту. Анализ показателей коагуляции проводился в 6 стандартных точках: за 1 час до операции, перед кожным разрезом, через 30 минут после введения ингибитора фибринолиза, через 1 час, 6 часов и сутки после оперативного родоразрешения. ВСК по Ли-Уайт не определялось перед кожным разрезом и через сутки после родоразрешения. По данным коагулограммы проводилась оценка уровня фибриногена, АЧТВ и ПТВ. Анализируемыми показателями ТЭГ являлись время $r+k$, максимальная амплитуда и индекс тромбодинамического потенциала. При анализе глобального теста «Тромбодинамика» использовались следующие показатели: скорость роста сгустка, задержка роста, начальная скорость роста сгустка, размер сгустка через 30 минут, его плотность, время появления спонтанных сгустков. Время свертывания крови оценивалось в первых пяти точках исследования. Основные временные точки лабораторного контроля представлены в таблице 8.

Для выполнения всех лабораторных исследований использовалась венозная кровь.

Исследование общего анализа крови выполнялось на анализаторах Sysmex XS 800i и Sysmex XT 4000i.

Биохимический анализ крови проводился на приборах XL-100 и XL-640 Erba Mannheim.

Исследование показателей гемостаза проводилось на коагулометре ACL TOP 700 Instrumentation Laboratory (USA), тромбоэластометре ROTEM delta и на регистраторе тромбодинамики Т-2 «Гемакор».

Для исследования уровня лактата использовался анализатор газов крови Radiometer ABL 800 FLEX.

С целью регистрации показателей центральной гемодинамики неинвазивным методом использовался ультразвуковой монитор для измерения параметров сердечного выброса USCOM.

Для исследования показателей кровотока в стволе почечных артерий применялся ультразвуковой аппарат Samsung Sonoace X8.

Таблица 8. Точки контроля лабораторных показателей у пациенток исследуемых групп

Метод исследования	Этапы исследования					
	1 час до операции	Перед кожным разрезом	Через 30 минут после введения препарата	1 час после операции	6 часов после операции	Сутки после операции
Общий анализ крови	+		+		+	+
Коагулограмма	+	+	+	+	+	+
Тромбоэластограмма	+	+	+	+	+	+
Тест “Тромбодинамика”	+	+	+	+	+	+
Время свертывания крови по Ли-Уайт	+		+	+	+	
Уровень креатинина в плазме	+				+	+
Газовый анализ венозной крови	+		+	+	+	

2.6 Методы статистического анализа

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась на персональном компьютере. Полученные в ходе исследования данные систематизировались и архивировались с использованием программного обеспечения Microsoft EXCEL 2016. 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 \pm 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 [5]. Для изучения связи между признаками применялся корреляционно-регрессионный анализ Пирсона с определением коэффициента детерминации (r). Для групп с малой выборкой, ввиду отсутствия нормального распределения, для анализа и описания числовых значений применялась медиана (Me), первый и третий квартили (Q_1/Q_3). При поиске статистически значимых различий на разных этапах использовался критерий Фридмана. При оценке достоверности различий применялся критерий Манна-Уитни (U-критерий). Отличия считались достоверными при вероятности более $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Влияние профилактического введения ингибиторов фибринолиза на клиническое течение интраоперационного и послеоперационного периодов

В данной главе представлен сравнительный анализ клинических и лабораторных характеристик периоперационного периода у пациенток, вошедших в 1 и 2 группы исследования. В составе премедикации все беременные получали ингибиторы фибринолиза из расчёта: ТК 15 мг\кг или АМБК 0,5-0,9 мг\кг (рекомендованная инструкцией доза 50 мг). В группе ТК КСЭА была выполнена у 18 пациенток (69,2%), спинальная-у 8 пациенток (30,8%). В группе АМБК КСЭА выполнена была выполнена у 23 пациенток (76,6%), спинальная - у 7 (23,4%). При наличии в диагнозе «врастание плаценты» КСЭА выполнена во всех случаях: 10 пациенток в первой группе и 12 пациенток во второй группе. Внутривенная седация после извлечения плода в 1 группе была выполнена у 3 пациенток (11,5%), во 2 группе – у 5 пациенток (16,6%). Средняя продолжительность операции в группе ТК составила $66,1 \pm 31,55$ минут, в группе АМБК – $59,6 \pm 26,31$ минут ($p > 0,05$). В случае с АИП средняя продолжительность операции составила $77,3 \pm 23,14$ минут в группе ТК и $85,4 \pm 22,56$ минут в группе АМБК ($p > 0,05$). Таким образом, выбор ингибитора фибринолиза не оказывал влияния на продолжительность оперативного родоразрешения.

3.1.1 Анализ гемодинамических показателей у пациенток 1 и 2 групп исследования

Для поддержания целевых показателей АД применение вазопрессоров требовалось у 12 (46,1%) пациенток в группе ТК и у 15 (50%) пациенток в группе АМБК. Инфузия норэпинефрина применялась в трети случаев: у 4 пациенток из группы ТК и у 5 пациенток из группы АМБК. Дозировка норэпинефрина составляла от 20 до 360 нг\кг\мин. Средние параметры гемодинамики (АД, пульс) в стандартных точках были схожими ($p > 0,05$). Целевой показатель среднего АД выше 60 мм рт.ст., достаточный для адекватной перфузии был достигнут. Статистически значимых изменений гемодинамических параметров в периоперационном периоде по сравнению с исходными значениями не выявлено. Применения вазопрессоров в раннем послеоперационном периоде не потребовалось ни у одной пациентки 1 и 2 групп исследования. Средние показатели гемодинамических параметров на всех этапах у пациенток 1 и 2 групп исследования представлены в таблице 9.

Таблица 9. Показатели гемодинамики у пациенток 1 и 2 группы исследования (M±δ)

1 группа (n=26) 2 группа (n=30)	Исходное значение		Перед разрезом		Через 30 минут после введения ИФ		1 час после операции		6 часов после операции		Сутки после операции	
	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр
Систолическое АД, мм рт.ст.	121,6± 13,42	123,4± 12,02	128,7± 12,78	112,2± 14,87	110± 12,86	112,6± 12,08	112,6± 8,86	113,6± 10,02	114,8± 9,61	117,8± 12,34	119,2± 11,71	115,2± 9,21
Диастолическое АД, мм рт.ст.	74,8± 8,43	79,1± 11,46	67,0± 11,56	68,1± 12,1	63,1± 13,83	67,4± 10,98	65,9± 10,73	68,2± 11,33	67,1± 9,96	72,9± 10,64	73,9± 9,84	70,7± 9,52
Среднее АД, мм рт.ст.	91,9± 9,96	96,4± 11,25	91,6± 11,42	85,3± 11,66	78,3± 12,68	85,4± 10,18	82,5± 9,08	83,9± 11,59	83,4± 7,02	88,7± 9,41	88,2± 8,55	85,6± 7,98
Пульс, ударов в минуту	84,3± 11,18	84,4± 11,42	86,5± 11,57	86,8± 14,82	82,2± 12,54	86,6± 10,31	77,4± 6,32	80,8± 8,95	78,8± 10,66	75,7± 8,39	75,6± 10,08	76,0± 7,9

* при p<0,05 по сравнению с исходным значением

Исследование показателей центральной гемодинамики путем неинвазивного мониторинга выполнено у 9 пациенток без массивной кровопотери. Полученные исходные показатели соответствовали нормам, рассчитанным для пациентов в возрасте от 16 до 60 лет. Средний показатель СИ в 1 группе составил $4,6 \pm 1,52$ л\мин\м², во 2 группе - $3,7 \pm 0,54$ л\мин\м² ($p=0,58$). Исходное среднее значение доставки кислорода не имело статистически значимых отличий: в 1 группе - $1128 \pm 416,1$ мл\мин, во 2 группе $1182 \pm 318,1$ мл\мин ($p=0,92$). Среднее исходное ОПСС также было сопоставимо: в 1 группе - $1353 \pm 121,7$ дин\с\см⁻⁵, во 2 группе - $1392 \pm 122,4$ дин\с\см⁻⁵ ($p=0,91$).

Было отмечено, что в обеих группах исследования происходило последовательное снижение СИ и показателей доставки кислорода в интраоперационном периоде ($p>0,05$). Снижение СИ происходило вследствие снижения ОПСС. Отмечено статистически значимое снижение ОПСС интраоперационно у пациенток обеих групп ($p<0,05$), что, очевидно, связано с симпатоллизисом на фоне регионарной анестезии и кровопотерей во время операции. УО в периоперационном периоде в группах ТК и АМБК имел стабильные показатели от $1,1 \pm 0,11$ до $1,5 \pm 0,24$ мл\кг у всех пациенток независимо от группы. Показатели СИ возвращались к значениям дооперационным значениям уже через час после родоразрешения. Минимальные показатели во время операции оставались в пределах нормативных значений. Достоверных различий показателей в группах не выявлено ($p=0,42-0,88$). Показатели центральной гемодинамики, зарегистрированные в 5 стандартных точках представлены в таблице 10.

Таблица 10. Показатели центральной гемодинамики у пациенток 1 и 2 групп исследования ($M \pm \delta$)

1 группа (n=5) 2 группа (n=4)	Норма (16-60 лет)	Исходное значение		Перед разрезом		Через 30 минут после введения ИФ		1 час после операции		6 часов после операции	
		1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр
Доставка кислорода (мл\мин)	700-1600	1128± 416,1	1182± 318,1	1150± 583,9	1240± 572,7	940± 162,4	1011± 324,6	1212± 350,8	1073± 519,3	1194± 517,2	1240± 519,2
ОПСС (дин с см ⁻⁵)	800-1600	1353± 121,7	1392± 122,4	1318± 218,5	1466± 311,1	848± 102,2 *	1097± 276,2*	1116± 405,3	1517± 120,7	1225± 309,7	1430± 283,2
Индекс ОПСС (дин с\см\м ²)	1800- 3200	2413± 1023,5	2380± 678,2	2426± 302,1	2636± 235,2	1613± 142,8	2186± 645,1	2205± 800,7	2929± 219,3	2608± 858,7	2824± 744,4
СВ (л\мин)	3,5-8	6,2± 1,59	5,9± 1,12	5,5± 1,73	6,2± 0,92	5,3± 1,58	5,1± 0,41	6,5± 0,88	4,6± 0,91	5,8± 0,98	4,6± 0,79
СИ (л\мин\м ²)	2,8-4,2	4,6± 1,52	3,7± 0,54	3,3± 0,68	3,1± 0,41	3,5± 0,63	3,2± 0,48	4,1± 0,71	3,5± 0,84	3,8± 0,92	3,3± 0,96
УО (мл\кг)	1,1-1,75	1,3± 0,19	1,3± 0,21	1,4± 0,33	1,3± 0,09	1,1± 0,11	1,2± 0,13	1,5± 0,45	1,3± 0,12	1,3± 0,18	1,5± 0,24

* при $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

При анализе показателей концентрации лактата в венозной крови у 38 пациенток обеих групп уровень более 2 ммоль\л был выявлен только у двух пациенток (5,2%) 1 группы. Интраоперационно выявлена тенденция к увеличению уровня лактата: выявлено повышение уровня лактата у 5 женщин (31,2%) из группы 1 и у 8 пациенток (36,3%) из 2 группы. В первые 6 часов после операции КС повышение уровня лактата отмечалось у 2 пациенток (12,5%) из группы ТК и 3 (12%) пациенток из группы АМБК. Максимальный уровень лактата составил 3,9 ммоль\л (зарегистрирован во 2 группе).

Исходный средний уровень лактата в 1 группе составил $1,0 \pm 0,45$ ммоль\л, во 2 группе - $1,2 \pm 0,53$ ($p=0,77$). Средние значения лактата венозной крови через час после операции в 1 и 2 группах составляли $1,6 \pm 0,97$ ммоль\л и $1,5 \pm 0,69$ ($p=0,93$); через 6 часов $1,2 \pm 0,52$ ммоль\л и $1,2 \pm 0,42$ ммоль\л ($p=0,97$) соответственно. Интраоперационное повышение среднего уровня лактата в обеих группах не было достоверным по сравнению с исходными значениями ($p>0,05$).

Выявленная динамика уровня лактата показывает, что максимальный уровень этого маркера тканевой гипоксии возникает интраоперационно. При этом средние показатели этого маркера косвенно подтверждают адекватную перфузию и отсутствие значимой тканевой гипоксии на всех этапах исследования. Средние показатели концентрации лактата венозной крови представлены в таблице 11.

Таблица 11. Динамика показателей уровня лактата венозной крови у женщин 1 и 2 групп исследования ($M \pm \delta$)

Уровень лактата, ммоль\л	Исходный	30 минут после введения антифибринолитика	1 час после операции	6 часов после операции
1 группа (n=16)	1,0±0,45	1,7±0,89	1,6±0,97	1,2±0,52
2 группа (n=22)	1,2±0,53	1,9±0,88	1,5±0,69	1,2±0,42
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Средняя кровопотеря во время операции в группе ТК составила 756,1±128,14мл. Патологической кровопотери (более 1000 мл) зарегистрировано не было. Интраоперационная средняя кровопотеря в группе АМБК составила 764,7±187,14 мл. В данной группе патологическая кровопотеря отмечена дважды у пациенток с АИП и составила 1200 и 1300 мл соответственно. Статистически достоверной разницы в объёме средней кровопотери не выявлено ($p > 0,05$).

Средняя дозировка ТК в составе премедикации в группе 1 составила 1107±256,7 мг. Средняя дозировка АМБК у пациенток 2 группы составила 50 мг. Основой инфузионной терапии являлись сбалансированные кристаллоидные растворы. Растворы сукцинированного желатина переливались 4 пациенткам группы ТК и 2 пациенткам группы АМБК. Аппаратная реинфузия

аутоэритроцитов применялась в 1 группе при 15 родоразрешениях (57,7%), во 2 группе - при 17 родоразрешениях (56,7%). Гематокрит полученных аутоэритроцитов составлял от 40 до 60 процентов. Средний объём реинфузата составил $255 \pm 12,72$ мл в 1 группе и $267,9 \pm 33,41$ мл во 2 группе ($p > 0,05$).

В 1 группе дополнительное введение ТК не выполнялось. Во 2 группе у 11 (36,7%) пациенток потребовалось дополнительное введение АМБК в дозировке 50-100 мг ввиду недостаточного клинического эффекта: субъективно отмечалась повышенная кровоточивость в операционной ране. Проведение плазмотрансфузий и введение гемостатических препаратов у пациенток обеих групп не требовалось.

Средний объём ИТТ в группе пациенток с ТК составил $1627,9 \pm 529,31$ мл, в группе с АМБК – $1551,8 \pm 415,08$ мл ($p > 0,05$). Средний диурез интраоперационно составил в группе ТК $136,2 \pm 76,48$ мл, во группе АМБК $127,8 \pm 54,12$ мл ($p > 0,05$). В контрольных точках оценки темпа диуреза (исходная, 6 часов и сутки после операции) не было зарегистрировано снижения темпа диуреза менее $0,5$ мл\кг\ч. Характеристика ИТТ и объёма кровопотери по группам приведена в таблице 12.

Таблица 12. Показатели объемов интраоперационной ИТТ, кровопотери и диуреза у пациенток 1 и 2 групп исследования ($M \pm \delta$)

Объём (мл)	Группа 1 (n=26)	Группа 2 (n=30)	p
Кровопотеря	756,1±128,14	764,7±187,14	p>0,05
Кристаллоиды	1384,6±352,89	1350,0±280,12	p>0,05
Коллоиды	96,1±50,02	50,0±23,41	p>0,05
Суммарная ИТТ	1627,9±529,31	1551,8±415,08	p>0,05
Аутоэритроциты	255,1±12,72	267,9±33,41	p>0,05
Диурез	136,2±76,48	127,8±54,12	p>0,05

3.1.2 Анализ показателей гемограммы и неинвазивного мониторинга гемоглобина

Неинвазивный мониторинг гемоглобина аппаратом Massimo Rainbow Set в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде был выполнен 43 пациенткам из 1 и 2 групп. Исходный уровень гемоглобина менее 110 г\л был выявлен у 9 исследуемых (20,9%): 5 пациенток в 1 группе и 4 пациентки во 2 группе. Значимого изменения средних значений по сравнению с исходными во время операции, через 1 час и через 6 часов после операции по сравнению с исходными значениями в обеих группах не зарегистрировано ($p > 0,05$). Среднее

исходное значение в группе ТК составляло $120,3 \pm 14,51$ г\л, в группе АМБК - $125,8 \pm 15,33$ г\л ($p=0,8$). Интраоперационное снижение уровня гемоглобина, измеренного неинвазивно, составило менее 10%. Через 6 часов после операции средний показатель гемоглобина, измеренный неинвазивно не имел значимых различий в группах ТК и АМБК: $120,2 \pm 15,94$ г\л и $116,3 \pm 12,18$ г\л ($p=0,84$). Динамика средних показателей уровня гемоглобина представлена в таблице 13.

Таблица 13. Динамика показателей уровня гемоглобина в 1 и 2 группах исследования (неинвазивный мониторинг) ($M \pm \delta$)

	Точки исследования				
	Исходное значение	Перед разрезом	Через 30 минут после введения ИФ	1 час после операции	6 часов после операции
Группа 1 (n=16)	$120,3 \pm 14,51$	$118,4 \pm 16,78$	$113,7 \pm 15,33$	$118,4 \pm 18,95$	$120,2 \pm 15,94$
Группа 2 (n=27)	$125,8 \pm 15,33$	$125,2 \pm 15,88$	$115,7 \pm 16,21$	$118,0 \pm 14,51$	$116,3 \pm 12,18$
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Результаты показателей клинического анализа крови в динамике периоперационного периода представлены в таблице 14.

Таблица 14. Динамика показателей гемограммы у пациенток 1 и 2 групп исследования ($M \pm \delta$)

Показатели	Исходное значение		Через 30 минут после введения ИФ		6 часов после операции		Сутки после операции	
	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр
Гемоглобин (г\л)	112,9±16,38	114,3±13,24	108,3±18,31	104,8±14,96	110,9±17,52	113,8±11,93	107,5±14,12	103,6±16,92
Эритроциты ($\times 10^{12}$ \л)	4,1±0,71	3,9±0,52	3,8±0,66	3,6±0,45	3,9±0,63	3,9±0,28	3,8±0,46	3,6±0,54
Гематокрит (%)	33,7±3,97	33,9±3,66	32,3±4,74	31,2±3,97	32,8±4,34	33,3±2,91	31,8±3,68	31,1±4,12
Тромбоциты ($\times 10^9$ \л)	243,6±64,33	239,5±74,48	223,5±50,32	215±54,81	233,4±54,15	230,1±55,48	221,2±44,74	238,5±71,08

Выявлено, что из 56 беременных 1 и 2 групп исходный уровень гемоглобина менее 110 г\л был у 20 пациенток обеих групп, что составило 35,7%. Уровень гемоглобина менее 90 г\л имели всего две пациентки: по одной в каждой группе исследования. Средняя концентрация гемоглобина интраоперационно снижалась на 4,6 г\л в группе ТК и на 9,5 г\л в группе АМБК ($p>0,05$). Снижение среднего уровня гемоглобина во время операции и через сутки не было достоверным по сравнению с исходным значением ($p>0,05$). Показатель гематокрита имел аналогичную динамику, со средним снижением через сутки после операции КС в группе ТК на 1,9% и на 2,8% в группе АМБК. Изменение среднего значения гематокрита в динамике не было статистически значимым по сравнению с исходными значениями ($p>0,05$). Снижение уровня эритроцитов через сутки составило $0,3 \times 10^{12}$ \л в обеих группах ($p>0,05$).

Средний уровень тромбоцитов в обеих группах имел схожую динамику, с интраоперационным снижением на 8,3% в 1 группе и на 10,3% во 2 группе. Разница в послеоперационных значениях по сравнению с исходными не была статистически достоверной в группах ТК и АМБК ($p>0,05$). Статистически значимой разницы между группами на сходных этапах зарегистрировано не было ($p>0,05$). Минимальный зарегистрированный уровень тромбоцитов в послеоперационном периоде составил 107×10^9 \л, у пациентки 2 группы.

Анализ уровня гемоглобина, измеренного неинвазивно, у 16 пациенток из группы ТК и у 27 пациенток из группы АМБК, продемонстрировал схожую динамику с уровнем гемоглобина в клиническом анализе крови. В идентичных точках исследования средний показатель превышал средний уровень гемоглобина в общем анализе крови на 6,2-12,7 г\л. При этом использование Massimo Rainbow Set позволяло оценивать динамику уровня гемоглобина непосредственно рядом с пациенткой. При проведении корреляционно-регрессионного анализа между уровнем гемоглобина в общем анализе крови и по данным Massimo Rainbow Set у пациенток на 3 этапах исследования выявлена прямая функциональная связь по шкале Чеддока в группе ТК и прямая связь высокой силы по шкале Чеддока в

3.1.3 Оценка состояния новорожденных от матерей 1 и 2 групп исследования

При анализе состояния новорожденных от матерей 1 и 2 групп исследования выявлено, что средняя оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте в 1 группе составила $7,8 \pm 0,44$ балла, во 2 группе – $7,8 \pm 0,42$ балла ($p=0,98$). На 5 минуте средняя оценка составляла в группе ТК $8,8 \pm 0,45$ балла и $8,6 \pm 0,61$ баллов группе АМБК ($p=0,87$). Среднее время пребывания новорожденных в стационаре до выписки в группе ТК было $7,6 \pm 5,35$ суток, в группе АМБК – $10,1 \pm 8,64$ суток ($p=0,8$).

Таким образом состояние новорожденных и время их пребывания в стационаре не имели статистически значимых различий в 1 и 2 группах ($p>0,05$). Данные показатели имеют прямую корреляцию со сроком гестации на момент родоразрешения. При проведении корреляционно-регрессионного анализа между сроком гестации и оценкой по шкале Апгар на 1 и 5 минутах после родоразрешения выявлена прямая умеренная связь по шкале Чеддока в обеих группах (коэффициент корреляции $r=0,384$ в 1 группе, $r=0,322$ во 2 группе). Зависимость признаков статистически значима ($p=0,033$ в 1 группе и $p=0,027$ во 2 группе). В группе ТК доношенный срок беременности имели 13 пациенток (50%), а в группе АМБК - 12 (40%) пациенток.

3.1.4 Анализ течения послеоперационного периода

Послеоперационный период протекал без осложнений в 96,2% случаев в 1 группе и в 100% во 2 группе. Течение послеоперационного периода осложнилось у одной пациентки из группы ТК, прооперированной по поводу АИП, ранним гипотоническим ПРК (3,8%). В составе комплексной терапии этой пациентке

выполнялось введение лечебной дозировки ТК и плазмотрансфузия в объёме 1010 мл. У остальных пациенток значимые осложнения не зарегистрированы.

Анемия средней тяжести в первые сутки после операции отмечалась в каждой группе у двух пациенток: 7,7% в 1 группе и 6,6% во 2 группе. Гемотрансфузии пациенткам 1 и 2 групп не требовались. Средний объём послеоперационной кровопотери и средние объём инфузии в 1 и 2 группах не были статистически значимо различны. Средняя кровопотеря в первые сутки после родоразрешения в группе ТК составила $86,2 \pm 38,12$ мл, в группе АМБК - $64,9 \pm 31,84$ мл ($p=0,63$). Средний объём инфузионной терапии в палате интенсивной терапии составил в группе ТК $231,1 \pm 76,22$ мл, в группе АМБК - $296,7 \pm 91,28$ мл ($p=0,58$).

При сравнении временных показателей послеоперационного периода статистически значимых различий среднего времени активизации, пребывания в ОРИТ и в стационаре не выявлено. Время начала кормления грудью было сопоставимо и начиналось в среднем на вторые сутки после оперативного родоразрешения. Временные интервалы послеоперационного периода представлены в таблице 16.

Таблица 16. Временные показатели течения послеоперационного периода у пациенток 1 и 2 групп исследования ($M \pm \delta$)

	Активизация, часы	Пребывание в ОРИТ, часы	Пребывание в стационаре, сутки	Начало лактации, сутки
1 группа (n=26)	$4,4 \pm 1,88$	$15 \pm 4,85$	$4,8 \pm 0,81$	$1,5 \pm 0,62$
2 группа (n=30)	$5,3 \pm 2,51$	$17,3 \pm 5,62$	$5,5 \pm 1,53$	$1,7 \pm 0,74$

p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
---	--------	--------	--------	--------

Анализ темпа диуреза в периоперационном периоде показал, что средний показатель темпа диуреза имел нормальные исходные значения: $1 \pm 0,31$ мл\кг\час в 1 группе и $0,9 \pm 0,54$ мл\кг\час во 2 группе ($p=0,63$). В раннем послеоперационном периоде у пациенток из обеих групп имело место увеличение данного значения на 50-60%. Через сутки после операции средний темп диуреза в обеих группах составлял $1,3 \pm 0,75$ мл\кг\час. Увеличение темпа диуреза по сравнению с исходным не было статистически значимым ($p>0,05$).

На всех этапах исследования средний показатель СКФ превышал 90 мл\мин\1,73 м², что соответствует нормальным значениям. По 1 женщине из 1 и 2 групп (3,8 и 3,3% соответственно) имели исходное незначительное снижение СКФ (78 и 76 мл\мин\1,73 м²), сохраняя аналогичные показатели в динамике.

При анализе данных, полученных при проведении доплерографии почечных артерий не было выявлено отклонений в исходных показателях. Через 6 часов после родоразрешения показатели кровотока имели тенденцию к незначительному увеличению, не значимую статистически по сравнению с исходными показателями в обеих группах ($p>0,05$). По полученным данным можно сделать вывод о том, что при оперативном родоразрешении без массивной кровопотери функция почек значимо не меняется. Послеоперационное увеличение темпа диуреза связано с проводимой инфузионной терапией и, вероятно, влиянием эндогенных факторов. Сходные показатели в группах ТК и АМБК демонстрируют отсутствие значимого влияния ингибиторов фибринолиза на функцию почек в периоперационном периоде.

Динамика средних показателей функции почек в группах исследования представлена в таблице 17.

Таблица 17. Динамика показателей функции почек у пациенток 1 и 2 групп исследования ($M \pm \delta$)

Показатель	1 группа (n=26)			2 группа (n=30)		
	Исходный	6 часов после операции	Сутки после операции	Исходный	6 часов после операции	Сутки после операции
Диурез (мл\кг\час)	1,0±0,31	1,5±0,88	1,3±0,75	0,9±0,54	1,6±0,92	1,3±0,29
	1 группа (n=18)			2 группа (n= 20)		
СКФ, мл\мин\1,73 м ²	110,4 ±14,66	110,5 ±14,54	114 ±13,2	109,7 ±15,97	112,8 ±3,11	112,4 ±9,78
Ультразвуковая доплерография	Исходный	6 часов после операции		Исходный	6 часов после операции	
ПИ (прав\лев)	0,9±0,21 \	1,0±0,38\		1,0±0,16\	1,0±0,18\	
	1,0±0,19	1,0±0,22		1,0±0,15	1,0±0,12	
ИР (прав\лев)	0,7±0,2\	0,7±0,27\		0,6±0,05\	0,6±0,07\	
	0,7±0,04	0,7±0,15		0,7±0,06	0,7±0,05	
Систолическая скорость, см\сек (прав\лев)	68,3±12,58\	74,4±14,66\		70,8±14,32\	78,5±15,46\	
	66,1±13,22	69,2±10,87		68,5±12,41	77,9±14,63	

* при $p < 0,05$ при сравнении между группами

3.2 Исходное состояние системы гемостаза у пациенток исследуемых групп

Проведение анализа исходных показателей позволяет выявить группу беременных, у которых по лабораторным данным имеются отклонения лабораторных показателей от референсных значений.

Исходное среднее ВСК по Ли-Уайт, определенное с использованием стеклянной пробирки не имело статистически значимых различий как в 1 и 2 группах - $4,9 \pm 0,76$ мин и $4,9 \pm 0,74$ мин ($p=0,97$), так и в 3 и 4 группах - $4,7 \pm 0,65$ мин и $5,1 \pm 0,76$ мин ($p=0,69$). Средняя концентрация фибриногена до операции была сопоставима во всех группах: в 1 группе - $5,3 \pm 0,98$ г\л, во 2 группе - $5,1 \pm 1,08$ г\л, в 3 группе - $4,7 \pm 0,65$ г\л, в 4 группе $5,1 \pm 0,76$ г\л. Максимальный уровень фибриногена, зарегистрированный при анализе всех пациенток, за 1 час до родоразрешения составил $8,09$ г\л. При сравнении исходного среднего АЧТВ у пациенток 1 и 2 групп статистически значимых различий не выявлено: $26,7 \pm 2,42$ и $26,7 \pm 2,42$ секунд соответственно ($p=0,88$). Среднее АЧТВ в 3 и 4 группах также было сопоставимо: $29,7 \pm 4,77$ и $26,5 \pm 2,67$ секунд ($p=0,55$). Значение среднего ПТВ в группах имело также сопоставимые значения.

При анализе исходных показателей ТЭГ среднее исходное значение $r+k$ было равнозначным во всех группах. Максимальная амплитуда также не имела статистически значимых различий в сравниваемых группах ($p>0,05$). Среднее значение исходного индекса тромбодинамического потенциала было повышено во всех группах и не имело статистически значимых различий по группам ($p=0,51-0,89$). Соответственно во всех группах имело место повышение уровня структурной коагуляции с повышением плотности сгустка. Исходные средние показатели ВСК, коагулограммы и ТЭГ по группам представлены в таблице 18.

Таблица 18. Исходные показатели системы гемостаза в группах исследования (M±δ)

Показатель	Исследуемые группы			
	1 группа (n=16)	2 группа (n=27)	3 группа (n=14)	4 группа (n=10)
ВСК по Ли-Уайт, минут	4,9±0,76	4,9±0,74	4,7±0,65	5,1±0,76
Коагулограмма	1 группа (n=30)	2 группа (n=26)	3 группа (n=14)	4 группа (n=10)
Фибриноген, г\л	5,3±0,98	5,1±1,08	4,6±0,73	4,8±1,10
АЧТВ, сек	26,7±2,42	27,6±5,81	29,7±4,77	26,5±2,67
ПТВ, сек	11,3±0,84	11,4±0,62	12,3±2,63	11,4±0,71
ТЭГ	1 группа (n=19)	2 группа (n=27)	3 группа (n=12)	4 группа (n=9)
r+k, мин	15,8±1,53	16,4±4,31	16,2±4,51	16,9±2,47
Ма, мм	53,9±7,74	54,1±5,92	52,7±8,82	55,1±4,67
ИТП, у.е.	23,3±7,41	27,5±11,98	28,5±7,55	22,1±7,33

* при p<0,05 при сравнении 1 и 2 или 3 и 4 групп

Анализ показателей теста «Тромбодинамика» не выявил статически значимых различий в 1 и 2 группах пациенток, которым ТК и АМБК использовались в профилактических целях. У пациенток обеих групп отмечено увеличение средних показателей начальной и стационарной скоростей роста сгустка и увеличение среднего размера сгустка через 30 минут: $1407,8 \pm 152,4$ мкм в 1 группе и $1462,7 \pm 93,6$ мкм во 2 группе ($p=0,75$), при верхней границе нормы в 1200 мкм. Частота появления спонтанных сгустков составила в 1 группе с ТК - 27,2%, в 2 группе с АМБК - 30%. У пациенток 3 и 4 групп выявлена аналогичные отклонения показателей теста «Тромбодинамика». Статистически значимой разницы средних показателей у женщин этих групп также не выявлено. Показатели начальной и стационарной скоростей роста повышены в обеих группах. Средний размер сгустка через 30 минут в 3 группе составил $1254,8 \pm 212,38$ мкм, в 4 группе - $1458,8 \pm 158,89$ мкм ($p=0,45$). Частота появления спонтанных сгустков в группе ТК составила 33,3%, в группе АМБК - 40%. Исходные показатели теста «Тромбодинамика» у пациенток всех групп исследования представлены в таблице 19.

Таким образом полученные данные свидетельствуют о том, что исходные средние показатели ВСК по Ли-Уайт, коагулограммы, ТЭГ и теста «Тромбодинамика» у пациенток 1, 2, 3 и 4 групп не имели статически значимых различий ($p>0,05$). Показатели ТЭГ и теста «Тромбодинамика» демонстрируют тенденцию к умеренной гиперкоагуляции и повышенной прочности кровяного сгустка по сравнению с нормативными показателями

Следует отметить, что при исследовании показателей системы гемостаза у беременных с аномалиями плацентации статически значимых различий в средних исходных показателях ВСК по Ли-Уайт, коагулограммы, ТЭГ и теста «Тромбодинамика» по сравнению с остальными беременными без аномалий плацентации выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 19. Исходные показатели теста «Тромбодинамика» у беременных групп исследования ($M \pm \delta$)

Показатель (норма)	1 группа (n=11)	2 группа (n=20)	3 группа (n=9)	4 группа (n=10)
Стационарная скорость (20-29 мкм\мин)	41,8±11,76	40,7±11,39	44,6±19,31	44,1±7,77
Задержка роста (0,6-1,5 мин)	0,9±0,21	0,8±0,14	0,8±0,18	0,9±0,44
Начальная скорость (38-56 мкм\мин)	62,1±8,43	65,5±4,51	61,1±8,22	64,2±4,17
Размер сгустка через 30 минут (800-1200 мкм)	1407,8±152,44	1462,7±93,64	1254,8±212,38	1458,8±158,8 9
Плотность (15000-32000 у.е.)	28761±4021,1	28880±5216,2	27347±2671,5	28057±3480,5
Время появления спонтанных сгустков (отсутствует)	n=3 (27,2%)*	n=6 (30%)*	n=3 (33,3%)*	n=4 (40%)*

* при $p < 0,05$ по сравнению с нормативными показателями

Таким образом, у беременных группы высокого риска по развитию кровотечений значимых отклонений от нормы в показателях коагулограммы не выявлено. Статистически значимых различий средних показателей по сравнению с нормативными значениями не выявлено. Полученные результаты свидетельствуют об увеличенном вкладе тромбоцитов и их активности в повышении плотности сгустка. Увеличенный средний показатель размера сгустка, и высокая частота образования спонтанных сгустков в тесте «Тромбодинамика» дополняют картину гиперкоагуляционного статуса в третьем триместре беременности. Учитывая отсутствие клинических проявлений, выявленные отклонения от расчетных нормативов не позволяют выделить группу беременных с отклонениями от нормы. Вероятно, нормативные показатели теста «Тромбодинамика» для пациенток группы высокого риска по развитию кровотечений могут быть пересмотрены в сторону их увеличения. Незначительные сдвиги в сторону гиперкоагуляции, присутствующие у большинства обследованных, могут трактоваться как один из протективных механизмов от значительного ПРК и его последствий.

3.3 Динамика показателей системы гемостаза при профилактическом введении ингибиторов фибринолиза

Исходные лабораторные показатели системы гемостаза приведены в главе 3.2. Для сравнения влияния ТК и АМБК на лабораторные показатели системы гемостаза у пациенток 1 и 2 групп исследования, исследование выполнялось в 6 стандартных точках исследования. Выявлено, что средний показатель ВСК по Ли-Уайт через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза в 1 и 2 группах значимо не изменялся по сравнению с исходным ($p > 0,05$): с $4,9 \pm 0,76$ до $4,7 \pm 0,70$ минут в группе ТК и с $4,9 \pm 0,74$ до $4,8 \pm 0,96$ минут в группе АМБК. Через 1 час

после родоразрешения ВСК составляло в 1 группе $4,8 \pm 0,61$ минут, во 2 группе - $5,1 \pm 0,69$ минут ($p=0,71$). Через 6 часов после операции средний показатель ВСК в обеих группах значимо не изменялся: в 1 группе $4,9 \pm 0,53$ минут, во 2 группе $5,1 \pm 0,81$ минут ($p=0,77$). Изменение ВСК в динамике не было статистически значимым по сравнению с исходными значениями в группах пациенток с ТК и АМБК ($p>0,05$).

По данным коагулограммы средняя концентрация фибриногена перед кожным разрезом в 1 и 2 группах составляла $4,9$ г\л. Интраоперационно в обеих группах отмечалось незначительное снижение данного показателя: в 1 группе до $4,7 \pm 1,18$ г\л, во 2 группе до $4,8 \pm 1,08$ г\л ($p=0,71$). В раннем послеоперационном периоде значимой динамики уровня фибриногена также не отмечалось. Через сутки после операции средний уровень фибриногена был аналогичен исходному: в 1 группе - $5,4 \pm 1,08$ г\л, во 2 - группе $5,1 \pm 1,32$ г\л ($p=0,86$). Таким образом, изменения показателей уровня фибриногена по сравнению с исходными не были статистически достоверными в обеих группах ($p>0,05$). Изменения уровня фибриногена представлены на диаграмме 1.

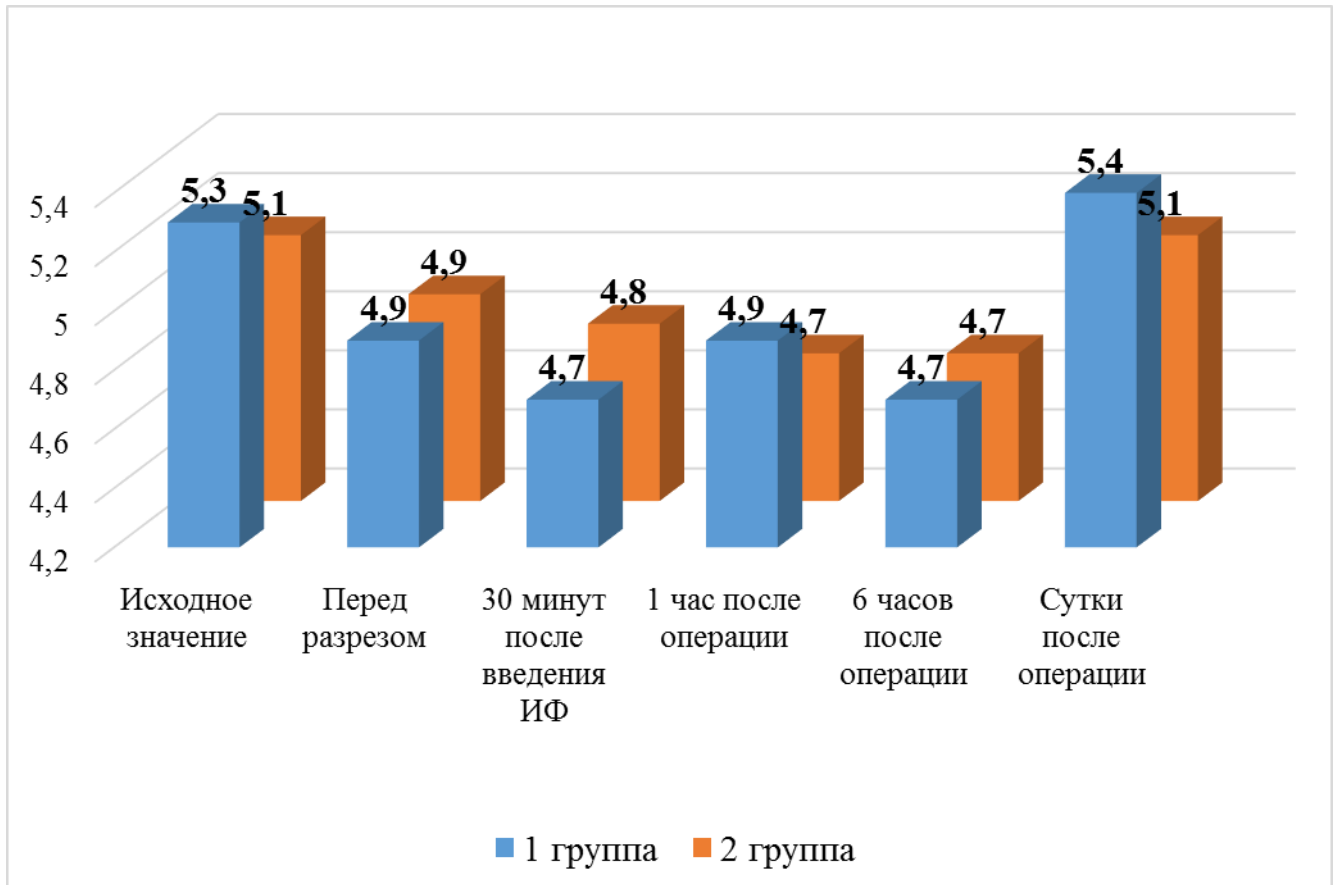


Диаграмма 1. Показатели уровня фибриногена у пациенток групп 1 и 2.

При анализе показателей АЧТВ, выявлено, что показатель был сопоставим на всех этапах между группами и не имел статистически значимых изменений в динамике по сравнению с исходными показателями.

Динамика показателей коагуляционных тестов представлена в таблице 20.

Таблица 20. Показатели коагулограммы у пациенток 1 и 2 групп исследования динамике ($M \pm \delta$)

1 гр (n=26) 2 гр (n=30)	Исходное значение		Перед разрезом		Через 30 минут после введения ИФ		1 час после операции		6 часов после операции		Сутки после операции	
	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр
Показатели												
ВСК по Ли-Уайт, минут	4,9± 0,79	4,9± 0,73	-	-	4,7± 0,71	4,8± 0,87	4,8± 0,61	5,1± 0,69	4,9± 0,53	5,1± 0,81	-	-
Фибриноген, г\л	5,3± 0,98	5,1± 1,08	4,9± 0,99	4,9± 1,08	4,7± 1,18	4,8± 1,08	4,9± 0,97	4,7± 0,91	4,7± 1,19	4,7± 0,92	5,4± 1,08	5,1± 1,32
АЧТВ, сек	26,7± 2,43	27,6± 5,77	26,9± 4,39	26,9± 3,11	29,8± 5,08	26,8± 2,65	28,9± 3,52	27,3± 3,44	28,5± 3,68	27,6± 3,69	29,9± 3,81	29,1± 3,87
ПТВ, сек	11,3± 0,81	11,4± 0,58	11,2± 0,79	11,5± 0,61	12± 1,52	11,6± 0,61	11,5± 0,75	11,4± 0,62	11,5± 0,8	11,4± 0,54	11,5± 0,87	11,3± 0,68

* при $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями

Как следует из данных, представленных в таблице 20, профилактическое введение ингибиторов фибринолиза не вызывало значительного изменения уровня фибриногена на протяжении периоперационного периода. Средний уровень фибриногена не снижался менее 4,7 г\л и через сутки был сопоставим со значениями до операции. АЧТВ в 1 и 2 группах не имел статистически значимых изменений во время операции и в раннем послеоперационном периоде. ПТВ в

группах ТК и АМБК не имело значимой динамики. Клинически значимых изменений показателей коагулограммы, связанных с применением ингибиторов фибринолиза, выявлено не было. Статистически значимых изменений ВСК по Ли-Уайт и показателей коагулограммы по сравнению с исходными значениями в группах ТК и АМБК не выявлено.

При анализе средних показателей ТЭГ у пациенток обеих групп значимых изменений $r+k$ в периоперационном периоде не отмечалось. Перед кожным разрезом средний $r+k$ в 1 группе составлял $15,8 \pm 1,55$ мин, во 2 группе - $15,2 \pm 3,12$ мин ($p=0,84$). В 1 группе средний показатель $r+k$ не имел динамики в раннем послеоперационном периоде. Во 2 группе отмечено снижение $r+k$ через 1 час ($13,7 \pm 2,65$ мин) и 6 часов ($14,1 \pm 2,58$ мин) после операции. Данные изменения не являются статистически значимыми. Через сутки после родоразрешения отмечено увеличение среднего показателя: в 1 группе до $17,8 \pm 3,83$ мин, во 2 группе до $16,1 \pm 3,65$ мин ($p=0,74$). Статистически значимых различий по сравнению с исходными значениями $r+k$ в периоперационном периоде не выявлено ($p>0,05$). Динамика средних значений $r+k$ представлена на графике 1.

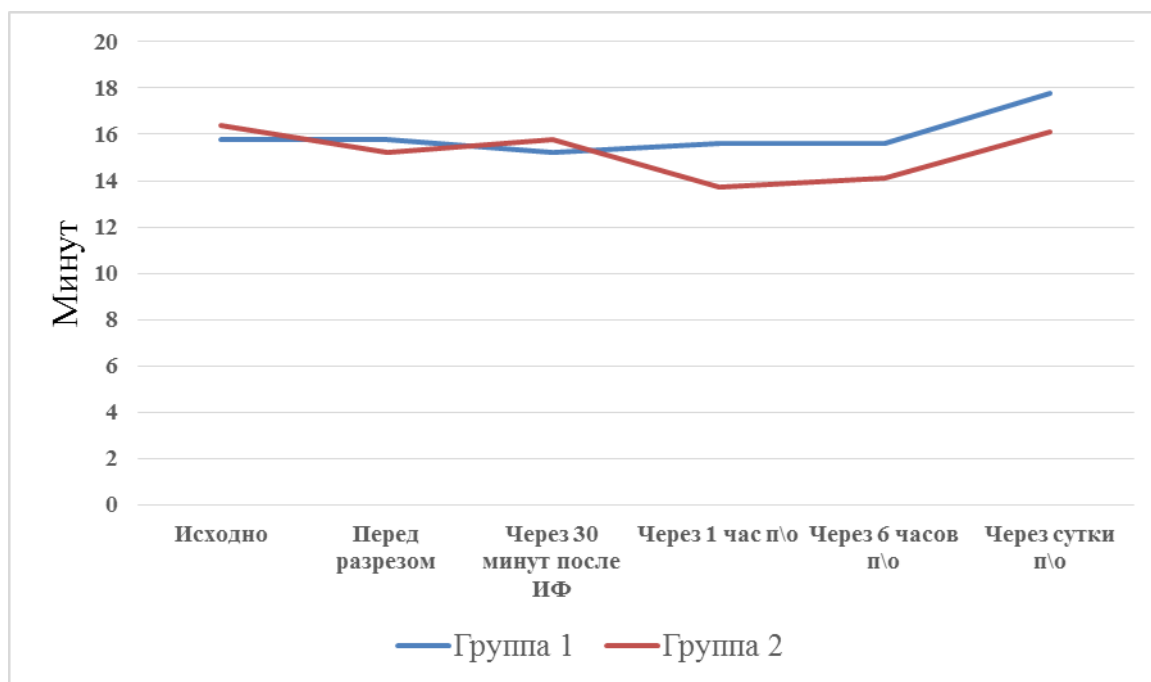


График 1. Динамика средних показателей r+k у пациенток 1 и 2 группы исследования.

Анализ показателей Ма показал, что средние значения максимальной амплитуды перед разрезом были сопоставимы в группах ТК и АМБК ($55,2 \pm 7,88$ и $52,6 \pm 6,81$ мм ($p=0,71$)) и через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза ($54,2 \pm 8,13$ и $54,5 \pm 7,98$ мм ($p=0,88$)). Максимальная амплитуда имела тенденцию к увеличению в раннем послеоперационном периоде в обеих группах. Через 1 час после родоразрешения показатель составлял в 1 группе $58,3 \pm 8,65$ мм, во 2 группе - $57,5 \pm 7,38$ мм ($p=0,62$). Через 6 часов показатель Ма был в 1 группе $57,4 \pm 7,44$ мм, во 2 группе - $59 \pm 5,19$ мм ($p=0,77$). Через сутки после операции средняя максимальная амплитуда была равной в группах ТК и АМБК – 54,8 мм, что близко к исходным значениям. Статистически значимых изменений Ма у обследованных пациенток по сравнению с исходными значениями в периоперационном периоде не выявлено ($p > 0,05$). Динамика средней Ма представлена на графике 2.

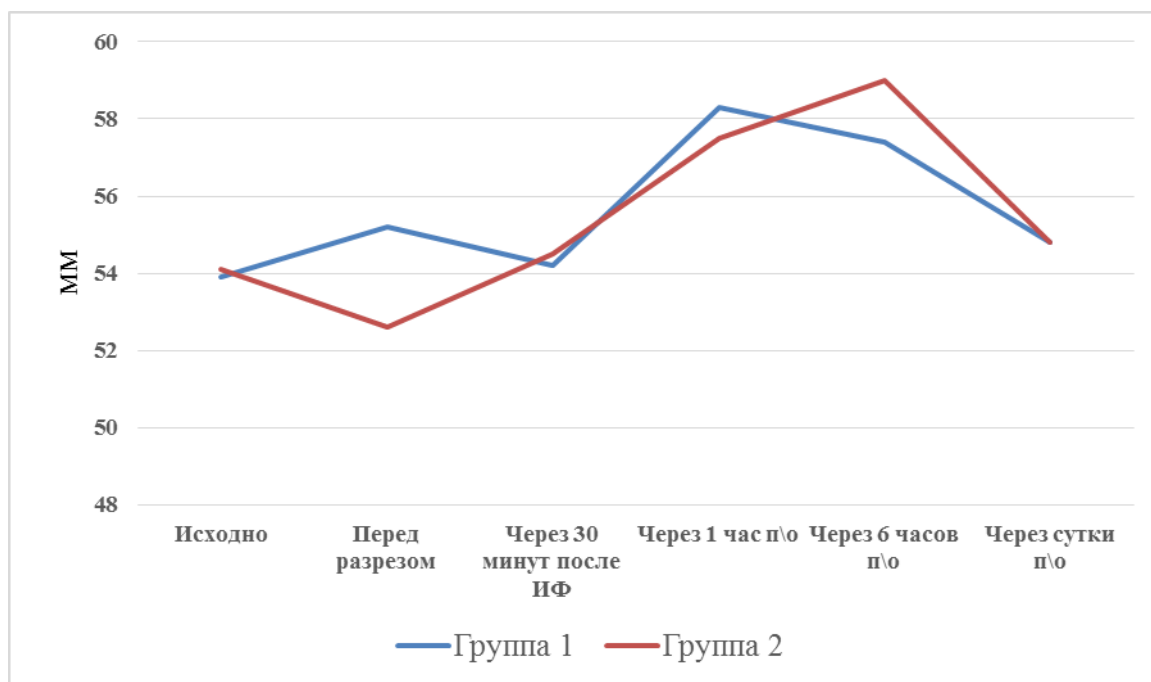


График 2. Динамика показателей Ма у пациенток 1 и 2 групп исследования.

Анализ показателей ИТП, показал, что изменения ИТП в группах ТК и АМБК не имели статистически значимых отличий от исходных значений на всех этапах исследования ($p > 0,05$). Наибольшие показания зарегистрированы через 1 час после родоразрешения. В 1 группе ИТП составил $31,1 \pm 9,81$ у.е., во 2 группе $35,9 \pm 15,14$ у.е. ($p = 0,88$). Через сутки показатель ИТП составлял в 1 группе $26,8 \pm 12,99$ у.е., во 2 группе - $28,3 \pm 13,65$ у.е. ($p = 0,77$).

Все показатели ТЭГ у пациенток 1 и 2 групп исследования отражены в таблице 21.

Таблица 21. Показатели тромбоэластограммы у пациенток 1 и 2 групп исследования (M±δ)

1 группа (n=26) 2 группа (n=30)	Исходное значение		Перед разрезом		Через 30 минут после введения ИФ		1 час после операции		6 часов после операции		Сутки после операции	
	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр
г+k, мин	15,8± 1,48	16,4± 4,31	15,8± 1,55	15,2± 3,12	15,2± 1,97	15,8± 3,52	15,6± 3,08	13,7± 2,65	15,6± 2,91	14,1± 2,58	17,8± 3,83	16,1± 3,65
Ma, мм	53,9± 7,71	54,1± 5,92	55,2± 7,88	52,6± 6,81	54,2± 8,13	54,5± 7,98	58,3± 8,65	57,5± 7,38	57,4± 7,44	59±5, 19	54,8± 12,45	54,8± 8,96
ИТП, у.е.	23,3± 7,44	27,5± 11,91	27,4± 16,34	28,0± 11,28	30,4± 14,58	29,7± 12,25	31,1± 9,81	35,9± 15,14	31,0± 13,32	34,0± 13,54	26,8± 12,99	28,3± 13,65

* при $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

Исходя из полученных результатов можно отметить, что в раннем послеоперационном периоде имеет место статистически незначимое повышение максимальной амплитуды и индекса тромбодинамического потенциала в группах, где с профилактической целью применялись ТК и АМБК. Этот факт может быть связан с применением ингибиторов фибринолиза или состоянием после операции, но не является клинически значимым. Статистически значимой разницы показателей ТЭГ в аналогичных точках не выявлено.

Анализ показателей теста «Тромбодинамика» показал, что средний показатель задержки роста сгустка не имел динамики и не имел статистически значимых различий в группах ТК и АМБК на аналогичных этапах исследования ($p > 0,05$). Средняя стационарная скорость перед кожным разрезом в 1 группе составляла $41,2 \pm 11,44$ мкм\мин, во 2 группе - $43,6 \pm 11,88$ ($p = 0,88$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза средняя стационарная скорость имела незначительно увеличивалась в обеих группах: в 1 группе до $45,8 \pm 8,54$ мкм\мин, во 2 группе до $46,6 \pm 10,55$ мкм\мин ($p = 0,81$). Через сутки средняя стационарная скорость составляла в 1 группе $43,4 \pm 19,58$ мкм\мин, во 2 группе $39,8 \pm 9,55$ мкм\мин ($p = 0,35$). Динамика стационарной скорости по группам представлена на графике 3.

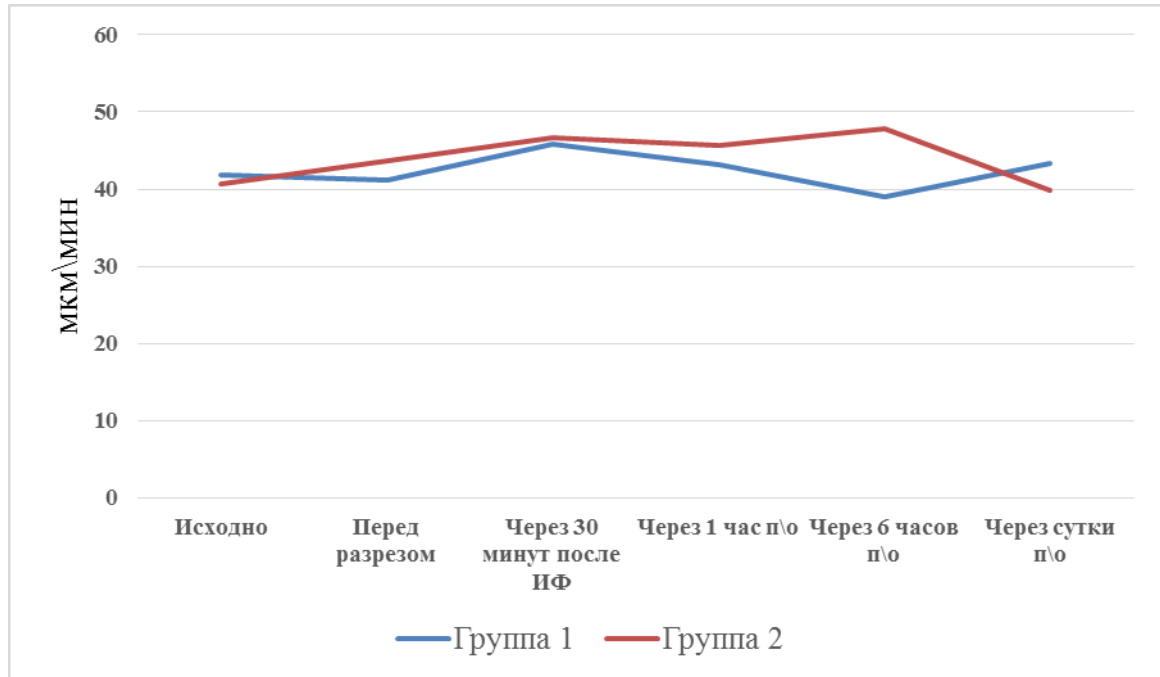


График 3. Динамика средних показателей стационарной скорости образования сгустка у пациенток 1 и 2 групп исследования.

Средние показатели начальной скорости имели сходную динамику в группах ТК и АМБК, с незначительным ростом показателей в периоперационном периоде. Через сутки после операции отмечалось снижение начальной скорости по сравнению с исходными значениями: $60,5 \pm 12,55$ мкм/мин в 1 группе и $57,6 \pm 16,27$ мкм/мин во 2 группе ($p=0,74$). Средний размер сгустка перед кожным разрезом в 1 группе составлял $1320,4 \pm 508,73$ мкм, во 2 группе - $1402 \pm 274,15$ мкм ($p=0,88$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза планомерно снижался в 1 группе перед кожным разрезом и через 30 минут после введения ТК до $1273,5 \pm 221,34$ мкм. Динамика аналогичного показателя во 2 группе отсутствовала ($1430,8 \pm 126,78$ мкм). Через 1 час после родоразрешения средний размер сгустка в 1 группе составлял $1460 \pm 147,92$ мкм, во 2 группе - $1373,4 \pm 158,95$ мкм ($p=0,88$). Через 6 часов после родоразрешения средний размер сгустка через 30 минут был незначительно ниже в группе ТК $1239,7 \pm 322,1$ мкм против $1400,3 \pm 185,35$ мкм в группе АМБК ($p=0,74$). Через сутки после операции разница между группами не

была статистически значимой: в 1 группе пациенток - $1383,2 \pm 81,53$ мкм, во 2 группе - $1230,4 \pm 198,63$ мкм ($p > 0,05$).

Показатель средней плотности сгустка на всех этапах исследования был сопоставим у пациенток 1 и 2 групп и находился в пределах референсных значений. Тенденции к значимым изменениям в периоперационном периоде в группах ТК и АМБК по сравнению с исходными показателями не зарегистрировано ($p < 0,05$). Частота появления спонтанных сгустков в группе ТК оставалась на исходном уровне в 72,8% во время операции и через час после неё. В группе АМБК частота имела тенденцию к постепенному снижению. Через 6 часов после операции показатель был сопоставим: в 1 группе 54,5%, во 2 группе 52,8%. Через сутки родоразрешения частота появления спонтанных сгустков составила 52,3% в 1 группе и 33,3% во 2 группе. Разница в частоте появления спонтанных сгустков по сравнению с исходными значениями отмечалась в группе ТК через 6 часов после операции, в группе АМБК уже перед кожным разрезом ($p < 0,05$). Динамика частоты появления спонтанных сгустков отражена на диаграмме 2.

Цифровые значения теста «Тромбодинамика» в 1 и 2 группах на всех этапах исследования приведены в таблице 22.

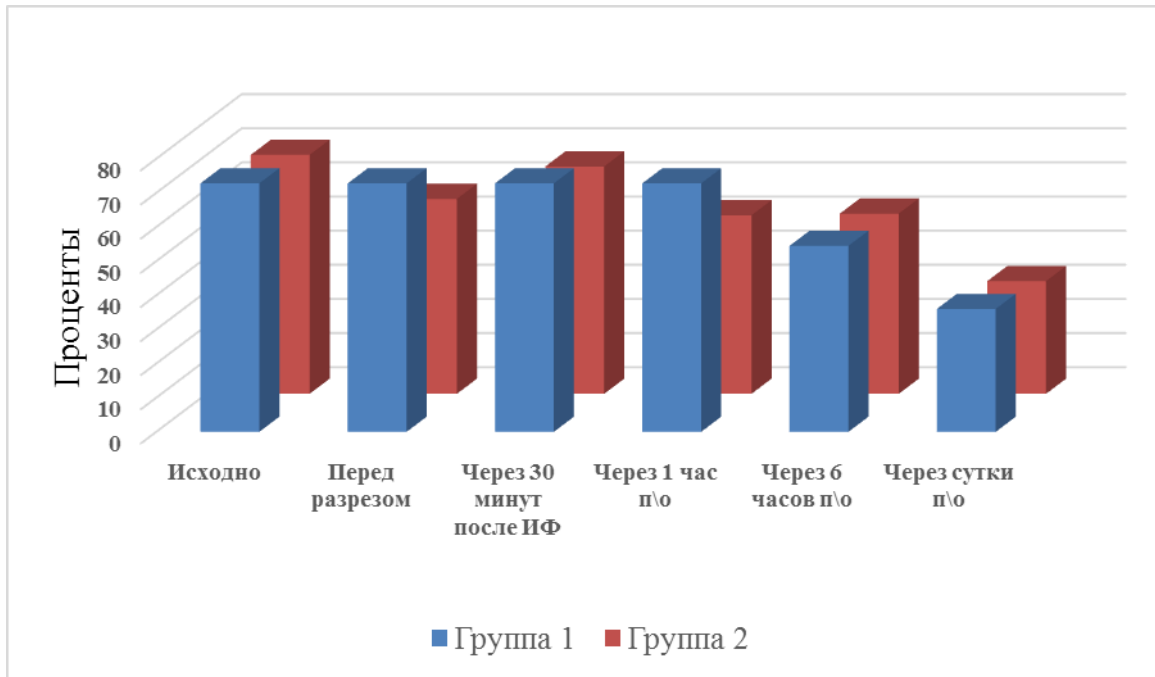


Диаграмма 2. Динамика частоты появления спонтанных сгустков в % у пациенток 1 и 2 групп исследования.

Таблица 22. Динамика показателей теста «Тромбодинамика» у пациенток 1 и 2 групп исследования ($M \pm \delta$)

Показатели	Перед разрезом		Через 30 минут после введения ИФ		1 час после операции		6 часов после операции		Сутки после операции	
	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр	1 гр	2 гр
Стационарная скорость, мкм\мин	41,2± 11,44	43,6± 11,88	45,8± 8,54	46,6± 10,55	43,1± 6,23	45,7± 10,76	39,0± 12,55	47,8± 10,92	43,4± 19,48	39,8± 9,57
Задержка роста, мин	0,9± 0,12	0,9± 0,12	0,9± 0,14	0,9± 0,18	0,8± 0,21	0,9± 0,11	0,9± 0,14	0,8± 0,12	0,8± 0,18	0,9± 0,39
Начальная скорость, мкм\мин	62,1± 14,56	63,8± 9,86	63,2± 12,51	66,4± 3,98	61,6± 10,21	65,9± 6,17	62,1± 8,47	65,7± 7,39	60,5± 12,55	57,6± 16,27
РС через 30 минут, мкм	1320± 508,7	1402± 274,1	1273± 221,3	1431± 126,78	1460± 147,9	1373± 158,9	1239± 322,1	1400± 185,3	1383± 81,5	1230± 198,6
Плотность сгустков, у.е.	28795± 3779,0	30400± 4658,4	28408± 3751,2	29061± 3452,4	28948± 3949,1	28848± 3776,7	29241± 3851,6	29861± 4121,4	30086± 919,4	28349± 5377,3
Частота появления спонтанных сгустков, %	72,8	57,1*	72,8	66,6*	72,8	52,3*	54,5*	52,8*	52,3*	33,3*

* при $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

Полученные результаты теста «Тромбодинамика» позволяют сделать вывод: ТК и АМБК не оказывают значимого влияния на начальную и стационарные скорости роста сгустка, статистически незначимо увеличивая последнюю. При этом в группе больных с ТК отмечается периоперационное уменьшение среднего показателя размера сгустка через 30 минут. Во 2 группе больных данный показатель изменяется незначительно. Средняя плотность сгустка имеет стабильные нормальные показатели вне зависимости от используемого ингибитора фибринолиза и этапа исследования. Частота появления спонтанных сгустков является изначально высокой. В обеих группах больных отмечается четкая тенденция к её снижению, с максимальной разницей с исходными показателями через сутки после родоразрешения.

3.4 Анализ течения интраоперационного и послеоперационного периодов при абдоминальном родоразрешении пациенток с массивной кровопотерей

В данной главе представлен анализ течения периоперационного периода 24 пациенток, с кровопотерей более 25% ОЦК, которые составили 3 и 4 группы исследования. Из них у 23 пациенток имелась АИП, у одной пациентки было полное предлежание плаценты.

Для анализа и описания числовых значений в 3 и 4 группах применялись медиана (Me), первый и третий квартили (Q_1 , Q_3). При оценке достоверности различий параметров на различных этапах и между группами применялся критерий Манна-Уитни (U-критерий). Отличия считались достоверными при вероятности более $p < 0,05$.

14 Пациенток 3 группы интраоперационно получали суммарную дозу ТК 40 мг\кг в составе комплексной терапии массивной кровопотери. Дозировка ТК в 3 группе пациенток составила 3000 (2800/3875) мг. Десяти пациенткам 4 группы в

составе терапии кровопотери суммарно вводилось 125 (100/150) мг АМБК, что составляло 1-1,8 мг\кг массы тела.

При проведении предоперационной подготовки у всех пациенток 3 и 4 групп была выполнена катетеризация правой внутренней яремной вены под ультразвуковым контролем. КСЭА использовалась для обезболивания в 100% случаев в 3 и 4 группах женщин [5]. Внутривенная седация после извлечения плода потребовалась у 1 пациентки (7%) в группе с ТК и у 4 пациенток (40%) в группе АМБК ($p < 0,05$). Переход на общую анестезию был выполнен в группе ТК у 2 пациенток (14%), в группе с АМБК у 1 пациентки (10%). Причиной для комбинированной общей анестезии с ИВЛ во всех случаях послужила одномоментная массивная кровопотеря с клиникой геморрагического шока 3 степени. Интраоперационная кровопотеря при этом составляла от 3000 мл, 5500 мл и 6500 мл. Гистерэктомия была выполнена у 2 пациенток (14%) в 3 группе и у 1 пациентки (10%) в 4 группе ($p > 0,05$). Во всех случаях причиной послужило неуправляемое массивное кровотечение.

3.4.1 Анализ гемодинамических показателей у пациенток 3 и 4 групп исследования

Медианная продолжительность операции в 3 группе пациенток с ТК составила 100,5 (82,7/116) минут, а в 4 группе пациенток – 123,0 (82,5/137,7) минут ($p>0,05$). Для поддержания целевых показателей АД применение вазопрессоров потребовалось у всех пациенток 3 и 4 групп. Постоянная инфузия норэпинефрина использовалась в группе ТК у всех пациенток, в группе АМБК - у 13 пациенток (90%). Дозировка норэпинефрина составляла 10-380 нг\кг\мин. Таким образом, интраоперационно было обеспечено среднее АД выше 60 мм рт.ст., за исключением пациенток с геморрагическим шоком. Средние значения АД и пульса в обеих группах находились в пределах нормативных значений и были сопоставимы в контрольных точках исследования. Статистически значимых различий в показателях АД и пульса по сравнению с исходными значениями в 3 и 4 группах выявлено не было ($p>0,05$). Средние показатели АД и пульса были также сопоставимы в обеих группах в аналогичных точках исследования и не имели статистически значимой разницы ($p>0,05$). Гемодинамические показатели на всех этапах исследования представлены в таблице 23.

Таблица 23. Динамика гемодинамических показателей у пациенток 3 и 4 группы (Me (Q₁/Q₃))

Показатели	Исходное значение		Перед разрезом		Через 30 минут после введения ИФ		1 час после операции		6 часов после операции		Сутки после операции	
	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр
Систолическое АД, мм рт.ст.	120 106/131	118 113/123,5	108,5 103,2/ 113,7	111 108/ 116,5	99 95/114,7	99,5 96/115	102 97/117,5	104 92/114,5	111,5 105,5/ 119,7	113,5 110,2/119	113,5 110,2/ 119,5	113,5 108,2/121
Диастолическое АД, мм рт.ст.	69 65,5/76, 7	77,5 71,5/80,7	61,5 55,5/69	71 64/80,5	54 49/57,5	54 50,7/59	54 48,5/58	58 52,5/62,7	66 59/71,5	68,5 60,5/72	72,5 67/77	74 68,2/78,7
Среднее АД, мм рт.ст.	92 85/93,7	92 88,5/95	80,5 76/88,7	89 80,2/95,5	72,5 68,5/79,5	71,5 63/74,5	72 69/77,7	71 62/74	71 67,5/74	73 66,7/78,5	87,5 81,5/89,7	86,5 80/88,7
Пульс, ударов в мин.	85 75/91	87 77/93	92 83/97	92 82/98	83 77/95	84 74/92	83 77/94	84 75/90	84 75/91	82 72/91	81 72/90	78 69/88

* при $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

** при $p < 0,05$ при сравнении между группами

Показатели центральной гемодинамики были исследованы у 5 пациенток из группы ТК и у 5 из группы АМБК. Исходные значения у всех пациенток соответствовали норме для данной возрастной группы. Исходные средние показатели доставки кислорода, СИ и ОПСС не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). Перед кожным разрезом доставка кислорода в 3 группе составляла 852 (662\928) мл\мин, в 4 группе – 766 (651\784) ($p > 0,05$). При этом СИ был сопоставим: в 3 группе 2,8 (2,8\3,1) л\мин\м², в 4 группе – 2,9 (2,4\3,5) л\мин\м² ($p > 0,05$). Интраоперационно отмечалось статистически ОПСС и индекс ОПСС не имели значимой динамики в 3 группе. В 4 группе во время операции отмечалось статистически значимое снижение ОПСС ($p < 0,05$). Показатели СВ и СИ в динамике не имели статистически значимых отличий от исходных в периоперационном периоде ($p > 0,05$). В раннем послеоперационном периоде данные показатели возвращались к исходным. УО в 3 и 4 группах в периоперационном периоде не имел статистически значимых различий между группами и значимой динамики по сравнению с исходными показателями ($p > 0,05$). Достоверных различий показателей центральной гемодинамики между группами не выявлено. Средние показатели центральной гемодинамики в стандартных точках представлены в таблице 24. Динамика показателей СИ в 3 и 4 группах представлена на диаграммах 3 и 4 соответственно; динамика ОПСС в 3 и 4 группах – на диаграммах 5 и 6 соответственно.

Таблица 24. Показатели центральной гемодинамики у пациенток 3 и 4 групп исследования (Me (Q₁/Q₃))

Показатели	Исходное значение		Перед разрезом		Через 30 минут после введения ИФ		1 час после операции		6 часов после операции	
	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр
Доставка кислорода (мл\мин)	752 553/786	812 708/867	852 662/928	766 651/784	776 770/912	802 754/902	781 754/926	751 743/887	780 550/1121	783 536/1084
ОПСС (дин\с\см ⁻⁵)	1544 1281/1565	1362 971/1758	1237 1027/1436	1254 1148/1317	1311 834/1729	990 893/1185*	1395 906/1527	1275 856/1421	1408 1211/1439	1361 1181/1789
СВ (л\мин)	4,8 4,3/6,1	4,9 4,6/6	4,5 4,1/6,4	4,6 4,4/5,3	5,1 3,9/6	5,3 4/5,8	4,6 4,3/5,6	4,9 4,2/6,2	4,2 4,2/4,7	4,8 4,3/6,1
СИ (л\мин\м ²)	2,5 2,3/3,2	2,6 2,1/3,3	2,8 2,8/3,1	2,9 2,4/3,5	3,2 3/3,3	3,1 2,1/3,5	3,0 2,2/3,5	3,0 2,5/3,3	3,4 2,7/3,5	3,1 2,4/3,3
УО (мл\кг)	1,18 1,16/1,22	1,20 1,14/1,25	1,12 0,97/1,16	1,16 1,08/1,2	1,14 1,02/1,16	1,11 0,98/1,24	1,25 1,11/1,31	1,27 1,06/1,36	1,16 1,08/1,28	1,21 1,08/1,38

* при p<0,05 по сравнению с исходным значением

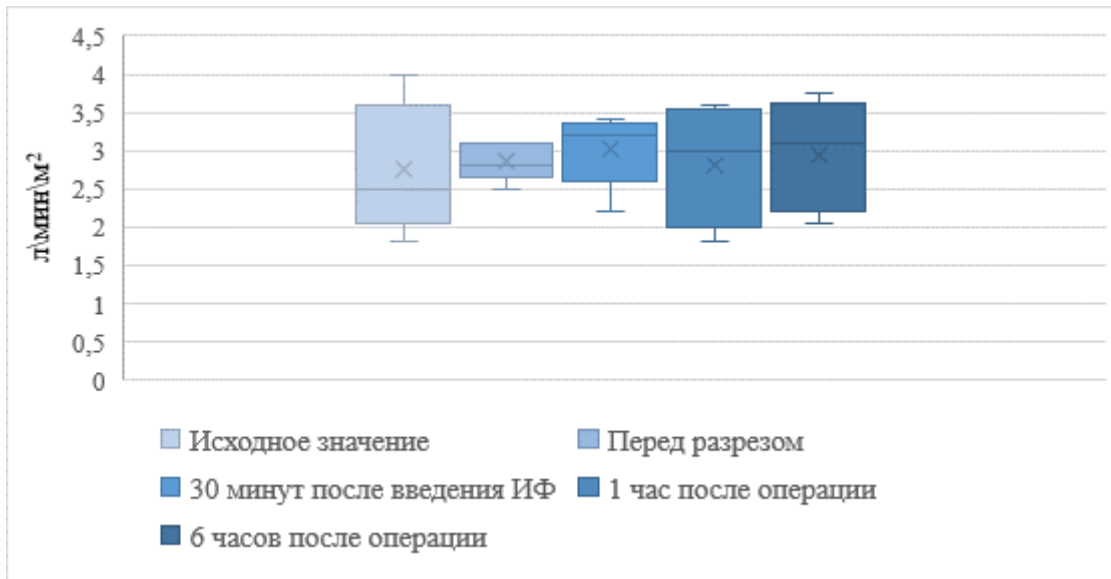


Диаграмма 3.

Динамика сердечного индекса у пациенток 3 группы исследования.

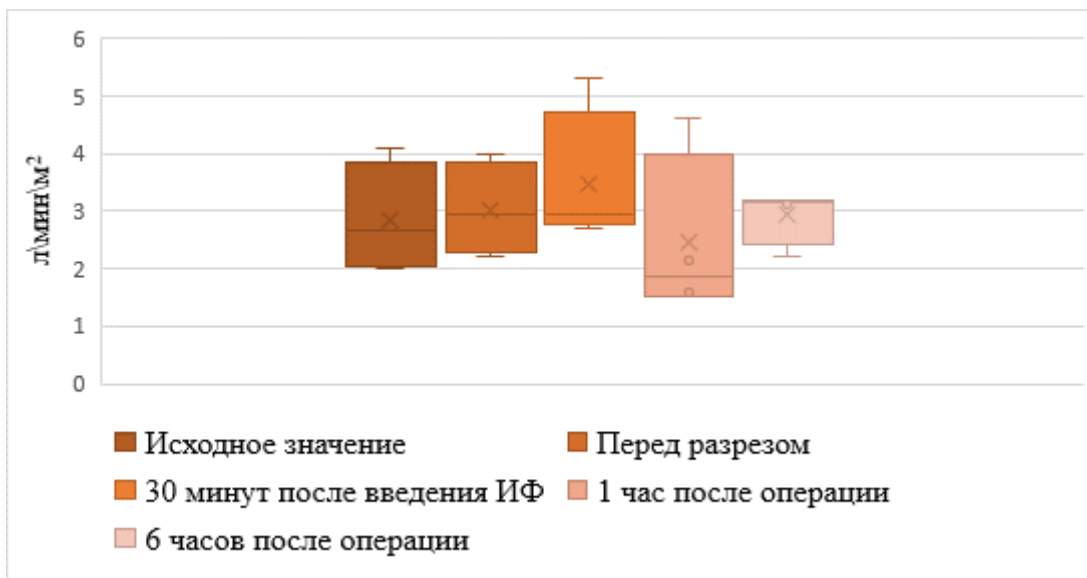


Диаграмма 4.

Динамика сердечного индекса у пациенток 4 группы исследования.

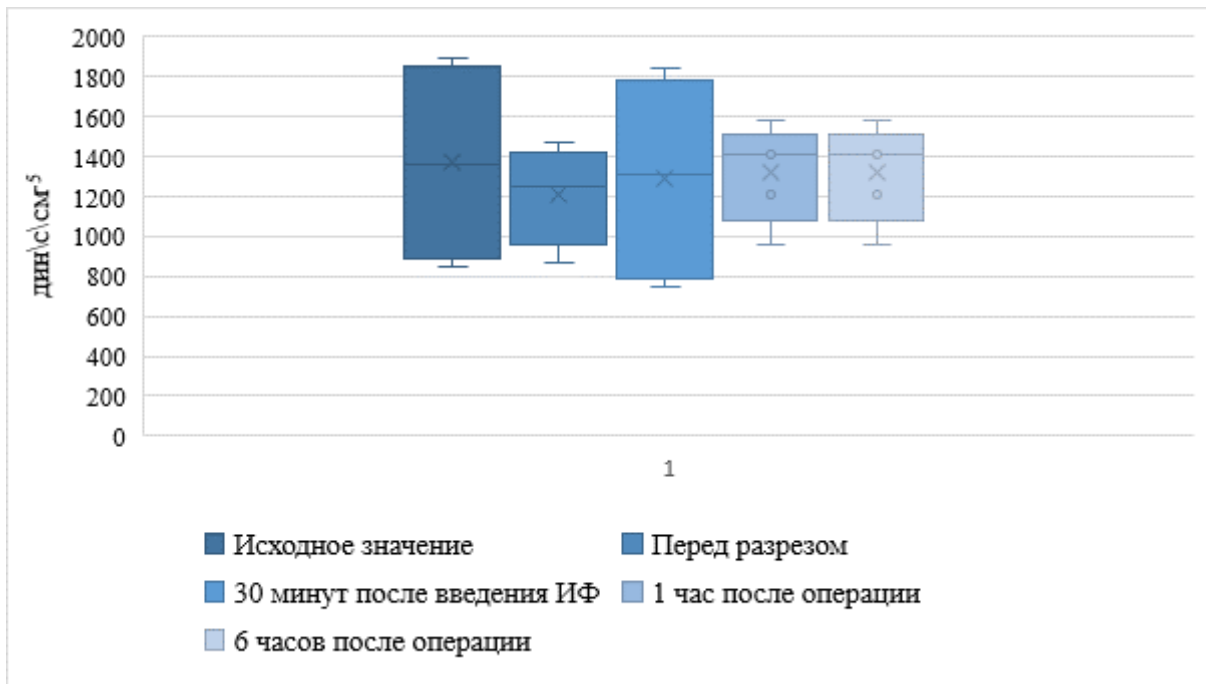


Диаграмма 5.

Динамика ОПСС у пациенток 3 группы исследования.

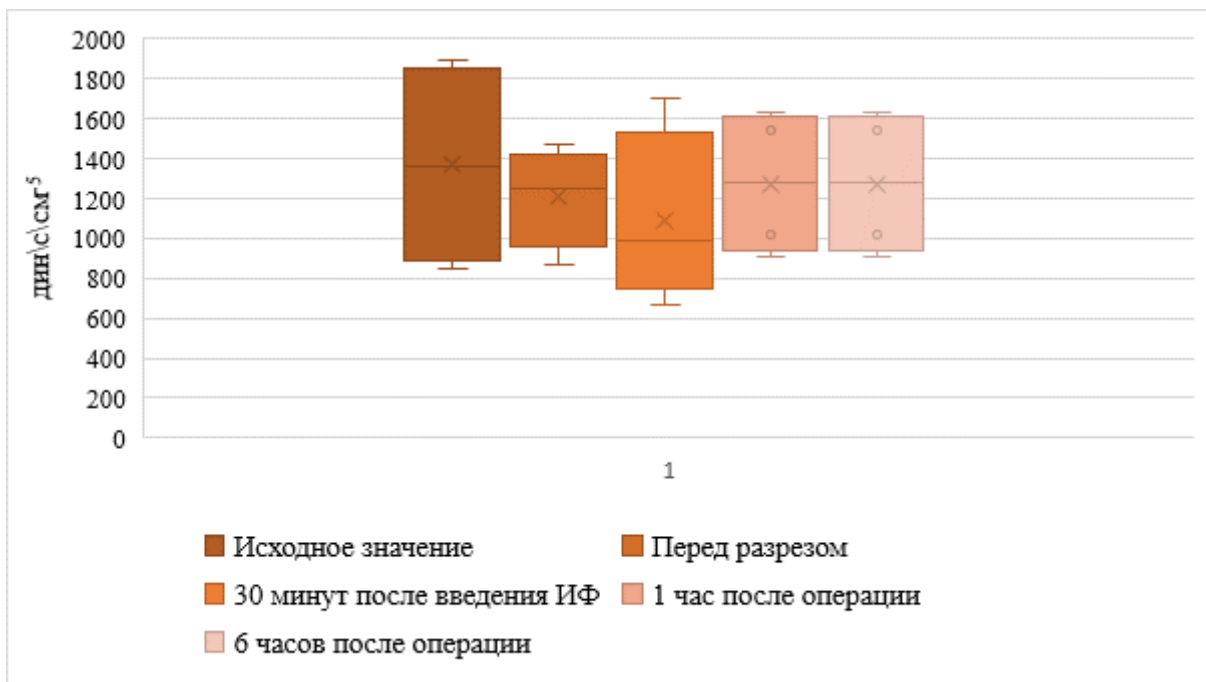


Диаграмма 6.

Динамика ОПСС у пациенток 4 группы исследования.

3.4.2 Анализ уровня лактата у пациенток 3 и 4 групп исследования

Анализ показателей уровня лактата венозной крови у пациенток с массивной кровопотерей показал, что средний уровень лактата до операции был сопоставим: в группе ТК – 0,9 (0,8\1,3) ммоль\л, в группе АМБК – 0,9 (0,8\1,7) ммоль\л ($p=0,74$). Интраоперационно в обеих группах отмечалось практически трехкратное увеличение среднего уровня лактата: в 3 группе он возрос до 3,2 (1,9\4,6) ммоль\л, а в 4 группе - до 3,2 (1,6\3,8) ммоль\л ($p=0,72$). Через 1 час после операции уровень лактата составлял в 3 группе 2,8 (2,1\4,8) ммоль\л, в 4 группе - до 3,9 (2,2\4,7) ($p=0,31$). Различия уровня лактата венозной крови во время операции, через 1 час и через 6 часов после родоразрешения по сравнению с исходными значениями были статистически значимы ($p<0,05$). Через 6 часов после родоразрешения отмечалось снижение уровня лактата в 3 группе больных до 1,9 (1,2\2,6) ммоль\л, в 4 группе до 2 (1,8\2,8) ммоль\л ($p=0,95$). Максимальные уровни лактата были зарегистрированы во время операции у пациентки в группе ТК при кровопотере 3200 мл – 7,2 ммоль\л, и у пациентки в группе с АМБК при кровопотере 5300 мл – 8,1 ммоль\л. У данных двух пациенток была выполнена гистерэктомия. Третий случай гистерэктомии произошел у пациентки группы с ТК с кровопотерей 6500 мл, у которой уровень лактата составил 5,5 ммоль\л.

Таким образом, можно предположить, что повышение уровня лактата более 5 ммоль\л указывает на тяжесть массивного жизнеугрожающего кровотечения, и, как следствие этого, последующую гистерэктомию.

Средние показатели уровня венозного лактата в аналогичных точках исследования были сопоставимы. Из чего следует, что выбор ингибитора фибринолиза в составе комплексной терапии кровотечения не влияет на этот показатель. Причиной увеличения уровня лактата являлась массивная кровопотеря.

Средние показатели концентрации лактата венозной крови у пациенток с массивной кровопотерей 3 и 4 групп исследования представлены в таблице 25. Динамика уровня лактата у пациенток в 3 и 4 группах представлена на диаграммах 7 и 8 соответственно.

Таблица 25. Динамика среднего уровня лактата венозной крови у пациенток 3 и 4 групп исследования (Me (Q₁/Q₃))

Уровень лактата, ммоль\л	Исходный	30 минут после введения антифибринолитика	1 час после операции	6 часов после операции
3 группа (n=14)	0,9 0,8/1,3	3,2 1,9/4,6*	2,8 2,1/4,8*	1,9 1,2/2,6*
4 группа (n=10)	0,9 0,8/1,7	3,2 1,6/3,8*	3,9 2,2/4,7*	2 1,8/2,8*

* при $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

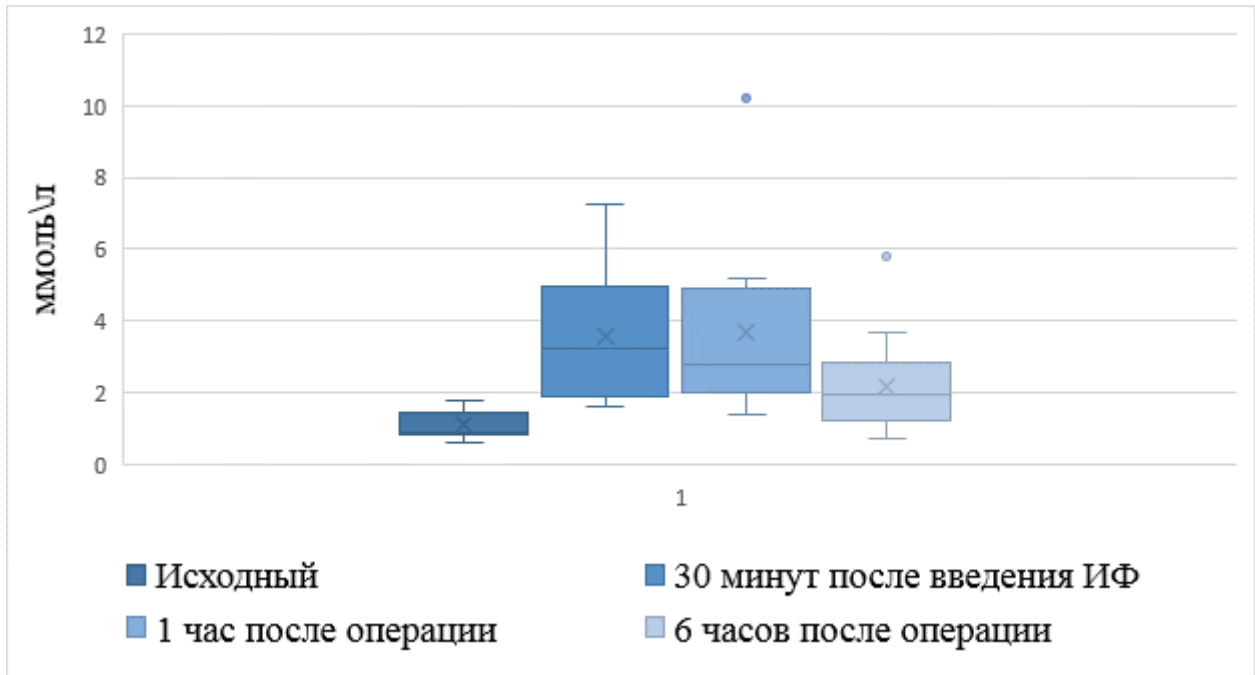


Диаграмма 7.

Динамика уровня лактата у пациенток 3 группы исследования.

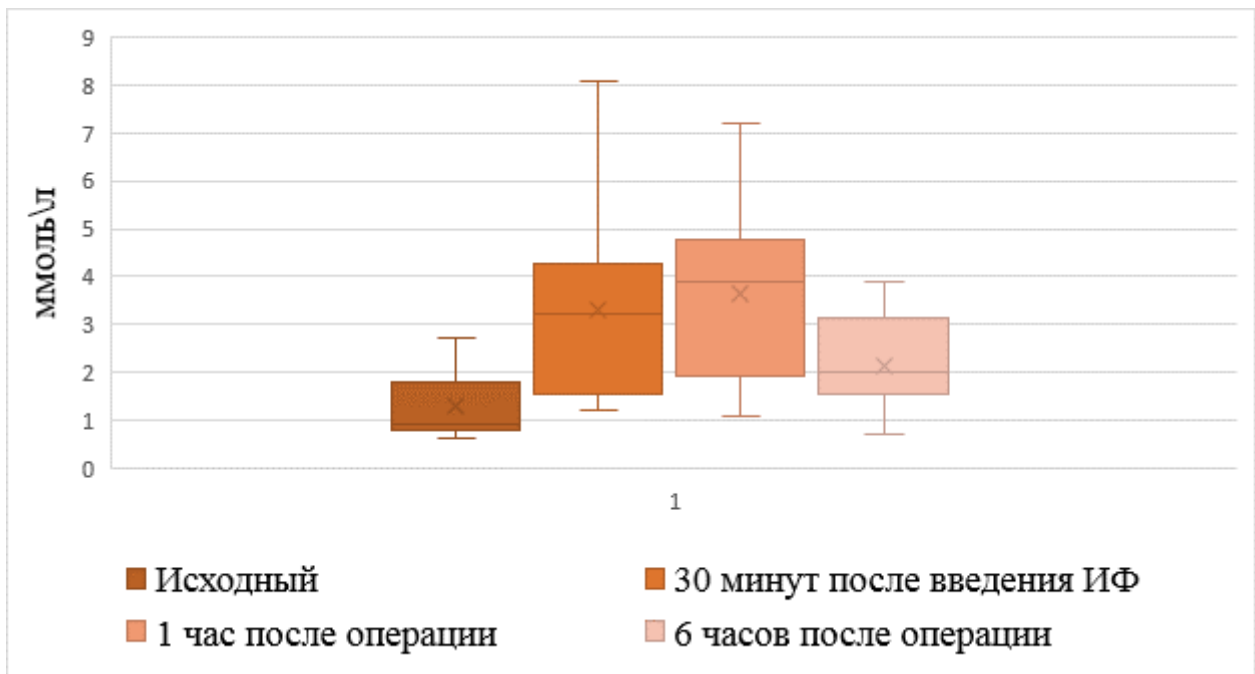


Диаграмма 8.

Динамика уровня лактата у пациенток 4 группы исследования.

3.4.3 Анализ интраоперационного периода у пациенток 3 и 4 групп исследования

Анализ объема кровопотери у пациенток 3 и 4 групп исследования показал, что объем кровопотери во время операции у пациенток в группе ТК составил 2220 (1650\3100) мл, а у пациенток в группе АМБК - 1330 (1220\1620) мл. Разница в объеме кровопотери между группами является статистически значимой ($p < 0,05$). Кровопотеря более 50% ОЦК отмечалась в группе ТК у 4 пациенток (28,6%), в группе АМБК у 2 пациенток (20%). Максимальная кровопотеря у одной женщины в группе ТК составила 6500мл, и у одной пациентки в группе АМБК составила 5300 мл. Обеим пациенткам выполнена гистерэктомия. При оценке кровопотери в процентном соотношении к ОЦК статистически значимое различие отсутствовало: в 3 группе 34,1 (25,6/54,9) % против 26,6 (25,1/30,5) % в 4 группе.

Анализ ИТТ в группах исследования показал, что объем интраоперационной ИТТ в 3 группе пациенток составил 3870 (3535\ 4666) мл, а в 4 группе -2445 (2012\3550) мл; различие статистически достоверно ($p < 0,05$). Объем мочи, полученной во время операции, в 3 группе больных составил 305 (215\460) мл, а в 4 группе -320 (225\445) мл ($p = 0,88$). В периоперационном периоде снижения темпа диуреза не было отмечено ни у одной пациентки из групп исследования.

У всех 24 пациенток обеих групп операция выполнялась в условиях проведения аппаратной реинфузии аутоэритроцитов (Cell Saver5+). Медианный объем возвращенных аутоэритроцитов в 3 группе пациенток составил 612,5 (425\800) мл, а в 4 группе - 385 (350/455) мл ($p < 0,05$). Гематокрит реинфузируемых аутоэритроцитов составлял 55-60%. Гемотрансфузии донорских эритроцитов во время операции не проводились. Переливание свежзамороженной донорской плазмы из расчета не менее 10 мл\кг была проведена 14 пациенткам (100%) из группы ТК и 4 пациенткам (40%) из группы

АМБК ($p < 0,05$). Объем СЗП в группе больных с ТК составил 1010 (877\1267) мл, а в группе больных с АМБК – в среднем составил 900 (770\1220) ($p > 0,05$). Основу инфузионной терапии в обеих группах составляли кристаллоидные растворы. Растворы сукцинированного желатина переливались у 13 пациенток (92,8%) в группе ТК и у 5 пациенток (50%) в группе АМБК ($p < 0,05$) [5]. Объемы и состав ИТТ, средний объем кровопотери и диуреза у пациенток 3 и 4 групп исследования представлены в таблице 26.

Таблица 26. Показатели ИТТ, объема кровопотери и диуреза у пациенток 3 и 4 групп исследования (Me (Q_1/Q_3))

Объём (мл)	Группа 3 (n=14)	Группа 4 (n=10)	p
Кровопотеря (мл)	2220 (1650/3100)	1330 (1220/1625)	$p < 0,05$
Кровопотеря (% ОЦК)	34,1 (25,6/54,9)	26,6 (25,1/30,5)	$p > 0,05$
Кристаллоиды (мл)	2000 (1750/2187)	1500 (1500/2000)	$p > 0,05$
Коллоиды (мл)	500 (500/875)	250 (0/875)	$p < 0,05$
СЗП (мл)	1010 (877/1267)	900 (770/1220)	$p > 0,05$
Аутоэритроциты (мл)	612 (425/800)	385 (350/455)	$p < 0,05$
Суммарная ИТТ (мл)	3870 (3535/4666)	2445 (2012/3550)	$p < 0,05$
Диурез (мл)	305 (215/460)	320 (225/445)	$p > 0,05$

Представленные в таблице 26 данные свидетельствуют о том, что суммарный средний объём ИТТ был ниже в 4 группе больных (2445 (2012/3550)), чем в 3 группе больных (3870 (3535/4666)) ($p < 0,05$). Это обусловлено большим объемом кровопотери в 3 группе женщин ($p < 0,05$). Отсутствие необходимости переливания донорских эритроцитов в операционной обусловлено использованием кровесберегающих технологий, позволяющих поддерживать стабильный уровень гемоглобина.

КПК вводился в группе ТК 8 пациенткам (57,1%), в группе АМБК – 8 пациенткам (80%) ($p < 0,05$). Его использование в группе АМБК у пациенток с кровопотерей 25-30% ОЦК позволило в ряде случаев избежать плазмотрансфузий, что объясняет их достоверно более низкую частоту по сравнению с группой ТК: 40% против 100% ($p < 0,05$). Переливание препаратов донорских эритроцитов в раннем послеоперационном периоде в связи с постгеморрагической анемией потребовал по 1 пациентке из каждой группы.

Неинвазивный мониторинг гемоглобина в интраоперационно и раннем послеоперационном периоде был выполнен у 12 пациенток из группы ТК и 10 пациенток из группы АМБК. Исходный уровень гемоглобина менее 110 г\л был выявлен у 5 исследуемых в группе ТК (41,6%) и у 4 исследуемых (40%) в группе АМБК. Показатель перед разрезом не имел статистически значимой разницы: в группе ТК – 115(108\124) г\л, в группе АМБК – 117(110\135) ($p = 0,78$). Интраоперационное снижение показателя в 3 группе составило 18 г\л, в 4 группе – 16 г\л. Через 6 часов после родоразрешения средний уровень неинвазивно измеренного гемоглобина составлял в 3 группе 103(98\108) г\л, в 4 группе 106 (95\128) г\л ($p = 0,86$). Выявлена обратная связь между объёмом кровопотери и уровнем гемоглобина, измеренным неинвазивно, с весьма высокой силой связи по шкале Чеддока ($r = 0,944$). Статистически значимого изменения данного показателя в динамике по сравнению с исходным в обеих группах не выявлено. Динамика

показателей уровня гемоглобина, измеренного неинвазивно, у пациенток 3 и 4 групп исследования, представлена в таблице 27.

Таблица 27. Динамика показателей уровня гемоглобина у пациенток 3 и 4 групп исследования (неинвазивный мониторинг) (Me (Q₁/Q₃))

	Средний уровень гемоглобина (неинвазивный мониторинг)				
	г\л				
	Исходное значение	Перед разрезом	Через 30 минут после введения ИФ	1 час после операции	6 часов после операции
Группа 3 (n=12)	115 108/124	115 106/122	97 89/105	98 92/111	103 98/108
Группа 4 (n=10)	117 110/135	118 108/135	101 96/121	110 103/120	106 95/128
P	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Анализ показателей гемограммы у 24 беременных 3 и 4 групп, исследования выявил, что уровень гемоглобина менее 110 г\л был у 8 пациенток (57,1%) 3 группе и у 6 пациенток (60%) в 4 группе женщин. Уровень гемоглобина менее 90 г\л был у одной (7,1%) пациентки в 3 и у одной (10%) пациентки в 4 группе исследования. По одной пациентке в каждой группе имели тромбоцитопению легкой степени (уровень тромбоцитов менее 150×10^9 \л).

Уровень гемоглобина интраоперационно снижался в 3 группе до 102 (94\104) г\л, в 4 группе - до 97 (93\103) г\л ($p=0,68$). В раннем послеоперационном периоде средняя концентрация гемоглобина в обеих группах соответствовала анемии легкой степени (гемоглобин менее 110 г\л). Минимальный уровень гемоглобина в 3 группе с ТК через сутки после операции составлял 76 г\л, в группе АМБК - 73 г\л [5]. Уровень эритроцитов по группам был сопоставим в обеих группах на всех этапах, имея тенденцию к незначительному снижению в динамике. Показатели гематокрита имели тенденцию к снижению в обеих группах больных. Снижение показателей уровня гемоглобина, гематокрита, числа эритроцитов в 3 и 4 группах больных по сравнению с исходными являются статистически достоверным ($p<0,05$). Показатели содержания тромбоцитов в обеих группах исследования имели аналогичную динамику, с последовательным снижением на всех этапах исследования. Снижение уровня тромбоцитов по сравнению с исходным является статистически достоверным в обеих группах пациенток ($p<0,05$).

Динамика показателей гемоглобина, гематокрита, эритроцитов и тромбоцитов в 3 и 4 группах пациенток представлена в таблице 28. Динамика уровня гемоглобина в 3 и 4 группах отражена на диаграммах 9 и 10 соответственно.

Таблица 28. Динамика показателей уровней гемоглобина, гематокрита, эритроцитов и тромбоцитов в 3 и 4 группах исследования (Me (Q₁/Q₃))

3 группа (n=14) 4 группа (n=10)	Исходное значение		Через 30 минут после введения ИФ		6 часов после операции		Сутки после операции	
	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр
Показатели								
Гемоглобин (г\л)	109 99/115	107 102/111	102 94/104	106 98/113	100 92/107	99 92/106	94* 93/98	93* 84/95
Эритроциты (x10 ¹² \л)	3,7 3,4/3,9	3,6 3,6/3,9	3,5 3,3/3,7	3,5 3,2/3,7	3,2 2,9/3,3	3,3 2,8/3,4	3,1* 2,9/3,5	3,1* 2,8/3,2
Гематокрит (%)	33,1 30,5/34,1	32,8 31,1/39,9	31,5 29,2/35,1	31,6 30,1/34,2	30,3 27,6/31,4	30,0 29,6/31,6	28,7* 25,3/29,8	26,9* 24,3/30,5
Тромбоциты (x10 ⁹ \л)	244 211/272	208 175/229	229 193/284	181 194/209	224 196/278	179 181/234*	202 153/235*	153 132/178*

* при p<0,05 по сравнению с исходным значением

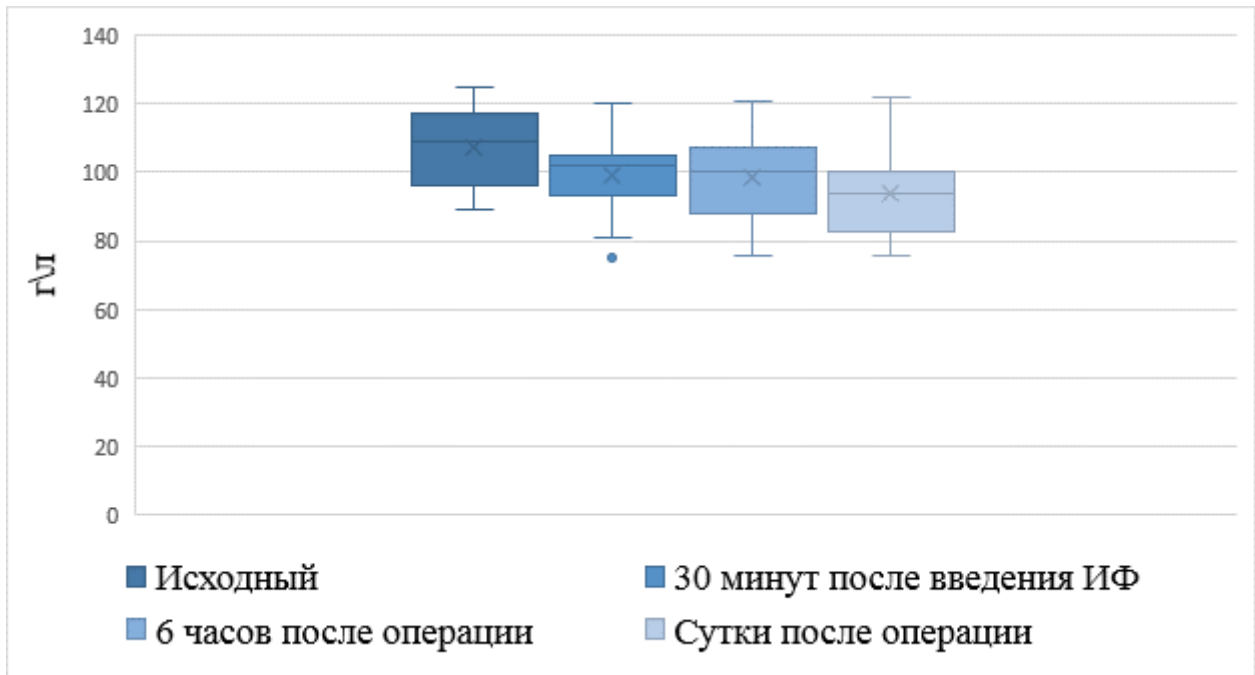


Диаграмма 9.

Динамика уровня гемоглобина у пациенток 3 группы исследования.

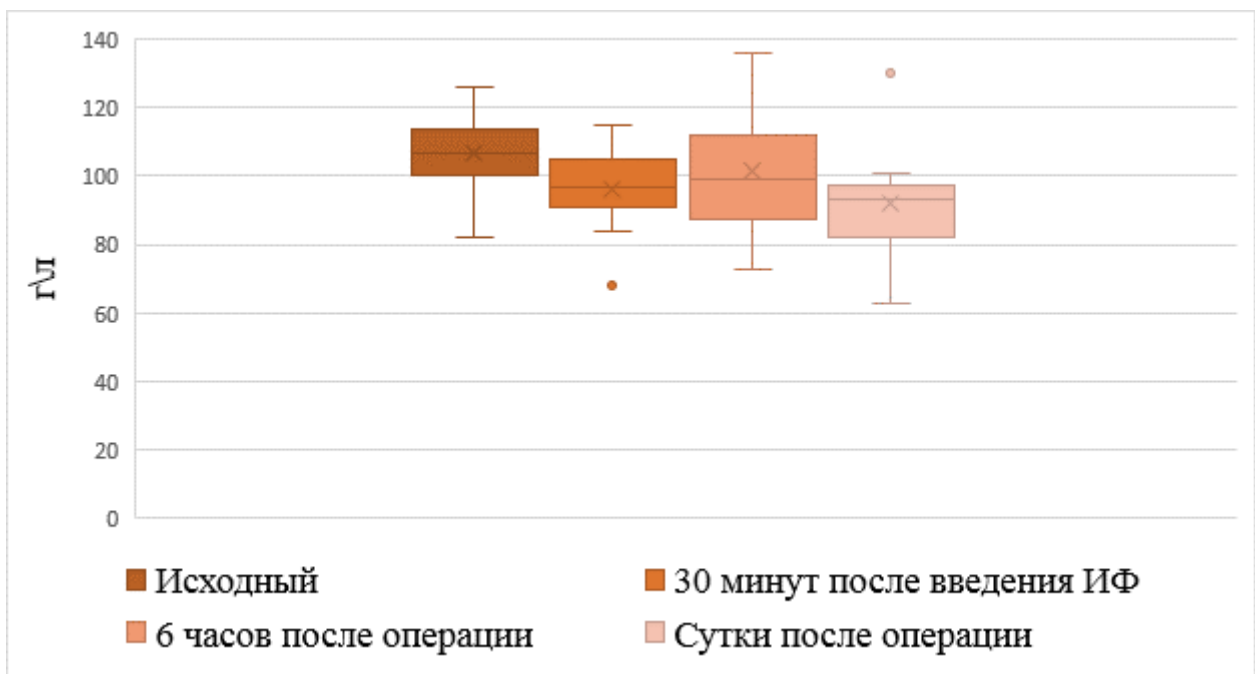


Диаграмма 10.

Динамика уровня гемоглобина у пациенток 4 группы исследования.

При сопоставлении показателей уровня гемоглобина, измеренного неинвазивным методом, и полученного в результате инвазивного метода исследования (гемограмма) в аналогичных точках, выявлены более высокие показатели гемоглобина при неинвазивном мониторинге.

Максимальная разница отмечена в исходной точке, которая составила в 3 группе 9,1 г\л, в 4 группе – 14 г\л. Через 6 часов после родоразрешения разница средних показателей минимально составляла в 3 группе - 5,2 г\л, а в 4 группе - 9,9 г\л. При корреляционно-регрессивном анализе выявлена прямая связь между исследуемыми признаками с очень высокой силой в 3 и 4 группах ($r=0,984$ и $r=0,974$ соответственно).

Таким образом, при массивной кровопотере диагностическая ценность использования Massimo Rainbow Set является спорной. Использовать методику с такой погрешностью для принятия решений о проведении гемотрансфузий не целесообразно. Сравнительная характеристика уровней гемоглобина, измеренного двумя методами, приведена в таблице 29.

Таблица 29. Сравнительная характеристика показателей гемоглобина, измеренного инвазивным и неинвазивным методами в периоперационном периоде, у пациенток 3 и 4 групп исследования (Me (Q₁/Q₃))

3 группа (n=14) 4 группа (n=10)	Исходное значение		Через 30 минут после введения ИФ		6 часов после операции	
	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр
Гемоглобин (неинвазивно; г\л)	115 108/24	117 110/135	97 89/105	101 96/121	103 98/108	106 95/128
Гемоглобин (общий анализ крови; г\л)	109 99/115	107 102/111	102 94/104	106 98/113	100 92/107	99 92/106
P	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

3.4.4 Анализ состояния новорожденных у пациенток 3 и 4 групп исследования

Проводя анализ, следует отметить, что все новорожденные были недоношенными в силу раннего родоразрешения матерей с аномалиями плацентации. Срок гестации в 3 группе исследования в среднем составил 34,5(34\35) недели, а в 4 группе – 35 (34\35) (p=0,81). Анализ состояния новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте показал, что у новорожденных от

матерей 3 группы исследования оценка составила 8 (7\8) баллов, у новорожденных от матерей 4 группы – 8 (7\8) баллов ($p=0,9$). На 5 минуте оценка по шкале Апгар составляла в 3 группе 8 (8\9) баллов и 8 (8\8) баллов в 4 группе ($p=0,7$). Время пребывания новорожденных в стационаре до выписки в 3 группе было 14 (11\18) суток, в 4 группе – 17 (10\20) суток ($p=0,64$). Таким образом, статистически значимых различий в оценке по шкале Апгар на 1 и 5 минутах у новорожденных от матерей 3 и 4 групп исследования, а также времени их пребывания в стационаре не выявлено.

3.4.5 Анализ послеоперационного периода пациенток 3 и 4 групп исследования

В раннем послеоперационном периоде в 3 группе пациенток одна пациентка (7,1%) потребовала проведения продленной ИВЛ в течение 4 часов и вазопрессорной поддержки ввиду сверхмассивной кровопотери (6500мл). Динамическая кишечная непроходимость в первые сутки после операции развилась у 2 пациенток из 3 группы ТК (14,2%), и у 3 пациенток из группы АМБК (30%).

В раннем послеоперационном периоде одной пациентке 3 группы и одной пациентке 4 группы исследования была проведена гемотранфузия в связи с постгеморрагической анемией (уровень гемоглобина составлял менее 70 г\л). Объём перелитых донорских эритроцитов составил 580 мл и 600 мл соответственно.

В раннем послеродовом периоде транексамовая кислота была введена только одной пациентке (7,1%) в 3 группе исследования. Введения АМБК не потребовалось ни одной женщине из 4 группы исследования. Переливание СЗП проведено 4 пациенткам (28,4%) из группы ТК, и одной пациентке (10%) из группы АМБК. Объем плазмотрансфузии в группе ТК составил 850 (830/1070), в группе АМБК - 930 мл ($p>0,05$).

Объем кровопотери в первые сутки после родоразрешения у больных в группе ТК в среднем составил 186 (150/235) мл, а в группе АМБК 166 (145/226) мл ($p>0,05$).

Объем инфузионной терапии в палате интенсивной терапии в первые сутки после родоразрешения был статистически значимо больше в 3 группе пациенток, по сравнению с показателем в 4 группе больных АМБК: 615 (250/870) мл и 655 (280\ 910) мл соответственно ($p>0,05$).

Анализ временных показателей послеоперационного периода показал сходное время активизации, время лечения в ОРИТ и время начала лактации у пациенток 3 и 4 группы. Время от родоразрешения до выписки составило в 3 группе женщин 6 (5/7) суток, в 4 группе - 6 (5/8) суток ($p>0,05$). Таким образом, у пациенток с массивной кровопотерей выбор ингибитора фибринолиза при лечении массивной кровопотери не влиял на временные показатели течения послеродового периода. Характеристика течения послеоперационного периода у женщин 3 и 4 групп исследования представлена в таблице 30.

Таблица 30. Характеристика течения послеоперационного периода у женщин 3 и 4 групп исследования (Me (Q₁/Q₃))

	Активизация, часы	Пребывание ОРИТ, часы	Пребывание в стационаре, сутки	Начало лактации, сутки
3 группа (n=14)	7 6/9	22 20/27	6 5/7	2 2/3
4 группа (n=10)	8 7/11	24 22/28	6 5/8	2 2/4
P	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Осложнения анестезиологических манипуляций были зарегистрированы у двух пациенток (14,2%) 3 группы исследования. Произошел 1 случай непреднамеренной пункции общей сонной артерии при постановке ЦВК (7,1%) и 1 случай непреднамеренной пункции твердой мозговой оболочки иглой Туохи с последующим развитием постпункционной головной боли. У пациенток группы с АМБК осложнений анестезиологических манипуляций не было ни в одном случае.

3.4.6 Оценка функции почек у пациенток 3 и 4 групп исследования

Нарушения функции почек перед оперативным родоразрешением у пациенток 3 и 4 групп выявлено не было, о чем свидетельствовали показатели диуреза, СКФ, доплерографические данные. Исходный средний показатель темпа диуреза в группе ТК составлял 1,1 (0,8/1,4), в группе АМБК 1,3 (0,8/1,5) ($p=0,76$). Через 6 часов после операции у пациенток обеих групп имело место увеличение темпа диуреза в 3 группе женщин до 1,4 (1,0/1,8) мл\кг\час и до 1,6 (1,4/2,1) мл\кг\час в 4 группе женщин соответственно ($p=0,68$). Через сутки после операции средний темп диуреза в группе ТК составлял 1,2 (0,8/1,3) мл\кг\час, а в группе женщин с АМБК 1,3 (0,9/1,5) мл\кг\час ($p=0,84$). В динамике темп диуреза, СКФ и показатели кровотока не имели статистически значимых различий с исходными показателями ($p>0,05$). Следует отметить, что показатели в 3 и 4 группах не различались статистически значимо не только между собой, но и со средними показателями пациенток без массивной кровопотери.

Через 6 часов после операции в 3 группе исследования 3 пациентки (21,4%) имели незначительное снижение СКФ (до 63 мл\мин\1,73 м²). У пациенток 4 группы не было зарегистрировано снижения СКФ ни на одном из этапов.

По данным доплерографии ствола почечных артерий у пациенток 3 и 4 групп не было выявлено отклонений в исходных показателях. Через 6 часов после родоразрешения показатели кровотока имели тенденцию к незначительному увеличению. Таким образом, почечные кровотоки не изменялись вследствие массивной кровопотери и терапии, направленной на ее коррекцию.

Динамика показателей почечной функции у пациенток обеих групп представлена в таблице 31.

Таблица 31.

Динамика показателей функции почек у пациенток 3 и 4 групп исследования (Ме (Q₁/Q₃))

	3 группа (n=14)			4 группа (n=10)		
Показатель	Исходный	6 часов после операции	Сутки после операции	Исходный	6 часов после операции	Сутки после операции
Диурез (мл\кг\час)	1,1 0,8/1	1,4 1,0/1,8	1,2 0,8/1,3	1,3 0,8/1,5	1,6 1,4/2,1	1,3 0,9/1,5
СКФ, мл\мин\1,73 м ²	105 99/116	103 94/114	105 98/112	111 101/122	109 98/117	112 102/120
	3 группа (n=5)			4 группа (n=4)		
Ультразвуковая доплерография	Исходный	6 часов после операции		Исходный	6 часов после операции	
ПИ (прав\лев)	0,9 (0,8/1,1) 0,9 (0,8/1,0)	1,0 (0,8/1,1) 1,0 (0,8/1,1)		0,9 (0,8/1,2) 0,9 (0,8/1,0)	0,9 (0,8/1,1) 0,9 (0,8/1,0)	
ИР (прав\лев)	0,7 (0,6/0,8) 0,7 (0,7/0,8)	0,8 (0,7/0,9) 0,8 (0,6/0,8)		0,7 (0,7/0,8) 0,6 (0,5/0,8)	0,7 (0,7/0,8) 0,7 (0,7/0,8)	
Систолическая скорость, см\сек (прав.\лев.)	66 (60/69) 62 (58/67)	81 (77/89) 81 (74/83)		68 (60/73) 69 (65/73)	78 (76/80) 81 (74/89)	

* при $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

3.5 Динамика показателей системы гемостаза при абдоминальном родоразрешении пациенток с массивной кровопотерей

Для исследования лабораторных показателей гемостаза у пациенток с массивной кровопотерей контроль производился в стандартных точках. Характеристики исходных лабораторных показателей системы гемостаза приведены в главе 3.2.

3.5.1 Анализ показателей состояния системы гемостаза у пациенток 3 и 4 групп исследования

Анализ показателей состояния системы гемостаза у пациенток 3 и 4 групп исследования показал, что через 30 минут после введения ингибитора фибринолиза ВСК в 3 группе больных составляло 5,2 (4,8\6) минуты, в 4 группе - 4,5 (4,3\5,3) минуты ($p=0,66$). Показатель ВСК по Ли-Уайт не показывал статистически значимой динамики в периоперационном периоде по сравнению с исходными значениями в 3 и 4 группах ($p>0,05$). Через 6 часов после операции ВСК по Ли-Уайт составлял в среднем 5,0 (4,5\5,6) минуты в 3 группе и 5,2 (4,8/5,9) минут в 4 группе ($p=0,84$) соответственно.

У пациенток 3 группы показатель АЧТВ перед разрезом составил 28,3 (26\29,9) секунд; у женщин 4 группы исследования АЧТВ в среднем составил 26,8 (26,4\27,7) секунд ($p=0,89$), через 30 минут после введения ТК средний показатель составлял 30,8 (27,1\32,6) секунд, а в группе с АМБК - 27,1 (26,4\29,8) ($p=0,55$). Через 1 час после операции АЧТВ составлял в группе ТК возросло до 30,2 (27,1\32,4) секунд, а в группе с АМБК - до 30,7 (26,8/31,7) ($p=0,77$). Через 6 часов после операции среднее АЧТВ в обеих группах фактически было равнозначно: в

группе ТК - 28,3(25,9\30,1) секунд, в группе АМБК - 28,7 (24,6\29,5) секунд ($p>0,05$). Через сутки после операции средний уровень АЧТВ в обеих группах не имел статистически значимой разницы: 30,0 (27,4\32,1) секунд в 3 группе и 29,7 (24,6\31,1) секунд в 4 группе ($p=0,90$). Изменение АЧТВ было статистически значимо отлично от исходного значения в 4 группе через сутки после операции ($p<0,05$), однако имело нормативные показатели.

Анализ показателей содержания фибриногена выявил, что гипофибриногенемия перед кожным разрезом не была зарегистрирована ни у одной пациентки из 3 и 4 групп (минимальная концентрация составила 2,4 г\л). Средний уровень фибриногена перед операцией составил в группе ТК 5,0 (4,3\5,2) г\л, в группе АМБК – 4,6 (4,1\4,9) г\л ($p=0,68$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза он составил 4,4 (3,9\4,9) г\л в группе ТК и 4,6 (4,1\5,0) г\л в группе пациенток с АМБК ($p=0,58$). Через сутки после родоразрешения уровень фибриногена составил в группе ТК 4,6 (3,9\5,0) г\л, в группе АМБК - 4,4 (3,4\5,5) ($p=0,87$). Средний уровень фибриногена у пациенток 3 и 4 групп не имел статистически значимых различий на всех этапах по сравнению с исходными значениями ($p>0,05$). Изменения уровня фибриногена у пациенток обеих групп представлены на диаграммах 11 и 12.

Динамика показателей коагуляционных тестов у пациенток обеих групп представлена в таблице 32.

Таблица 32. Динамика показателей коагуляционных тестов у пациенток 3 и 4 групп исследования (Ме (Q₁/Q₃))

3 группа (n=14) 4 группа (n=10)	Исходное значение		Перед разрезом		Через 30 минут после введения ИФ		1 час после операции		6 часов после операции		Сутки после операции	
	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр
ВСК по Ли-Уайт, минут	4,6 4,3/5,2	5,2 5/5,4	-	-	5,2 4,8/6	4,5 4,3/5,3	5,1 4,6/5,4	5,2 4,8/5,5	5,0 4,5/5,6	5,2 4,8/5,9	-	-
Фибриноген, г\л	4,6 4,1/4,9	5,0 4,3/5,2	4,6 4,1/5,0	4,4 3,9/4,9	4,0 3,5/4,1	4,2 3,6/4,8	3,8 3,6/4,3 *	3,6 3,4/4,1 *	3,9 3,5/4,4	4,1 3,2/4,4	4,4 3,9/5,5	4,6 3,9/5,0
АЧТВ, сек	28,1 26,6/31,7	26,5 22,6/27,7	28,3 26/29,9	26,8 26,4/27,7	30,8 27,1/32,6	27,1 26,4/29,8	30,2 27,1/32,4	30,7 26,8/31,9	28,3 25,9/30,1	28,7 24,6/29,5	30,0 27,4/32,1	29,7* 24,6/31,1
ПТВ, сек	12,3 11,6/12,8	11,8 11,5/12,3	11,6 11,1/11,9	11,6 11,1/12,0	12,1 11,3/12,5	11,6 11,2/11,9	11,9 11,1/12,4	11,6 11,1/11,9	11,6 11,0/12,3	11,6 11,2/11,8	11,5 11,2/11,8	11,6 11,3/11,9

* при $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

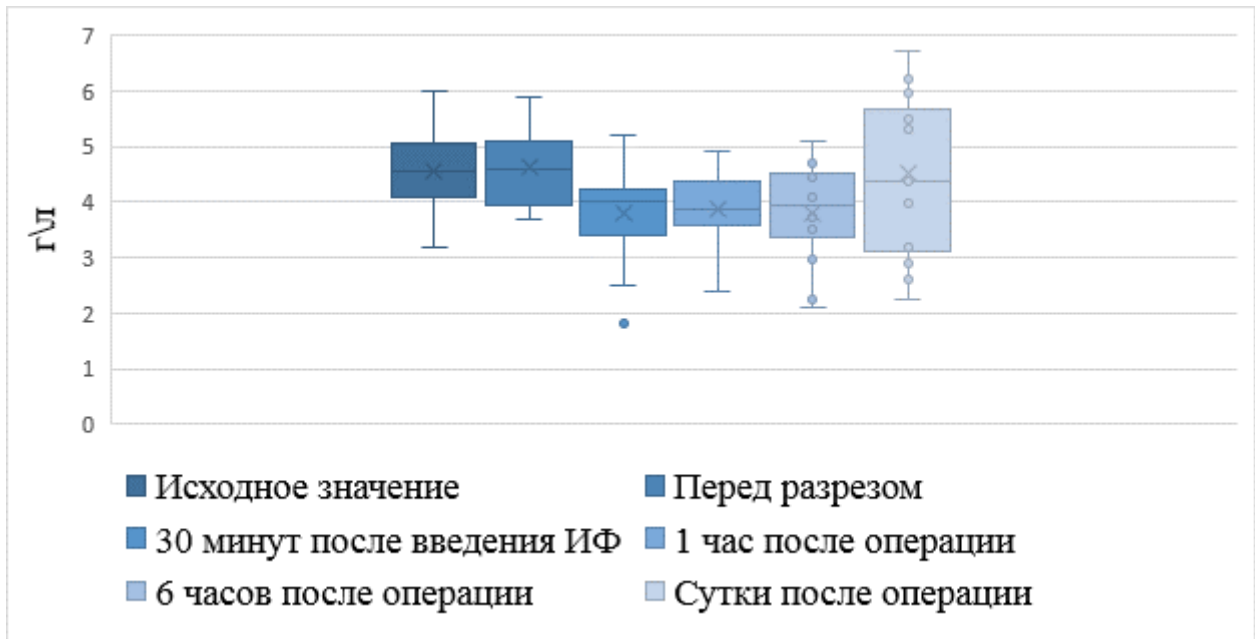


Диаграмма 11.

Динамика уровня фибриногена при массивной кровопотере у пациенток 3 группы исследования.

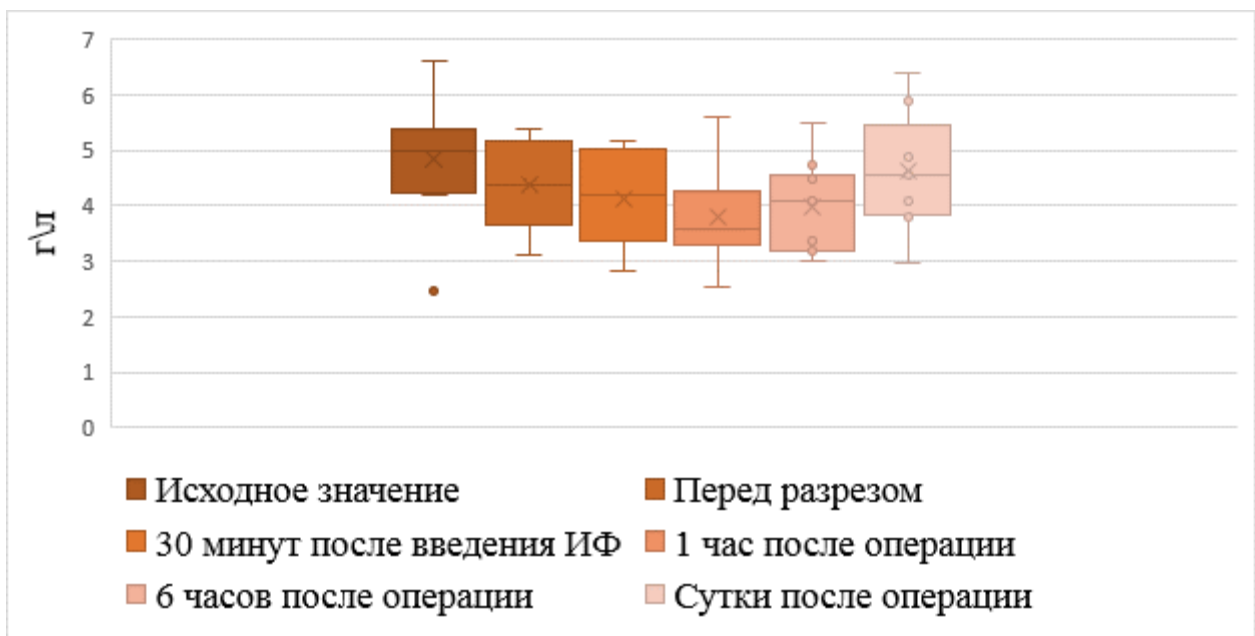


Диаграмма 12.

Динамика уровня фибриногена при массивной кровопотере у пациенток 4 группы исследования.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов фибринолиза - ТК и АМБК в лечебных дозировках в составе комплексной терапии массивной кровопотери не приводит к значимым изменениям показателей ВСК по Ли-Уайт и коагулограммы. Незначительные изменения значений в периоперационном периоде не были клинически значимыми.

Следует подчеркнуть, что при проведении корреляционно-регрессионного анализа была выявлена обратная связь высокой силы между объемом кровопотери и уровнем фибриногена в 3 и 4 группах пациенток ($r=0,742$ и $r=0,671$ соответственно). Выявленное интраоперационное снижение среднего уровня фибриногена в группах не являлось критичным, что связано с проведением своевременной трансфузионной терапии (СЗП, концентрат протромбинового комплекса) [5].

3.5.2 Анализ показателей ТЭГ у пациенток 3 и 4 групп исследования

Анализ показателей ТЭГ у пациенток с массивной кровопотерей 3 и 4 групп исследования представлен в таблице 33.

По данным ТЭГ у пациенток с массивной кровопотерей значимых изменений $r+k$ в периоперационном периоде по сравнению с исходными значениями не отмечалось ($p>0,05$). Ни на одном из этапов разница $r+k$ в 3 и 4 группах не была статистически значима ($p>0,05$). Перед кожным разрезом средний $r+k$ в группе ТК составлял 14,0 (13,0\16,5) мин, в группе АМБК - 17,0 (15,0\18,0) мин ($p=0,47$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза среднее $r+k$ составило в группе ТК 15,0 (13,0\15,0) мин, в группе АМБК - 16,0 (15,0\17,7) мин ($p=0,84$).

Через сутки после операции средний показатель в группе ТК был сопоставим с показателем до операции 15,0 (13,0\17,0), как и в группе АМБК - 16,5 (15,7\19,2) мин ($p=0,64$). Динамика значений $r+k$ в 3 и 4 группах представлена на диаграммах 22 и 23 соответственно. Средняя максимальная амплитуда перед разрезом была сопоставима в 3 и 4 группах: 51 (49\56) и 55 (50\60) мм соответственно ($p=0,83$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза средний показатель составлял в группе ТК 50 (49\55) мм, в группе АМБК - 50 (49\54) ($p=0,89$). Максимальная амплитуда имела тенденцию к статистически незначимому снижению интраоперационно в обеих группах ($p>0,05$). Через 1 час после родоразрешения Ma составляла в группе ТК 49 (46\52), в группе АМБК - 51 (48\56) ($p=0,81$). Через 6 часов показатель был в группе ТК 50 (48\54) мм, в группе АМБК - 56 (51\58) мм ($p=0,87$). Через сутки после операции средняя максимальная амплитуда в 3 и 4 группах не имела статистически значимой разницы: 55 (52\59) мм и 54 (49\53) мм соответственно ($p=0,84$). Динамика Ma в 3 и 4 группах представлена на диаграммах 24 и 25 соответственно. Индекс тромбодинамического потенциала не имел статистически значимой разницы в 3 и 4 группах. Перед разрезом он составлял в группе ТК 24,7 (17,8\19,2) у.е., в группе АМБК - 20,0 (20,0\22,0) у.е. ($p=0,37$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза ИТП составлял 29,0 (20,0\33,0) у.е. в группе ТК и 19,5 (18,0\21,5) у.е. в группе АМБК ($p=0,24$). В раннем послеоперационном периоде значимой динамики показателя по сравнению с исходными значениями не отмечалось ($p>0,05$). При корреляционно-регрессионном анализе у пациенток 3 и 4 групп выявлена прямая связь умеренной силы между уровнем фибриногена и Ma ($r=0,349$ и $r=0,256$ соответственно). Динамика ИТП в 3 и 4 группах представлена на диаграммах 26 и 27 соответственно.

Цифровые показатели ТЭГ отражены в таблице 33.

Таблица 33.

Динамика показателей тромбоэластограммы у пациенток 3 и 4 групп исследования (Me (Q₁/Q₃))

3 группа (n=12) 4 группа (n=9)	Исходное значение		Перед разрезом		Через 30 минут после введения ИФ		1 час после операции		6 часов после операции		Сутки после операции	
	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр
г+k, мин	14,0 13,0/16,5	17,0 15,0/18,0	15,0 13,0/15,0	16,0 15,0/17,7	14,0 12,0/15,0	14,0 13,0/17,0	14,5 12,0/17,5	14,0 12,0/17,5	15,0 12,0/17,5	15,0 13,0/17,7	15,0 13,0/17,0	16,5 15,7/19,2
Ma, мм	51 49/56	55 50/60	50 49/55	50 49/54	50 48/55	51 48/56	49 46/52	49 47/52	50 48/54	56 51/58	55 52/59	51 49/53
ИТП, у.е.	24,7 17,8/19,2	20,0 20,0/22,0	29,0 20,0/33,0	19,5 18,0/21,5	24,0 20,0/33,0	23,0 20,5/25,0	29,0 27,0/36,0	23,5 21,5/27,0	22,5 20,5/25,5	21,0 19,0/24,5	27,0 24,5/29,2	28,0 23,5/30,0

* при p<0,05 по сравнению с исходным значением

Как следует из данных представленных в таблице 33, в периоперационном периоде не происходило значимых изменений $r+k$ по сравнению с исходными значениями у всех женщин ($p>0,05$). Среднее значение $r+k$ на всех этапах было незначительно выше у пациенток в 3 группе. Ни на одном из этапов разница в показателях $r+k$ в 3 и 4 группах больных не была статистически значима ($p>0,05$).

Через сутки после операции в группе ТК средний показатель $r+k$ был сопоставим с показателем до операции – 15,0 (13,0\17,0) мин, а в группе АМБК был незначительно выше 16,5 (15,7\19,2) мин ($p=0,21$) по сравнению с показателем до операции.

Характеризуя показатель M_a , следует сказать, что средняя максимальная амплитуда перед разрезом была сопоставима в 3 и 4 группах исследования: 51 (49\56) и 55 (50\60) соответственно ($p=0,63$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза средний показатель составлял в группе ТК 50 (49\55) мм, а в группе с АМБК - 50 (49\54) ($p=0,88$). Через 1 час после родоразрешения M_a составляла в группе ТК 49 (46\52) мм, в группе АМБК - 49 (47\52) ($p=0,91$). Через 6 часов показатель в группе ТК был 50 (48\54) мм, в группе АМБК - 56 (51\58) ($p=0,70$). Через сутки после операции средняя максимальная амплитуда в 3 и 4 группах не имела статистически значимой разницы: 55 (52\59) мм и 54 (49\53) мм соответственно ($p=0,84$). Динамика M_a в 3 и 4 группах представлена на диаграммах 13 и 14 соответственно.

Анализ показателей индекса тромбодинамического потенциала в обеих группах больных показал, что он не имел статистически значимой динамики: перед разрезом ИТП в группе ТК в среднем составлял 24,7 (17,8\29,2) у.е., в группе с АМБК – 20,0 (20,0\22,0) у.е. ($p=0,65$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза ИТП составлял в среднем 24,0 (20,0\33,0) у.е. в группе ТК и 23,0 (20,5\25,0) у.е. в группе АМБК ($p>0,05$). В раннем послеоперационном периоде значимой динамики показателя ИТП по сравнению с исходными значениями не отмечалось ($p>0,05$).

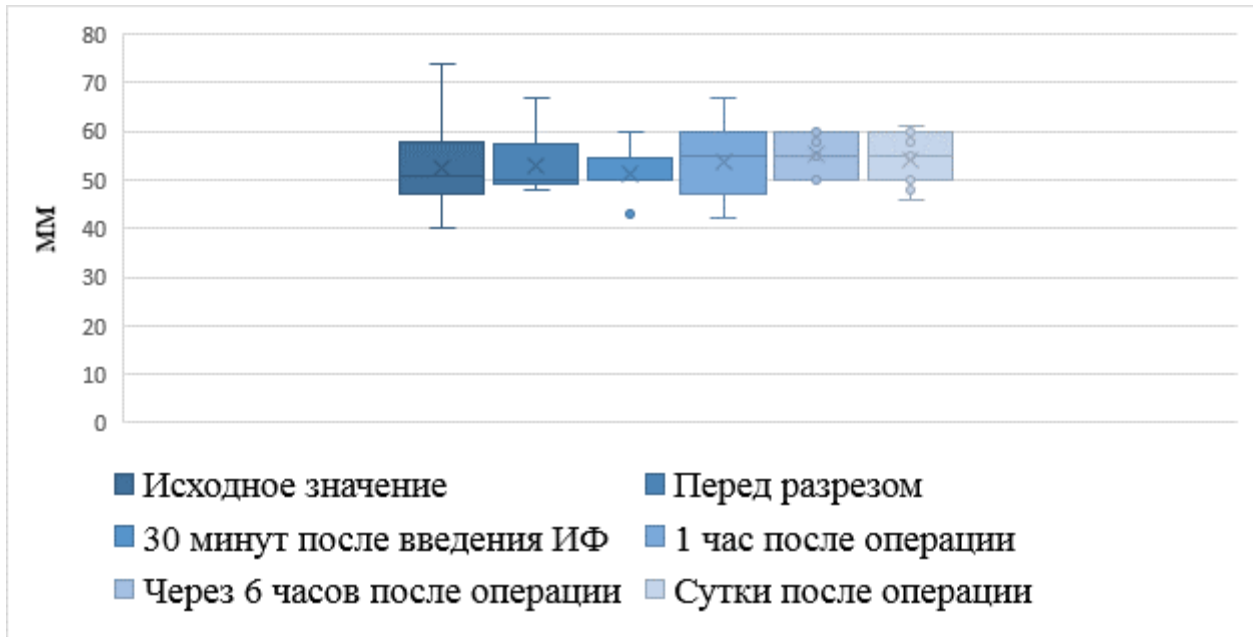


Диаграмма 13.

Динамика показателя Ма у пациенток 3 группы исследования.

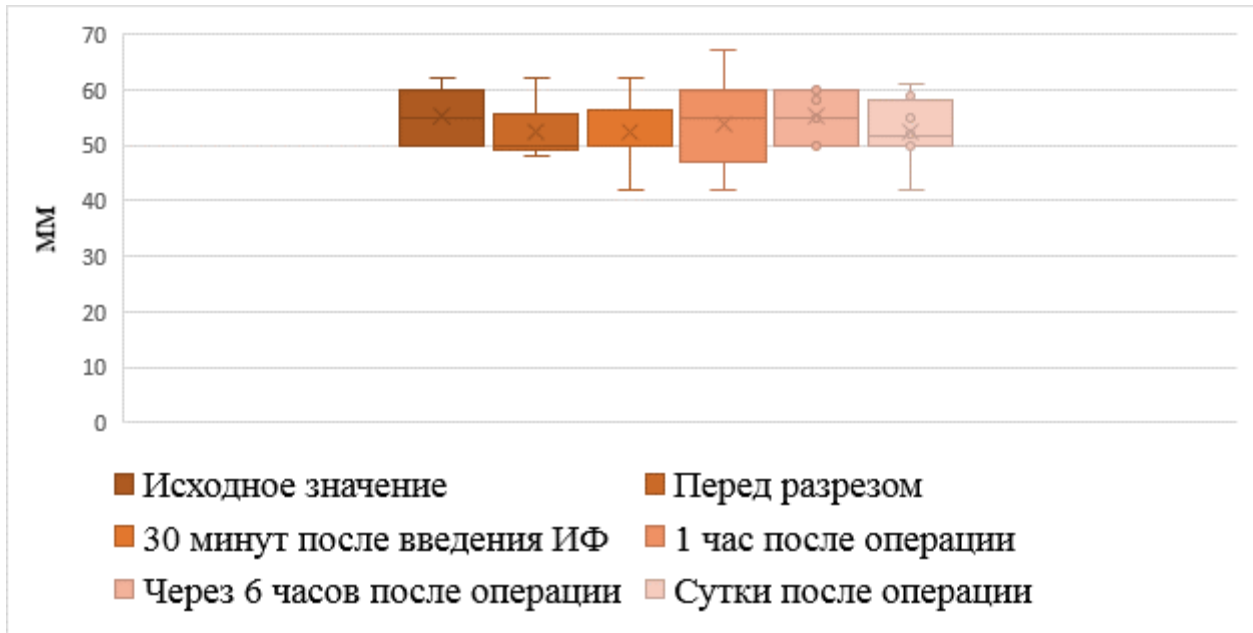


Диаграмма 14.

Динамика показателя Ма у пациенток 4 группы исследования.

При проведении анализа, по данным ТЭГ при массивной кровопотере максимальная амплитуда имела прямую корреляцию с уровнем фибриногена. При этом, достоверных изменений показателя при кровопотере выявлено не было ($p > 0,05$). Следует отметить, что изменение Ма в периоперационном периоде по сравнению с исходным значением не было статистически достоверным ($p > 0,05$). Средний индекс тромбодинамического потенциала в 3 и 4 группах был выше нормы на всех этапах исследования, с незначительным ростом в раннем послеоперационном периоде ($p > 0,05$). Статистически значимой разницы показателей ТЭГ у пациенток 3 и 4 групп в аналогичных точках не выявлено.

3.5.3. Анализ теста «Тромбодинамика» у больных 3 и 4 групп исследования

Результаты анализа теста «Тромбодинамика» у пациенток группы 3 и 4 представлены в таблице 34.

Таблица 34. Динамика показателей теста «Тромбодинамика» у пациенток 3 и 4 групп исследования (Me (Q₁/Q₃))

Показатели	Исходное значение		Перед разрезом		Через 30 минут после введения ИФ		1 час после операции		6 часов после операции		Сутки после операции	
	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр	3 гр	4 гр
Стационар. скорость, мкм\мин	44,2 37,9/47,7	40,9 37,6/51,0	37,7 34,1/43,7	39,2 35,3/47,5	43,5 41,5/46,7	43,7 40,5/45/7	42,5 38,2/47,9	44,4 41,2/47,7	39,5 35,5/43,2	37,5 34,5/40,5	41,0 38,6/48,0	28,0 22,0/30,0*
Задержка роста, мин	0,7 0,7/0,9	0,8 0,7/0,9	0,7 0,7/0,9	0,9 0,7/1,0	0,8 0,7/0,9	0,7 0,7/0,9	0,9 0,7/1,0	0,7 0,7/0,9	0,8 0,7/0,9	0,7 0,7/0,9	0,8 0,7/0,9	0,9 0,7/1,0
Начальная скорость, мкм\мин	67,0 64,7/67,5	65,0 61,0/69,0	65,0 60,0/70,0	63,3 60,5/68,7	71,0 65,0/73,0	66,9 63,4/72,1	67,3 64,1/69,5	67,5 64,0/73,5	69,0 62,0/74,0	64,5 60,5/69,0	68,3 64,3/70,9	68,5 63,0/70,5
РС через 30 минут, мкм	1448 1188/1476	1475 1420/1535	1312 1000/1444	1335 1310/1479	1026 954/1479	1489 1151/1618	1130 960/1430	1409 1019/1465	1437 956/1625	1399 1379/1433	1200 454/1383	1203* 1032/1261
Плотность сгустка, у.е.	27910 25793/ 29433	27710 26063/ 31048	27206 26412/ 28541	24745 23951/ 27846	26557 25414/ 28126	27651 24319/ 30578	26237 24562/ 28245	27176 23571/ 29951	27079 26534/ 27931	27490 23540/ 30846	28548 27168/ 29334	29903 27733/ 33035
ЧПСГ, %	30%	40%	66,6%*	90%*	66,6%*	80%*	41,6%	30%	58,3%	30%	33,3%	30%

* при $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

Как следует из данных, представленных в таблице 34, средний показатель задержки роста сгустка не имел значимой динамики по сравнению с исходным значением ($p > 0,05$) и был сопоставим между группами в аналогичных точках исследования ($p > 0,05$). Средняя стационарная скорость перед кожным разрезом в группе ТК составляла 37,7 (34,1\43,7) мкм\мин, в группе АМБК - 39,2 (35,3\47,5) мкм\мин ($p = 0,72$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза средняя стационарная скорость составляла: в группе ТК - 43,5 (41,5\46,7) мкм\мин, в группе АМБК - 43,7 (40,5\45,7) мкм\мин ($p = 0,82$). В раннем послеоперационном периоде отмечалась тенденция к незначительному снижению этого показателя. Через 1 час средняя стационарная скорость составляла в группе больных с ТК 42,5 (38,2\47,9) мкм\мин, в группе с АМБК - 44,4 (41,2\47,7) мкм\мин ($p = 0,76$). Через 6 часов после родоразрешения: в группе ТК средняя стационарная скорость составила 39,5 (35,5\43,2) мкм\мин, в группе АМБК - 37,5 (34,5\40,5) мкм\мин ($p = 0,81$). Через сутки стационарная скорость в группе АМБК (28,0 (22,0\30,0) мкм\мин) была статистически значимо ниже показателя в группе ТК (36,0 (23,6\38,0) мкм\мин) и исходного показателя ($p < 0,05$). В группе пациенток с ТК статистически значимых различий по сравнению с исходным показателем в динамике не отмечено ($p > 0,05$). Динамика показателей стационарной скорости в 3 и 4 группах представлена на диаграммах 15 и 16.

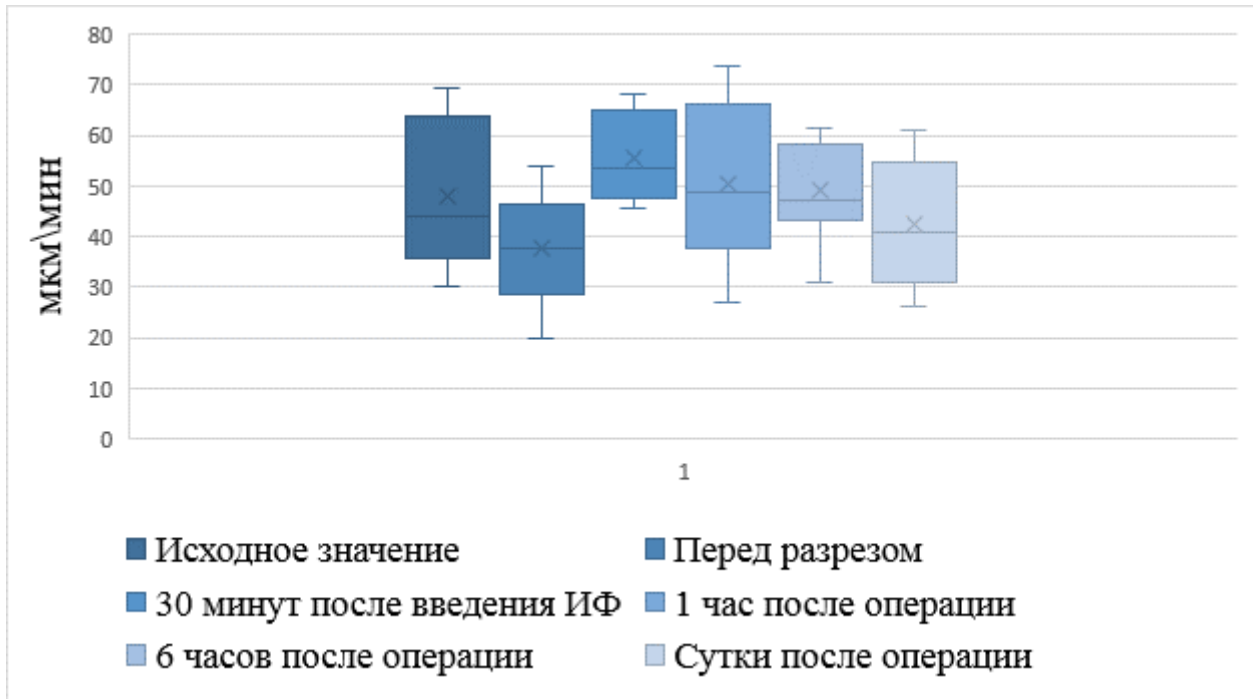


Диаграмма 15.

Динамика стационарной скорости у пациенток 3 группы исследования.

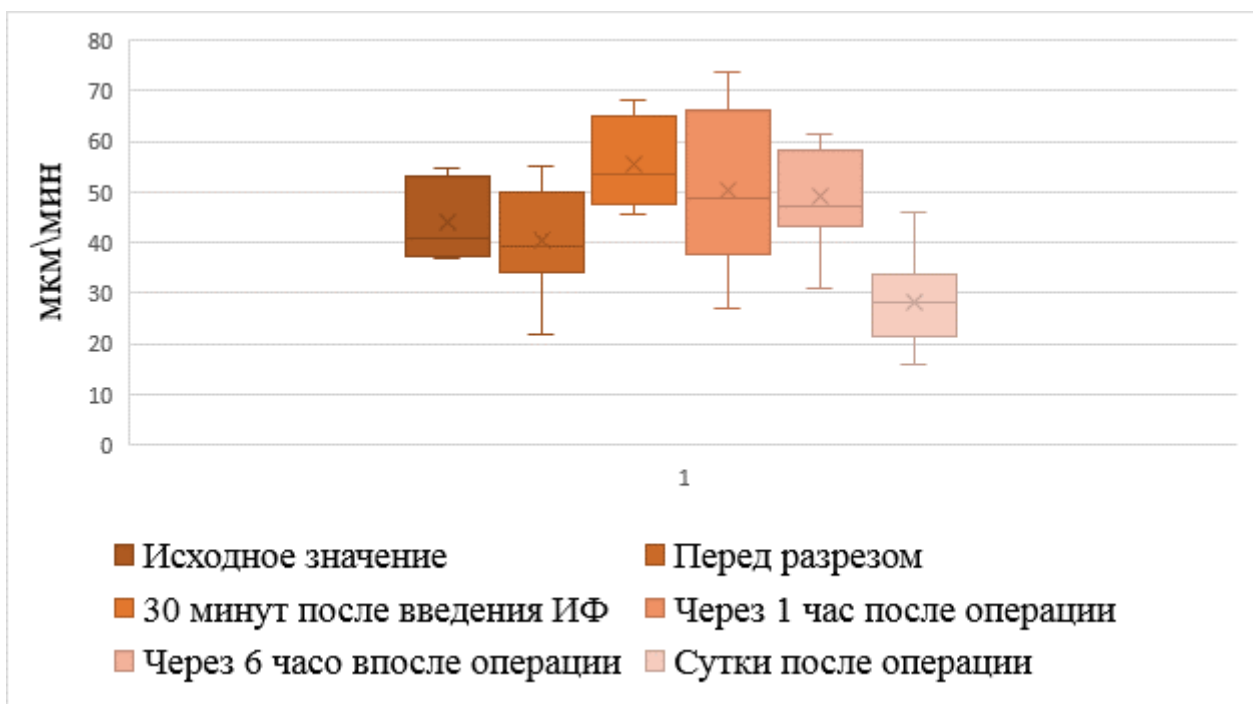


Диаграмма 16.

Динамика стационарной скорости у пациенток 4 группы исследования.

Показатели начальной скорости образования сгустка у пациенток 3 и 4 групп крови имели аналогичную динамику с планомерным увеличением этого показателя на протяжении исследования. Перед кожным разрезом средняя начальная скорость составляла в 3 группе 65,0 (60,0\70,0) мкм\мин, в 4 группе - 63,3 (60,5\68,7) мкм\мин ($p=0,84$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза, она составляла 71,0 (65,0\73,0) мкм\мин в 3 группе и 66,9 (63,4\72,1) мкм\мин в 4 группе ($p=0,64$). Через сутки после родоразрешения показатели составили: 68,3 (64,3\70,9) мкм\мин в 3 группе и 68,5 (63,0\70,5) мкм\мин в 4 группе ($p=0,89$). При проведении корреляционно-регрессионного анализа выявлена прямая связь между начальной скоростью во время операции (через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза) и объёмом кровопотери с высокой силой связи по шкале Чеддока ($r=0,711$ в 3 группе и $r=0,784$ в 4 группе).

Анализ параметров размера сгустка через 30 минут у пациенток обеих групп показал, что перед кожным разрезом в 3 группе он составлял 1312 (1000\1444) мкм, а в 4 группе - 1335 (1310\1479) мкм ($p=0,88$). Изменения данного показателя в периоперационном периоде не имели значимой динамики, а значения в обеих группах оставались нормальными на всех этапах исследования. Через сутки после операции данный показатель составил в 3 группе - 1200 (454\1383), в 4 группе - 1203 (1310\1479); отличие в 4 группе от исходного значения было статистически достоверным ($p<0,05$). Динамика значений размера сгустка через 30 минут после по группам представлена на диаграммах 16 и 17.

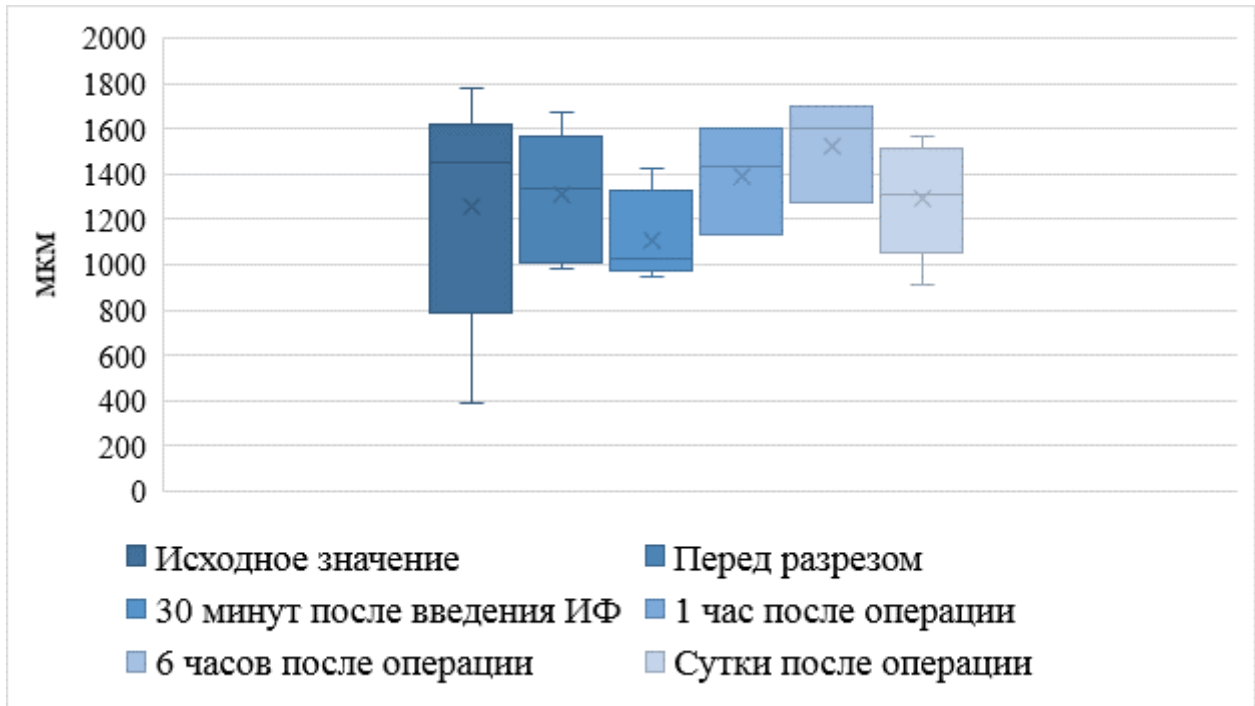


Диаграмма 16.

Динамика показателя размера сгустка через 30 минут у пациенток 3 группы исследования.

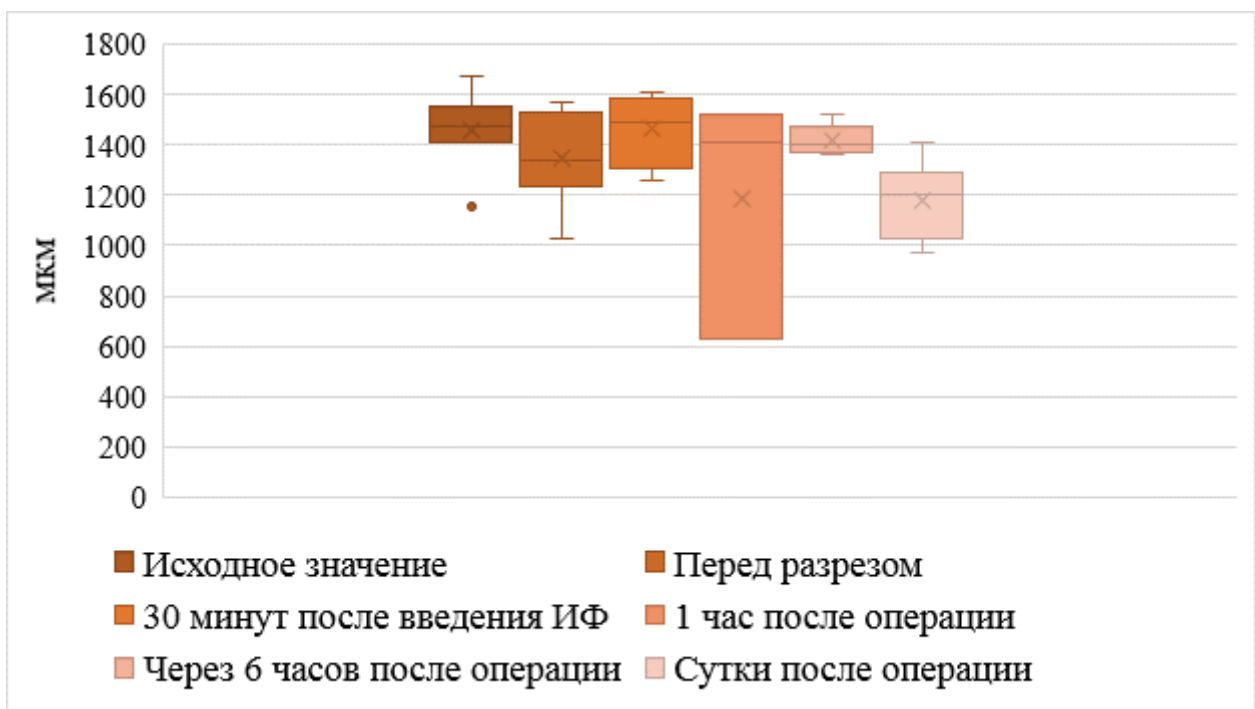


Диаграмма 17.

Динамика показателя размера сгустка через 30 минут у пациенток 3 группы исследования.

Средняя плотность сгустка на всех этапах исследования была сопоставима в 3 и 4 группах и находилась в пределах референсных значений. Перед кожным разрезом средняя плотность составила в группе ТК 27206 (26412\28541) у.е., в группе АМБК - 27745 (23951\27846) у.е. ($p=0,54$). Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза показатель в группе ТК составлял 26657 (25414\28126) у.е., в группе АМБК - 27651 (24319\30578) у.е. ($p=0,62$). Значения через сутки после операции составили в группе больных ТК - 28548 (27168\29334) у.е., в группе АМБК - 29903 (27733\33035) у.е. ($p=0,58$). Изменения плотности сгустка в обеих группах по сравнению с исходными показателями были статистически не значимы ($p>0,05$).

Показатель частоты появления спонтанных сгустков перед разрезом был максимальным у пациенток группы АМБК и составил: 66,6% против 90% у пациенток группы ТК. Через 30 минут после введения ингибиторов фибринолиза и в дальнейшем отмечалась тенденция к планомерному снижению показателя в обеих группах ($p<0,05$). Через сутки после родоразрешения появление спонтанных сгустков было отмечено в группе ТК у 33,3% пациенток, в группе АМБК – у 30% ($p<0,05$). Динамика показателей частоты появления спонтанных сгустков в группах исследования представлена на диаграмме 18.

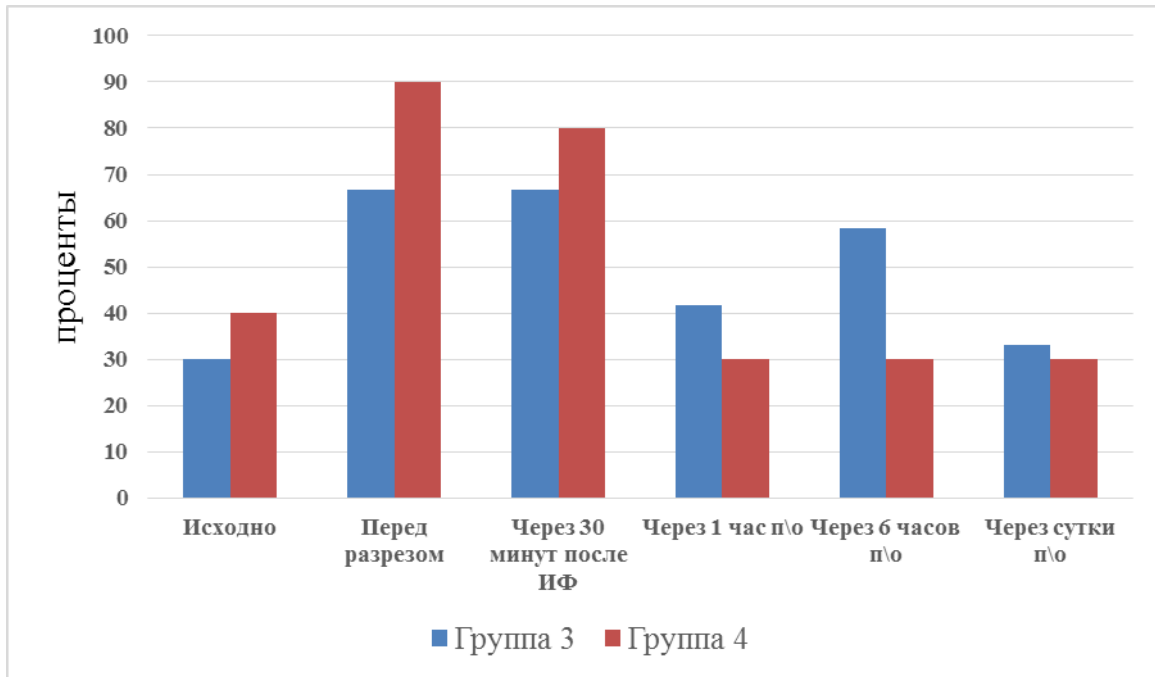


Диаграмма 18.

Динамика показателей частоты появления спонтанных сгустков (в процентах) у пациенток 3 и 4 групп исследования.

Таким образом, результаты анализа теста «Тромбодинамика» у пациенток группы 3 и 4 с массивной кровопотерей позволяют сделать заключение о том, что ингибиторы фибринолиза при лечении массивной кровопотери ТК и АМБК не оказывают значимого влияния на показатели. При этом частота образования спонтанных сгустков интраоперационно была выше при использовании АМБК, через сутки после введения различий между группами не было.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным ВОЗ кровотечения являются одной из главных причин материнской смертности во всем мире (27,1% с 2000 по 2017 годы) [186]. По данным Росстата в РФ на долю кровотечений приходится 11,5% в структуре материнской смертности. При этом в качестве отдельной причины выделяются кровотечения в связи с отслойкой и предлежанием плаценты. Оперативное родоразрешение значительно повышает риск массивного ПРК по сравнению с самостоятельными родами [180]. Наличие в анамнезе КС также увеличивает риск массивной кровопотери [63, 89]. В обзоре ряда исследований Seligman К. и соавторы отмечают, что миомы матки и аномальная плацентация присутствуют более чем в половине случаев с массивной кровопотерей при оперативном родоразрешении [145]. Частота выявленных аномалий матки при беременности составляет всего 0,7%, однако такие пациентки являются угрожаемыми по развитию ПРК [73].

Частота АИП за прошедшие 50 лет увеличилась в 12,5 раз в результате возрастающей частоты операции КС [52, 158, 173, 194]. Уровень материнской смертности при этой патологии достигает 6-7% [20, 89]. По результатам проведенного исследования, массивная кровопотеря во время родоразрешения у пациенток с АИП отмечалась у 22 пациенток из 45 (48,9%). При этом патологическая кровопотеря при КС произошла в 53,3% случаев у пациенток с АИП. Массивная кровопотеря при предлежании плаценты произошла у 1 из 11 пациенток – в 9% случаев. Следует отметить, что патологическая кровопотеря не была зарегистрирована у пациенток с миомами матки или аномалиями развития матки. Гистерэктомия была выполнена у 3 пациенток с АИП – в 6,6% случаев. Во всех случаях причиной послужило неуправляемое массивное кровотечение. Данные результаты являются вполне успешными, так как по данным литературы

в сериях случаев частота гистерэктомии при АИП составляет от 7,8 до 77,1 % [20, 66, 89].

В данном исследовании приняли участие беременные со сроком гестации от 32 до 40 недель. Их возраст составлял от 23 до 47 лет (средний возраст $34,7 \pm 11,8$ лет). Самую многочисленную группу составили женщины в возрасте от 30 до 35 лет, во всех группах – 35%. Таким образом, основную возрастную группу составили молодые женщины, для которых важным аспектом является сохранение репродуктивной функции.

Большинство пациенток (92,5%) имело сопутствующую патологию в количестве от 1 до 5 нозологических форм. Наиболее часто встречались болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ. Следует отметить, что анемия перед операцией отмечалась с частотой от 20 до 30 процентов, в зависимости от группы. По данным крупных метаанализов показано, что анемия является фактором риска тяжелого ПРК, увеличивая его вероятность в 4,27 раза [26, 120].

Группы исследования были сопоставимы по антропометрическим показателям, возрастным параметрам и характеру экстрагенитальной патологии. Пациентки 1 и 2 групп имели схожее распределение причин высокого риска кровотечения. У пациенток 3 и 4 групп причиной послужила аномальная плацентация, в 95,8% случаев - АИП.

Распределение женщин по сроку гестации было сопоставимо как в 1 и 2 группах, так и в 3 и 4 группах соответственно. В группах с массивной кровопотерей, куда вошли пациентки с аномальной плацентацией, средний срок беременности был ниже, доношенные сроки не встречались. Это связано с тем, что, согласно акушерской тактике, оптимальным сроком родоразрешения для пациенток с аномальной плацентацией считается 34-35 недель беременности. Среднее число беременностей, включая настоящую, составило в 1 группе $2,8 \pm 1,74$, во 2 – $2,5 \pm 1,22$, в 3 – $3,1 \pm 1,23$ и в 4 группе – $3,7 \pm 1,06$. Паритет более 3

присутствовал в 75% случаев с массивной кровопотерей. Среднее количество оперативных родоразрешений в анамнезе было в 1,4-1,6 раз выше у пациенток с массивной кровопотерей по сравнению с пациентками без неё. У пациенток с массивной кровопотерей в анамнезе обязательно имели место КС: 1 родоразрешение в 50% случаев, 2 – в 29,1% и 3 в 20,9%. Это соответствует данным литературы, где указано, что паритет и большое количество КС в анамнезе значительно повышают риск массивной кровопотери [120].

Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 и 5 минутах после извлечения была сопоставима в группах с массивной кровопотерей и в группах без нее. Выбор ингибитора фибринолиза при этом не имел значения. Время пребывания в стационаре было достоверно выше у детей от пациенток с массивной кровопотерей (в группе ТК 14,0 (11,0\18,0), в группе АМБК 17,0 (10,0\20,0) суток), чем без нее (в группе ТК 7,6±5,35, в группе АМБК 10,1±8,64) ($p<0,05$). Это связано с меньшим сроком гестации, так как пациентки с массивной кровопотерей были родоразрешены в среднем на сроке 34,5 недель, против 36,4 и 36,6 недель в группах без массивной кровопотери. Учитывая, что в 95,8% случаев с массивной кровопотерей имелась АИП, полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими, что дети таких женщин имеют худшие неонатальные исходы [103, 169].

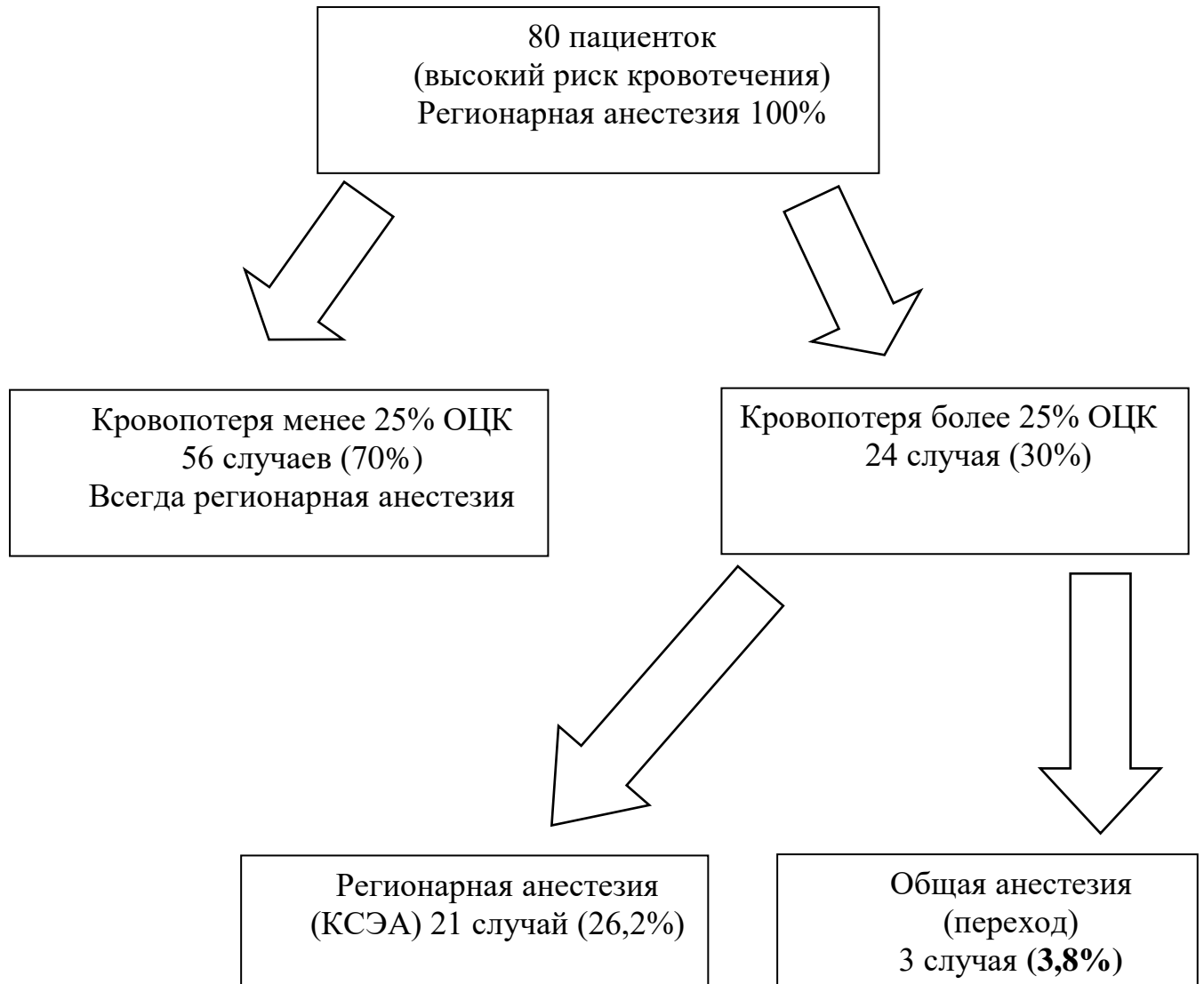
Регионарная анестезия была успешно выполнена у пациенток с высоким риском кровотечения. КСЭА в общей сложности была выполнена в 81,2% случаев. Следует отметить, что КСЭА выполнялась у всех беременных с АИП. Такая тактика обусловлена данными о том, что при регионарной анестезии имеют место более низкие показатели интраоперационной кровопотери [9, 70], сокращение длительности пребывания в стационаре [67] и меньшая частота хирургических инфекций [175]. С точки зрения ряда европейских анестезиологов общая анестезия является предпочтительной для случаев с прогнозируемым кровотечением [167]. Дополнительным преимуществом регионарной анестезии являются лучшие показатели новорожденных по сравнению с общей анестезией

[115, 126]. Использование эпидурального компонента у пациенток с АИП в настоящем исследовании позволяло не использовать общую анестезию с ИВЛ из-за большой продолжительности операции или увеличения её объёма, что согласуется с данными литературы [106]. С другой стороны, существует мнение, что общая анестезия является вынужденной тактикой при вращении плаценты из-за значительного времени операции, возможной массивной кровопотери и расширения объёма операции [84, 87].

В настоящее время единые критерии для перехода от регионарной к общей анестезии при оперативном родоразрешении не сформулированы. В данном исследовании переход на общую анестезию был выполнен в 12,5% случаев при развитии массивной кровопотери (3 пациентки из 24). Во всех наблюдениях причиной послужило одномоментное неуправляемое массивное кровотечение с развитием геморрагического шока III или IV степени. В данных клинических ситуациях выполнялась гистерэктомия. Это согласуется с данными литературы, где факторами перехода на общую анестезию являлись: гистерэктомия, большая продолжительность операции и наличие в анамнезе более трех кесаревых сечений [99]. Вероятно, причиной перехода следует считать развитие геморрагического шока, который является абсолютным показанием для общей анестезии, лечение которого требует выполнения гистерэктомии. Низкая частота перехода на общую анестезию (3,8% случаев) демонстрирует оправданность использования регионарной анестезии в качестве базовой методики. Таким образом, подход с использованием регионарной анестезии является жизнеспособным и рациональным, так как при этом исключаются риски, связанные с общей анестезией. Распределение пациенток в зависимости от использованной методики анестезии представлено на блок-схеме 2.

Блок-схема 2.

Анестезиологическая тактика у пациенток с высоким риском кровотечения



На сегодняшний день считается, что определение времени образования кровяного сгустка по Ли-Уайт имеет высокую диагностическую ценность. Однако, корреляция с рядом лабораторных показателей является спорной. В некоторых исследованиях было показано, что данный тест является достоверным маркером гипофибриногенемии [42]. В настоящей работе определение ВСК по Ли-Уайт не продемонстрировало клинически значимого увеличения средних показателей, в том числе, при массивной кровопотере. При этом снижения уровня фибриногена менее 2 г\л не отмечалось в связи с проведением своевременной плазмотрансфузии. Введение ингибиторов фибринолиза, гемостатических препаратов и СЗП также не оказывало значимого влияния на ВСК по Ли-Уайт. Вероятно, данный тест является информативным только при гипофибриногенемии или при тяжелых нарушениях гемостаза.

В своем метаанализе Rouke C. с соавторами демонстрируют, что нарушение гемостаза встречается редко при ПРК, не превышающем 25% ОЦК. Фибриноген является первым фактором свертывания крови, который снижается до критических уровней [143]. По полученным данным, наиболее чувствительным показателем коагулограммы при кровопотере стал уровень фибриногена. В раннем послеоперационном периоде отмечалось уменьшение среднего показателя во всех группах. При этом у пациенток с массивной кровопотерей снижение уровня фибриногена было выражено в большей степени. При частном анализе отмечена прямая корреляция снижения уровня фибриногена с объемом массивной кровопотери. АЧТВ и ПТВ у исследованных пациенток не имели значимой динамики. Это согласуется с данными литературы, где в ряде исследований при массивной кровопотере АЧТВ и ПТВ зачастую оставались в пределах нормы, пока объем кровопотери не достигал 4000–5000 мл [44]. Таким образом, уровень фибриногена является наиболее чувствительным и прогностически значимым показателем прогрессирования ПРК от умеренного до массивного, что подтверждается данными литературы [33, 35].

В обзоре Cochrane было показано, что проведение трансфузионной терапии под контролем ТЭГ снижает смертность с использованием СЗП и тромбоцитов для осуществления гемостаза. При этом появляется возможность проводить дифференцированную терапию [188]. В настоящем исследовании препараты крови использовались в соответствии с приказами МЗ РФ №363 и № 183н (183н) [7, 8]. Karlsson O. и соавторы выявили тенденцию, что гемостаз нарушается как по данным коагулограммы и ТЭГ, так и клинически только в ситуациях, когда кровопотеря превышает 2000 мл. Только при наличии массивной кровопотери ТЭГ демонстрирует ускорение начала свертывания крови и меньшую прочность фибринового сгустка [79]. В настоящем исследовании средние показатели ТЭГ не имели клинически значимых изменений, в том числе, при массивной кровопотере. Наиболее чувствительным показателем являлась максимальная амплитуда. При этом зачастую она не снижалась до критических значений. Полученные результаты согласуются с тем, что нет выявленных критериев вязкоупругого тестирования, по которым оно может быть использовано при лечении акушерских кровотечений [127]. Глобальный тест «Тромбодинамика» по результатам проведенного исследования, показал, что определение норм для ряда показателей требует дальнейшего изучения. Исходные средние показатели, полученные у 50 пациенток, продемонстрировали, что значения начальной скорости, средней скорости роста сгустка и размера сгустка через 30 минут были выше максимальных значений, установленных для беременных ранее [2]. У пациенток с интраоперационной кровопотерей менее 25% ОЦК динамика показателей не являлась информативной. При массивной кровопотере у пациенток отмечалось планомерное увеличение показателей начальной и стационарной скоростей роста сгустка. Интерпретация данных изменений требует дальнейшего изучения.

Во время беременности происходит усиленный синтез факторов свертывания. В то же время снижается фибринолитическая активность, концентрации эндогенных антикоагулянтов. Концентрация фибриногена к

концу третьего триместра беременности достигает значений 3,5-5,7 г\л [88]. Согласно результатам исследования, средний уровень фибриногена перед операцией составил 4,9-5,1 г\л. Показатели АЧТВ и ПТВ не имели характерных особенностей. По данным литературы эти показатели не являются информативными при оценке гемостаза во время беременности [33]. По показателям ТЭГ во всех группах до родоразрешения имелась тенденция к увеличенным значениям индекса тромбодинамического потенциала и максимальной амплитуды, что говорит о повышенном уровне структурной коагуляции с повышением плотности сгустка. В ряде исследований указывается, что показатели ТЭГ не имеют значимых отклонений при беременности [124]. По другим данным, в третьем триместре беременности отмечается значимое повышение максимальной амплитуды и индекса тромбодинамического потенциала, что вероятно требует пересмотра принятых нормативных значений [65].

Применение ингибиторов фибринолиза является эффективным методом профилактики ПРК. ТК в настоящее время является наиболее изученным препаратом. Профилактическое использование ТК с ранним повторным введением рекомендовано у пациенток с высоким риском кровотечения при оперативном родоразрешении, в частности, с АИП [94, 101, 110]. Крупные исследования относительно сравнительной эффективности ТК и АМБК не проводились. В одном из исследований была показана сравнимая клиническая эффективность данных гемостатических препаратов в составе комплексных мероприятий по обеспечению гемостаза. При этом существенного влияния данных препаратов на показатели коагулограммы и ТЭГ выявлено не было [3]. Следует отметить, что в исследованиях изучаемая дозировка АМБК составляла от 100 до 500 мг [3, 191]. В настоящей работе дозировка АМБК, согласно инструкции, составляла 50 мг (0,5-0,9 мг\кг). При сравнении пациенток без массивной кровопотери выбор ингибитора фибринолиза не влиял на продолжительность операции, тактику анестезии, частоту использования седации

и частоту использования вазопрессоров. Гемодинамический профиль и параметры центральной гемодинамики не зависели от выбора ингибитора фибринолиза. Особого внимания заслуживает факт того, что средняя кровопотеря была идентичной: в 1 группе - $756,1 \pm 128,14$ мл, во 2 группе АМБК - $764,7 \pm 187,14$ мл. В соответствии с этим качественный состав и средний объем ИТТ были сопоставимы: в группе ТК- $1627,9 \pm 529,31$ мл, в группе АМБК - $1551,8 \pm 415,08$ мл. Аппаратная реинфузия аутоэритроцитов в этих группах применялась с сопоставимой частотой: в группе ТК – в 57,7%, в группе АМБК - в 56,7% наблюдений. Таким образом, применение АМБК в профилактических целях имело эффективность аналогичную применению ТК. Учитывая фармакологический профиль АМБК, логичным является подбор дозировки в зависимости от объема распределения препарата и, соответственно, от массы тела: 0,5-1 мг\кг.

Средний уровень лактата у пациенток 1 и 2 групп был сопоставим на всех этапах исследования и не превышал 2 ммоль\л, что свидетельствует об отсутствии гипоперфузии и тканевой гипоксии, независимо от применяемого ингибитора фибринолиза. Уровень лактата не использовался для коррекции тактики анестезии или ИТТ. В исследованиях не было показано, может ли улучшать исходы ИТТ, ориентированная на уровень лактата и дефицита оснований [163]. Динамика уровня гемоглобина была аналогичной в группах, где ТК и АМБК вводились в профилактических дозировках. Показатели общего анализа крови не имели статистически значимых различий у пациенток, получавших в качестве профилактики ТК и АМБК. Через сутки после родоразрешения среднее снижение концентрации гемоглобина составляло в группе ТК 5,2 г\л, в группе АМБК 10,7 г\л. Анализ уровня гемоглобина, измеренного неинвазивно у пациенток без массивной кровопотери, имел динамику, сходную с общим анализом крови. При этом, в аналогичных точках исследования средний показатель превышал средний уровень гемоглобина в общем анализе крови на 6,2-12,7 г\л. Максимальное отклонение от общего анализа крови составило 11,8 %. Достоверная разница

данного показателя между группами выявлена не была. Согласно данным литературы, технология, используемая в мониторах Massimo, не является достаточно точной, в том числе, для определения показаний к гемотрансфузии. Область применения рекомендуется ограничивать оценкой динамики изменений [138]. Стандартное отклонение неинвазивно измеренного гемоглобина относительно его абсолютных значений при оперативном родоразрешении может составлять 4,1-7,2% [134].

По полученным результатам, функция почек у пациенток без массивной кровопотери в периоперационном периоде не нарушалась. Оперативное родоразрешение в условиях регионарной анестезии не оказывало значимого влияния на темп диуреза, СКФ и на показатели кровотока в почечных артериях. Средние значения вышеперечисленных показателей не имели отклонений от нормы и не имели достоверных различий в 1 и 2 группах. Можно сделать вывод, что ТК и АМБК в профилактических дозировках не влияют на почечную функцию. В литературе приводятся данные о том, что ТК ввиду почечной экскреции может ухудшать течение уже имеющейся почечной недостаточности. Это может требовать особых режимов дозирования [77, 192]. Информация относительно влияния АМБК на функцию почек в литературе ограничена. Оба ингибитора фибринолиза по инструкции противопоказаны при нарушении функции почек.

При анализе показателей послеоперационного периода у пациенток без массивной кровопотери статистически значимых различий среднего времени активизации, времени пребывания в ОРИТ и в стационаре не выявлено. Время начала кормления грудью было сопоставимо. Полученные данные подтверждают сопоставимую эффективность профилактического использования ТК и АМБК и схожее течение послеоперационного периода. Это согласуется с данными Доброхотовой Ю.Э. и соавторов, по которым выбор ингибитора фибринолиза при операции КС не влиял на течение послеоперационного периода [3].

Пациентки без массивной кровопотери не имели осложнений в послеоперационном периоде, в том числе, ВТЭО. Это подтверждает данные литературы о высоком уровне безопасности ТК [101, 149, 190, 191], которая включена в большинство рекомендаций по профилактике ПРК [59, 101, 142]. По полученным результатам профилактическое использование АМБК у пациенток с высоким риском ПРК имело аналогичную ТК эффективность и безопасность.

В ходе анализа динамики средних показателей коагулограммы АЧТВ и ПТВ значимо не менялись после профилактического введения ингибиторов фибринолиза. Показатели в группах ТК и АМБК не имели статистически значимых отличий в периоперационном периоде. По данным литературы АЧТВ и ПТВ являются малоинформативными показателями гемостаза при кровотечениях в акушерстве [44, 101]. Shakur с соавторами продемонстрировали, что введение ТК как в профилактических, так и в лечебных целях не оказывает влияния на показатели АЧТВ, ПТВ, МНО и уровень фибриногена [152]. Средний уровень фибриногена у пациенток после введения ингибиторов фибринолиза в профилактической значимо не изменялся. В условиях отсутствия массивной кровопотери данный показатель возвращался к исходным значениям через сутки после операции. Исходя из результатов ТЭГ, следует отметить, что профилактическое введение ингибиторов фибринолиза не оказывает значимого влияния на её показатели. В настоящее время проводится исследование влияния ТК на показатели тромбоэластометрии и ТЭГ. По его предварительным данным препарат не оказывает значимого влияния на ТЭГ [152]. Исходя из данных теста «Тромбодинамика», можно сделать вывод, что ТК и АМБК в профилактических дозировках не оказывают значимого влияния на его показатели. Выявленные изменения не являются специфичными и клинически значимыми.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Профилактика, лечение и алгоритм ведения при акушерских кровотечениях» МЗ РФ от 2018 года массивной кровопотерей считается одномоментная потеря более 25% ОЦК (1500мл), или

50% ОЦК (2500мл) за 3 часа. В составе комплексной терапии рекомендуется использовать ингибиторы фибринолиза: ТК в дозировке 40 мг\кг или АМБК в дозировке 100 мг. В рекомендациях ACOG и RCOG присутствует только ТК, ввиду отсутствия крупных исследований относительно других ингибиторов фибринолиза [59, 101]. Средняя продолжительность операций у пациенток с массивной кровопотерей была выше по сравнению с пациентками с кровопотерей менее 25% ОЦК: в 3 группе она составила 100,5 (82,7\116,0) минут, в 4 группе – 123 (82,5\137,7) минут против 66,1±31,55 минут в 1 группе и 59,6±26,31 минут во 2 группе ($p<0,05$). Учитывая причину массивной кровопотери, эти данные согласуются с мнением исследователей, согласно которым АИП ассоциируются с большой кровопотерей, гистерэктомией и увеличением продолжительности операции и частоты использования общей анестезии [51, 99].

Объём кровопотери во время операции при использовании ТК в составе терапии составил 2220 (1650/3100) мл, а при использовании АМБК составил 1330 (1220/1625) мл ($p<0,05$). Полученная разница в медианном объёме кровопотери составила 890 мл. Следует отметить, что при сравнении объёма кровопотери, представленной в процентном соотношении к ОЦК данный показатель, достоверно не отличался между группами. Кровопотеря более 50% ОЦК отмечалась в группе ТК у 4 пациенток (28,6%), в группе АМБК у 2 пациенток (20%).

Значения АД и пульса у пациенток с массивной кровопотерей находились в пределах нормативных значений и были сопоставимы в аналогичных точках исследования. Нормальные значения АД были достигнуты путем использования инфузии норэпинефрина у подавляющего большинства пациенток: в группе ТК в 100% случаев, в группе АМБК в 90% случаев. Согласно данным литературы АИП связана с высокой частотой использования вазопрессоров. При этом норэпинефрин является наиболее безопасным для органного и периферического кровотоков [113, 172]. Показатели центральной гемодинамики в

периоперационном периоде не отличались в зависимости от выбора ингибитора фибринолиза. В обеих группах интраоперационно отмечена тенденция к снижению показателей ОПСС с сохранением достаточного СИ и доставки кислорода. Такие показатели подтверждают эффективность тактики раннего использования вазопрессорной поддержки с ограничением объёма ИТТ у пациенток с высоким риском массивного ПРК [84, 101, 112, 182].

КСЭА показала себя эффективной и безопасной методикой при оперативном родоразрешении у пациенток с АИП. Staikou С. и соавторы считают, что применение эпидурального компонента позволяет обеспечить адекватное длительное обезболивание в большинстве случаев [167]. У трёх пациенток при развитии геморрагического шока III и IV степени выполнялся переход на общую анестезию. Кровопотеря при этом составляла от 3000 мл до 6500 мл – от 40 до 90 % ОЦК. Данным пациенткам была выполнена гистерэктомия. В результате исследования 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 объёма операции [106, 162, 189]. Также подтвердились данные исследования, что при наличии АИП паритет более трёх и гистерэктомия увеличивают вероятность использования общей анестезии [99].

По полученным данным интраоперационный объём ИТТ был достоверно выше в группе ТК (3870,0 мл), чем в группе АМБК (2445,0 мл). Отсутствие необходимости переливания донорских эритроцитов в операционной было обусловлено использованием аппаратной реинфузии аутоэритроцитов аппаратом Cell Saver. По предварительным данным исследования SALVO её использование позволяет снизить частоту переливания донорских эритроцитсодержащих сред на 47-76% [83]. Значительная разница в частоте проведения плазмотрансфузии (100% в группе ТК и 40% в группе АМБК; $p < 0,05$) связана с наличием в группе

АМБК пациенток, объём кровопотери у которых не превышал 30% ОЦК. Тактика, при которой СЗП может не вводиться при кровопотере до 30% ОЦК, не противоречит приказам по переливанию препаратов крови и согласуется с зарубежными клиническими рекомендациями [101, 156]. Основу инфузионной терапии в обеих группах составляли кристаллоидные растворы. Такой подход согласуется с отечественными клиническими рекомендациями и зарубежными протоколами ведения массивных ПРК [101, 156]. Растворы сукцинированного желатина использовались чаще в группе, где в состав терапии входила ТК (92,8%) по сравнению с АМБК (50%) ($p < 0,05$), что напрямую коррелирует со средним объёмом кровопотери [5]. КПК при массивной кровопотере вводился в группе ТК в 57,1% случаев, тогда как в группе АМБК в 80%. Его применение у пациенток с кровопотерей 25-30% ОЦК позволило в 29,1% случаев отказаться от проведения плазмотрансфузии. Следует отметить, что КПК вводился у 16 из 24 пациенток с массивной кровопотерей – в 66,7 % случаев. 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 [101, 127, 156]. С другой стороны, накопленный опыт применения данного препарата показывает, что в ряде ситуаций он предпочтительнее, чем СЗП, так как быстрее восстанавливает факторы свертывания и снижает риски объемной перегрузки и TRALI [171].

Средний уровень лактата венозной крови в 3 и 4 группах достоверно увеличивался во время операции. Это подтверждает данные, что лактат является чувствительным маркером при массивном ПРК. Вместе с этим увеличение показателя напрямую коррелирует с объёмом кровопотери и дальнейшей потребностью в массивной трансфузии [24]. По результатам настоящего исследования было выявлено, что повышение уровня лактата более 5 ммоль\л может служить дополнительным предвестником гистерэктомии. Средние показатели уровня венозного лактата в аналогичных точках исследования были

сопоставимы. Из чего следует, что выбор ингибитора фибринолиза в составе комплексной терапии кровотечения не влияет на тканевую перфузию.

Показатели общего анализа крови в динамике не имели статистически значимой разницы в зависимости от выбора ингибитора фибринолиза. Использование кровесберегающих технологий позволяло сохранять средние значения гемоглобина во время операции выше 90 г\л. Средний уровень тромбоцитов в обеих группах имел схожую динамику. При сопоставлении средних показателей уровня гемоглобина, измеренного неинвазивным методом, и с помощью анализа крови в аналогичных точках выявлено завышение показателя при неинвазивном мониторинге. Максимальная разница составила 14 г\л. Таким образом, при массивной кровопотере диагностическая ценность использования Massimo Rainbow Set является спорной. Максимальное отклонение от общего анализа крови составило 14,9%. Это согласуется с данными литературы, где применение методики рекомендуется ограничивать оценкой динамики изменений [138].

Средние показатели функции почек при массивной кровопотере во время оперативного родоразрешения продемонстрировали отсутствие значимого влияния ингибиторов фибринолиза в составе гемостатической терапии в периоперационном периоде. Однако, при использовании ТК ряд женщин имел клинически незначимое снижение СКФ в послеоперационном периоде, что может быть связано с большим средним объёмом кровопотери в данной группе. В литературе влияние ингибиторов фибринолиза при массивной кровопотере на функцию почек не описано.

В раннем послеоперационном периоде одной пациентке потребовалось проведение продленной ИВЛ в течение 2 часов и вазопрессорной поддержки ввиду сверхмассивной кровопотери (6500мл). В описании серии случаев пациенток с АИП частота применения ИВЛ в послеоперационном периоде достигает 26% [20, 89, 99]. Гемотрансфузия проводилась 2 пациенткам,

соответственно частота составила 7,1% в группе ТК и 10% в группе АМБК. Плазмотрансфузия в группе ТК проводилась 4 пациенткам (28,4%), в группе АМБК – 1 пациентке (10%). Данный факт объясняется меньшим средним объёмом кровопотери в группе АМБК и более частым использованием КПК. В ряде ретроспективных исследований у пациенток с АИП частота использования препаратов крови в периоперационном периоде составляла от 30 до 95% [23, 129, 154]. Кровопотеря в первые сутки после родоразрешения была сопоставима в группе ТК (181 (135\214) мл) и в группе АМБК (166 (131\220) мл). Средний объём ИТТ в палате интенсивной терапии в первые сутки после родоразрешения был сопоставим: в группе АМБК 615 (250/870) мл и 655 (280\910) мл в группе ТК соответственно ($p > 0,05$). Данная разница связана с большим средним объёмом интраоперационной кровопотери в группе ТК при сопоставимой средней кровопотере в группах в раннем послеоперационном периоде.

Анализ средних временных показателей послеоперационного периода показал сходное время активизации, время лечения в ОРИТ и время начала лактации у пациенток 3 и 4 групп. Выбор ингибитора фибринолиза не влиял на временные показатели послеродового периода. ВТЭО не были зарегистрированы у пациенток с массивной кровопотерей. Следует отметить, что, по данным литературы, факторами, повышающими риск ВТЭО, являются предлежание плаценты, массивная кровопотеря, переливание препаратов крови [23, 173]. В соответствии с рекомендациями всем пациенткам с массивной кровопотерей проводилась медикаментозная профилактика ВТЭО и ранняя активизация [18, 166]. В настоящее время не было опубликовано рандомизированных контролируемых исследований по изучению влияния группы антифибринолитических препаратов (эпсилон-аминокапроновой кислоты, АМБК) на исходы в условиях послеродового кровотечения [151].

По данным лабораторного контроля средние показатели ВСК, определяемого по методике Ли-Уайт, не отличались в зависимости от ингибитора фибринолиза,

применяемого в комплексной терапии массивной кровопотери. Таким образом, ВСК по Ли-Уайт не продемонстрировало чувствительность при массивной кровопотере. Это связано с отсутствием у исследуемых пациентов гипофибриногенемии, при которой тест является чувствительным [42].

Изменения средних значений коагулограммы в периоперационном периоде не были клинически значимыми. Показатели АЧТВ и ПТВ не были чувствительны к массивной кровопотере и оставались в пределах референсных значений даже при кровопотере более 3000 мл, что согласуется с данными исследований [43, 44]. Интраоперационное снижение среднего уровня фибриногена не зависело от применяемого ингибитора фибринолиза, и не было критичным в связи с проведением своевременной трансфузионной терапии. Полученные результаты показали, что уровень фибриногена являлся наиболее чувствительным к кровопотере, что подтверждается другими авторами [35]. Также при массивной кровопотере была выявлена обратная связь очень высокой силы между объёмом кровопотери и уровнем фибриногена независимо от выбора ингибитора фибринолиза. В целом, применение ингибиторов фибринолиза в терапевтических дозировках в составе гемостатической терапии значимо не влияло на показатели АЧТВ, ПТВ и уровень фибриногена, что согласуется с данными литературы [152].

По данным ТЭГ профилактическое введение ингибиторов фибринолиза в 3 и 4 группах не оказывало влияния на её показатели, что подтверждается данными литературы [152]. Интраоперационные средние показатели ТЭГ не имели статистически значимых различий, что свидетельствует об аналогичном воздействии на них ТК и АМБК в лечебных дозировках в составе комплексной терапии. В периоперационном периоде средние показатели ТЭГ находились в пределах референсных значений. В ходе исследования при корреляционно-регрессионном анализе была выявлена прямая связь умеренной силы между уровнем фибриногена и Ма при массивной кровопотере. Однако, статистически

значимых изменений средних показателей максимальной амплитуды не отмечалось. Следует отметить, что средний индекс тромбодинамического потенциала у пациенток с массивной кровопотерей был выше нормы на всех этапах исследования. Это объясняется повышением уровня коагуляции и снижением антитромбиновой активности в третьем триместре беременности [79, 88].

По результатам теста «Тромбодинамика» можно сделать вывод, что ТК и АМБК в составе комплексной терапии при лечении массивной кровопотери не приводят к значимому изменению показателей. Средние показатели начальной и стационарной скоростей, размера сгустка через 30 минут и его плотности на аналогичных этапах не имеют статистически значимой разницы при лечении массивной кровопотери вне зависимости от выбора ингибитора фибринолиза. Частота образования спонтанных сгустков интраоперационно была выше при использовании АМБК ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с исходно более высоким показателем: 90% в группе АМБК и 66,6% в группе ТК. Клиническая интерпретация данного результата требует дальнейшего изучения. Описания показателей теста «Тромбодинамика» при массивной ПРК в доступной литературе не приводятся.

Исходя из полученных данных стало возможным разработать дифференцированный алгоритм анестезиологического обеспечения оперативного родоразрешения пациенток высокого риска развития кровотечения. Условно можно выделить 2 этапа: предоперационная подготовка и интраоперационный период.

В предоперационную подготовку необходимо включать подробный сбор анамнеза для выявления дополнительных факторов риска значимого ПРК и контроль, а при необходимости и коррекцию показателей красной крови и гемостаза. Постановка центрального венозного катетера в предоперационном периоде может быть рекомендована пациенткам с подозрением на аномальную

инвазию плаценты. Проведение инфузионной подготовки вне зависимости от причины высокого риска развития кровотечения не требуется. При подготовке к операции следует обеспечить наличие в операционной гемостатических препаратов, запаса СЗП и эритроцитарной взвеси в достаточном количестве для терапии массивной кровопотери.

В операционной после укладки на операционный стол необходимо проведение стандартного мониторинга и профилактика аорто-кавальной компрессии. Пациенткам с аномальной плацентацией в случае отсутствия центрального венозного катетера сосудистый доступ должен быть обеспечен с помощью двух периферических венозных катетеров диаметром не менее 16G. В состав премедикации следует включать антацидные препараты, антиэмитики, антибиотик и ингибиторы фибринолиза в профилактической дозировке. В качестве профилактики ТК назначается из расчета 15 мг\кг, АМБК из расчета 0,5-1 мг\кг. Инфузионная терапия начинается после выполнения премедикации. Основным компонентом инфузии являются сбалансированные кристаллоидные растворы. При выборе тактики анестезии предпочтение следует отдавать регионарным методикам, в частности, КСЭА, выполняемой способом «игла-через-иглу». Дозировка гипербарического бупивакаина для спинальной анестезии составляет 10-14 мг, прямо пропорционально росту пациентки. После выполнения анестезии следует удостовериться в ее адекватности и достаточном уровне сенсорного блока. Далее выполняется установка уретрального катетера. Применение аппаратной реинфузии аутоэритроцитов следует производить с момента начала операции. Для поддержания целевых значений гемодинамики рекомендуется использовать инфузию норэпинефрина, с начальной дозировкой 20 нг\кг\мин. Целевым показателем является среднее АД выше 60 мм рт.ст. и ЧСС не менее 50 в минуту. Тактика инфузионной терапии должна быть смещена в сторону рестрикции. Следует ограничивать размер ИТТ объемом, не превышающим кровопотерю в 2 раза. При кровопотере, не превышающей 25%

ОЦК, использование коллоидных растворов не рекомендуется. ОЦК вычисляется из расчета 70-90 мл\кг.

В клинических ситуациях, когда имеет место массивная кровопотеря, поддержание целевых показателей гемодинамики должно достигаться путём одновременного использования раннего введения вазопрессоров и замещения объёма кровопотери инфузионными средами. При отсутствии признаков тяжелой гиповолемии и геморрагического шока следует придерживаться использования кристаллоидных растворов до 2000 мл. В качестве коллоидов предпочтительно использование растворов сукцинированного желатина. Суммарный объём ИТТ не должен превышать объём кровопотери более чем в 2 раза. В момент, когда кровопотеря достигает 25% ОЦК требуется введение ингибиторов фибринолиза в лечебных дозировках: ТК - 25 мг\кг, АМБК - 0,5-1 мг\кг. При кровопотере во время оперативного родоразрешения, не превышающей 30% ОЦК, возможно применение КПК в дозировке 7-15 МЕ с дальнейшим отказом от плазмотрансфузии при отсутствии признаков гипокоагуляции. Также применение КПК целесообразно в ситуациях с массивной кровопотерей, когда переливание СЗП невозможно начать немедленно. При кровопотере более 25-30% ОЦК требуется выполнение плазмотрансфузии в объёме 10-15 мл\кг, более 50% ОЦК – 20-25 мл\кг. Также при массивной кровопотере целесообразно начало максимально раннего переливания аутоэритроцитов. Использование эпидурального компонента анестезии следует выполнять при расширении объёма операции, при длительной операции (через 60-75 минут после спинальной анестезии) и при отсутствии гемодинамической нестабильности. Решение о переходе на общую анестезию с ИВЛ должно приниматься индивидуально, при наличии показаний: геморрагический шок III-IV степени, неадекватное обезболивание, жизнеугрожающие состояния, требующие проведения ИВЛ [5]. Эмоциональный и позиционный дискомфорт рекомендуется купировать путем проведения внутривенной седации (мидазолам + кетамин). Выполнение гемотрансфузии должно выполняться после определения значений гемоглобина,

гематокрита и числа эритроцитов. Соотношение объёмов СЗП и донорских эритроцитов должно подбираться с учетом проводимой аутогемотрансфузии. При массивной кровопотере рекомендуется проведение лабораторного контроля в операционной: общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты), коагулограмма (уровень фибриногена), ТЭГ, газовый анализ крови (лактат, КЩС, электролитный состав). После окончания операции перевод в отделение интенсивной терапии возможно осуществлять при стабильной гемодинамике и отсутствии продолжающегося кровотечения. Показания для продлённой ИВЛ должны определяться индивидуально. Использование настоящего алгоритма позволило выполнить органосохраняющее оперативное лечение и сохранить фертильность у 42 из 45 пациенток с АИП (93,4%).

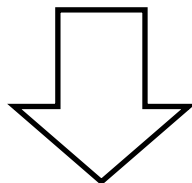
Важно отметить, что использование концепции менеджмента крови пациента, в которую входит планирование операции, техника её выполнения, выбор оптимальной анестезии, коррекция анемии до и после операции, применение гемостатических препаратов, кровесберегающих технологий позволяет минимизировать переливание компонентов крови от донора и избежать посттрансфузионных осложнений.

Краткий алгоритм анестезиологического обеспечения оперативного родоразрешения беременных высокого риска развития кровотечения представлен на блок-схеме 3.

Блок-схема 3. Алгоритм анестезиологического обеспечения беременных высокого риска развития послеродового кровотечения.

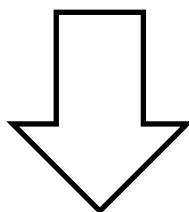
ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА

- Выявление факторов риска
- Лабораторный контроль (ОАК, коагулограмма, ТЭГ)
- Постановка ЦВК (для пациенток с АИП)
- Наличие в операционной гемостатиков (ингибиторы фибринолиза, КПК, rFVIIa) и запаса препаратов крови (СЗП и эритроцитная взвесь)
- Наличие аппарата Cell-Saver



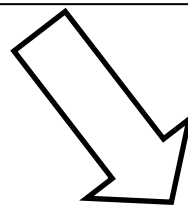
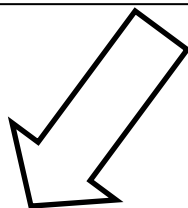
ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

- Профилактика аорто-кавальной компрессии
- Мониторинг АД, ЧСС, ЧД, SpO₂
- Венозный доступ (ЦВК или 2 ПВК не менее 16G)
- Премедикация:
 - антацид
 - антиэмитики
 - антибиотикопрофилактика
 - ингибитор фибринолиза (ТК 15 мг\кг или АМБК 0,5-1 мг\кг)
- Инфузионная терапия (кристаллоиды)
- Выполнение регионарной анестезии (КСЭА)
- Установка уретрального катетера
- Применение аппаратной реинфузии эритроцитов



ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

- Использование эпидурального компонента при операции более 60-75 минут
- Внутривенная седация при наличии психологического или позиционного дискомфорта (мидазолам + кетамин)

**КРОВОПОТЕРЯ МЕНЕЕ
25% ОЦК**

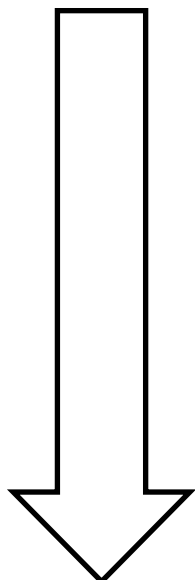
- Поддержание гемодинамики
- Инфузия кристаллоидов
- Вазопрессоры по показаниям

**КРОВОПОТЕРЯ БОЛЕЕ
25% ОЦК**

- Поддержание гемодинамики
- Инфузия кристаллоидов (до 2000мл)
- Инфузия коллоидов (по показаниям)
- Раннее введение вазопрессоров
- Введение ингибитора фибринолиза (ТК 25 мг\кг или АМБК 0,5-1 мг\кг)
- КПК 10-15 МЕ\кг
- Лабораторный контроль (ОАК, КЩС, коагулограмма, ТЭГ)

**КРОВОПОТЕРЯ БОЛЕЕ
30% ОЦК**

- Ранний возврат аутоэритроцитов
- СЗП не менее 10-15 мл\кг
- Эритроцитарная взвесь
- Общая анестезия + ИВЛ по показаниям



Перевод в ОРИТ по окончании операции при стабильной гемодинамике, удовлетворительных лабораторных показателях и отсутствии продолжающегося кровотечения

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития массивного кровотечения при абдоминальном родоразрешении беременных являются: паритет более 3 (75% наблюдений), наличие операций кесарево сечение в анамнезе и аномальная плацентация (100% наблюдений), в частности, аномальная инвазия плаценты (95,8% наблюдений).

2. Регионарная анестезия, в частности КСЭА, является безопасной и эффективной методикой анестезии у пациенток при абдоминальном родоразрешении беременных с высоким риском развития кровотечения, о чем свидетельствуют показатели центральной и периферической гемодинамики, показатели почечной функции и уровень лактата в периоперационном периоде.

3. Профилактическое применение ТК и АМБК позволяет получить сопоставимые показатели объема кровопотери, количественно-качественного состава ИТТ, показатели центральной и периферической гемодинамики, системы гемостаза при абдоминальном родоразрешении беременных с высоким риском развития кровотечения в условиях регионарной анестезии.

4. Применение ТК или АМБК в составе комплексной гемостатической терапии при массивной акушерской кровопотере является эффективной и безопасной методикой: не приводит к тромбоэмболическим осложнениям, не оказывает отрицательного влияния на функцию почек и способствует уменьшению объемов переливания донорской плазмы.

5. В случае развития массивного акушерского кровотечения чувствительным и специфичным является показатель уровня фибриногена, имеющий обратную корреляцию с объёмом кровопотери. По данным ТЭГ Ма имеет прямую корреляцию с уровнем фибриногена.

6. Выбор ингибитора фибринолиза (АМБК или ТК) не влияет на состояние новорожденных по шкале Апгар от пациенток с высоким риском развития кровотечения при использовании регионарной анестезии. Время пребывания в стационаре достоверно больше у новорожденных от пациенток с массивной кровопотерей, чем без нее, что связано с меньшим сроком гестации в группах с массивной кровопотерей.

7. Разработанный алгоритм анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения беременных группы высокого риска по развитию кровотечения с контролируемой профилактикой и коррекцией изменений системы гемостаза в условиях регионарной анестезии позволяет уменьшить объем кровопотери, минимизировать переливание донорских компонентов крови, предотвратить коагулопатические нарушения, получить стабильные показатели центральной и периферической гемодинамики, а также дает возможность проведения метропластики и сохранение фертильности у большинства женщин с АИП (93,4%) .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Беременные, имеющие в анамнезе КС, паритет более 3 и аномальную плацентацию, в частности, АИП, представляют группу риска по развитию массивного акушерского кровотечения, что требует подготовки пациенток с использованием всех компонентов менеджмента крови: ведение и родоразрешение таких пациенток мультидисциплинарной бригадой специалистов, лечение анемии в предоперационном периоде, планирование метода анестезии, хирургической тактики, использование кровесберегающих методов, подготовки донорских компонентов крови и гемостатических препаратов и их рациональное и оптимальное применение.

2. 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 повышением уровня лактата венозной крови выше 5 ммоль/л и последующим расширением объема операции до гистерэктомии, жизнеугрожающие состояния. Показания для продлённой ИВЛ должны определяться индивидуально.

3. У беременных с высоким риском кровотечения при проведении предоперационной подготовки необходим расширенный лабораторный контроль: гемограмма, коагулограмма и ТЭГ.

4. Пациенткам с АИП перед операцией требуется постановка центрального венозного катетера с применением ультразвуковой навигации. Оптимальным является доступ к правой внутренней яремной вене.

5. В состав премедикации необходимо включать ингибиторы фибринолиза в профилактической дозировке: ТК из расчета 15 мг/кг или АМБК из расчета 0,5-1 мг/кг. Основной составляющей ИТТ являются сбалансированные кристаллоидные

растворы. Объём ИТТ не должен превышать кровопотерю более чем в 2 раза. Для поддержания целевых значений гемодинамики рекомендуется использовать инфузию норэпинефрина (20-300 нг\кг\мин).

6. При кровопотере более 25% ОЦК требуется введение ингибиторов фибринолиза в лечебных дозировках: ТК - 25 мг\кг, АМБК -0,5-1 мг\кг. При кровопотере, не превышающей 30% ОЦК, возможно применение КПК в дозировке 10-15 МЕ\кг. При кровопотере более 30% ОЦК требуется выполнение плазмотрансфузии в объёме 10-15 мл\кг, более 50% ОЦК – 20-25 мл\кг. Переливание донорских эритроцитов проводится при уровне гемоглобина менее 70-80 г\л. Неинвазивное определение уровня гемоглобина может использоваться только для его оценки в динамике, но не для определения показаний для гемотрансфузии.

7. Для решения вопроса о трансфузии СЗП, эритроцитной взвеси, гемостатических препаратов следует ориентироваться на лабораторные показатели. Применение аппаратной реинфузии аутоэритроцитов следует производить с момента начала операции.

8. Перевод в ОРИТ осуществлять по окончании операции при стабильной гемодинамике и отсутствии продолжающегося кровотечения. В послеоперационном периоде гемотрансфузия выполняется по строгим показаниям, а коррекция нарушений в системе гемостаза - согласно данным коагулограммы и ТЭГ. Обязательной является медикаментозная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений и ранняя активизация.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АИП – аномальная инвазия плаценты

АМБК – аминометилбензойная кислота

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВСК – время свертывания крови

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ДВС – диссеминированное сосудистое свертывание

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИР – индекс резистентности

ИТТ – инфузионно-трансфузионная терапия

ИФ – ингибиторы фибринолиза

КПК – концентрат протромбинового комплекса

КС – кесарево сечение

КСЭА – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПИ – пульсационный индекс

ПРК – послеродовое кровотечение

ПТВ – протромбиновое время

СВ – сердечный выброс

СИ – сердечный индекс

СЗП – свежемороженая плазма

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТК – транексамовая кислота

ТЭГ – тромбоэластография

УО – ударный объем

ЦВК – центральный венозный катетер

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

rFVIIa – активированный рекомбинантный фактор VII

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Веницкий, А.А. Сравнительная оценка эффективности методов хирургического гемостаза при органосохраняющем родоразрешении у пациенток с вращением плаценты / Р.Г. Шмаков, В.Д. Чупрынин // Акушерство и Гинекология. - 2017 г. - №7. – С. 68-74.

2. Ворошила, Р.А. Диапазоны параметров теста тромбодинамики в процессе физиологической беременности / Е.Э Овсепян, О.Ю. Плотко, А.Е.Баскова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016 г. - № 16. - С. 10-16.

3. Доброхотова, Ю.Э. Послеродовые кровотечения. Обоснование оптимальной гемостатической терапии / Э.М. Джобава, С.Ж. Данелян и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013 г. - №6. - С. 99-102.

4. Змитрович, О.А. Ультразвуковая диагностика в цифрах. Справочно-практическое руководство / О.А. Змитрович. - Москва : СпецЛит, 2017.

5. Королев, А.Ю. Трансфизиологическое обеспечение абдоминального родоразрешения у беременных высокого риска развития кровотечения при контроле гемостаза / Т.А. Федорова, А.В. Пырегов и др. // Медицинский совет. - 2020 г. - №13. - С. 29-38.

6. Кулаков, В.И. Интраоперационная реинфузия эритроцитов в в профилактике и комплексной терапии акушерских кровотечений / В.Н. Серов, И.И. Баранов и др. // Методические рекомендации, М, 1998.

7. Приказ Минздрава России от 2.04.2013 N 183н (ред. от 27.07.2018) "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов" [Зарегистрировано в Минюсте РФ 12.08.2013, регистрационный № 29362].

8. Приказ Минздрава РФ от 25.11.2002 N 363 "Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови" [зарегистрировано в Минюсте РФ 20.12.2002, регистрационный № 4062].
9. Afolabi, B.B. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. / Lesi F.E. // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012. – 10 – Electronic journal. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004350.pub3>.
10. Ahmed, S. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage – an observational study / C. Harrity, S. Johnson et al. // *Transfus Med.* - 2012. – Vol. 22. - P. 344-349.
11. Aiken, C.E. Maternal and fetal outcomes following unplanned conversion to general anesthetic at elective cesarean section / A.R. Aiken, J.C. Cole et al. // *J Perinatol.* - 2015. – Vol. 35, N 9. - P. 695-699.
12. Aksoy, H. Blood loss in elective cesarean section: is there a difference related to the type of anesthesia? A randomized prospective study / Ü. Aksoy, B. Yücel et al. // *J Turk Ger Gynecol Assoc.* - 2015. - Vol. 16, N 3. - P. 158-163.
13. Al-Serehi, A. Placenta accreta: An association with fibroids and Asherman syndrome / A. Mhoyan, M. Brown et al. // *J Ultrasound Med.* - 2008. – Vol. 27. - P. 1623–1628.
14. Armstrong, R.S. Cardiac index in term pregnant women in the sitting, lateral, and supine positions: an observational, crossover study / R. Fernando, M. Columb et al. // *Anesth Analg.* - 2011. – Vol. 13. - P. 318-322.
15. Armstrong, R.S. Minimally- and non-invasive assessment of maternal cardiac output: go with the flow! / R. Fernando, M. Columb // *Int J Obstet Anesth.* - 2011. – Vol. 20. - P. 330-340.
16. Ataullakhanov, F.I. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications / E.M. Koltsova, A.N. Balandina et al // *Semin Thromb Hemost.* - 2016. – Vol. 42, N 7. - P. 696-716.

17. Baldwin, H.J. Maternal and neonatal outcomes following abnormally invasive placenta: a population-based record linkage study/ J.A. Patterson, T.A. Nippita et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* - 2017. – Vol. 96, N 11. – P. 1373-1381.
18. Bates, S.M. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines / I.A. Greer, S. Middeldorp et al. // *Chest.* - 2012. - Vol. 141. - P. 691–736.
19. Beaudry, S. Non-invasive cardiac output monitoring for cesarean delivery under epidural anesthesia in a patient with Marfan syndrome and cardiomyopathy/ J. Pick , P.M. Heerdt // *Int J Obstet Anesth.* - 2016. – Vol. 25. - P. 82-85.
20. Belfort, M. Placenta accreta / M. Belfort // *Am J Obstet Gynecol.* - 2010. – Vol. 203. - P. 430-435.
21. Belloni, L. Assessment of fluid-responsiveness parameters for off-pump coronary artery bypass surgery: a comparison among LiDCO, transesophageal echocardiography, and pulmonary artery catheter / A. Pisano, A. Natale et al. // *J Cardiothorac Vasc Anest.* - 2008. – Vol. 22. - P. 243-248.
22. Blondon, M. Risks of Venous Thromboembolism After Cesarean Sections: A Meta-Analysis / A. Casini , K. Hoppe et al. // *Chest.* - 2016. - Vol. 150, N 3. - P. 572-596.
23. Brookfield, K.F. Perioperative and transfusion outcomes in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation / L.T. Goodnough, D.J. Lyell et al. // *Transfusion.* - 2014. – Vol. 54. - P. 1530-1536.
24. Brooke, M. Lactate predicts massive transfusion in hemodynamically normal patients / L. Yeung, E. Miraflor et al. // *J Surg Res.* - 2016. – Vol. 204, N 1. - P. 139-144.
25. Brooks, M. Use of a Visual Aid in addition to a Collector Bag to Evaluate Postpartum Blood loss: A Prospective Simulation Study / G. Legendre, S. Brun // *Sci. Rep.* - 2017. – Vol. 7. - P. 56-61.

26. Bunch, K. Systematic review to investigate the safety of induction and augmentation of labour among pregnant women with iron-deficiency anaemia / N. Roberts , M. Knight et al. // *BMJ Open*. - 2018. – Vol. 8, N 12 - P. 42-51.
27. Butwick, A.J. Non-invasive measurement of hemoglobin during cesarean hysterectomy: a case series / G. Hilton, E.T. Riley et al. // *Int J Obstet Anesth*. - 2011. – Vol.20, N 3. - P. 240-245.
28. Carvalho, B. Postcesarean delivery analgesia / A.J. Butwick // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. - 2017. – Vol. 31. - P. 69-79.
29. Chandrharan, E. The triple-P procedure as a conservative surgical alternative to peripartum hysterectomy for placenta percreta / S. Rao , A.M. Belli et al. // *Int J Gynaecol Obstet*. - 2012. - Vol. 117. - P. 191–194.
30. Chantraine, F. Abnormally invasive placenta–AIP. Awareness and pro-active management is necessary / J. Langhoff-Roos // *Acta Obstet Gynecol Scand*. - 2013. – Vol. 92. - P. 369-371.
31. Clark, S.L. Placenta previa/accreta and prior cesarean section / P.P. Koonings, J.P. Phelan // *Obstet Gynecol*. – 1985. – Vol. 66. - P. 89-90.
32. Collins, P.W. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study / G. Lilley, D. Bruynseels et al. // *Blood* . - 2014. – Vol. 124. - P. 1727-1736.
33. Collins, P.W. Management of postpartum haemorrhage: from research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience / S.F. Bell, L. de Lloyd et al. // *Int J Obstet Anesth*. - 2019. – Vol. 35. - P. 106-117.
34. Collins, P.W. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate / C. Solomon, K. Sutor et al. // *Br J Anaesth*. - 2014. – Vol. 113. - P. 585-595.
35. Cortet, M. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial / C. Deneux-Tharaux, C. Dupont et al // *Brit J Anaesth*. - 2012. – Vol. 108. - P. 984–989.

36. Cunningham, K.M. The recurrence risk of placenta accreta following uterine conserving management / A. Anwar, S. Lindow // *J Neonatal Perinatal Med.* - 2015. – Vol. 8, N 4. - P. 293-296.
37. D'Angelo, R. Serious complications related to obstetric anesthesia: the serious complication repository project of the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology / R.M. Smiley, E.T. Riley et al // *Anesthesiology.* - 2014. – Vol. 120. - P. 1505-1512.
38. Dahlke, J.D. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines / H. Mendez-Figueroa, L. Maggio et al. // *Am J Obstet Gynecol.* - 2015. – Vol. 213. - P. 1-10.
39. Dandekar, V.K. Complications of transradial catheterization / M.I. Vidovich, A.R. Shroff // *Cardiovasc Revasc Med.* - 2012. – Vol. 13, N 1. - P. 39-50.
40. David, J.S. Use of thrombelastography to guide posttraumatic hemostatic therapy: More coagulation factor concentrates and less allogenic blood transfusion? / E. Imhoff, S. Parat et al. // *Transfus Clin Biol.* - 2016. – Vol. 23, N 4. - P. 205-211.
41. Dennis, A.T. Cardiac output monitoring in obstetric anesthesia / R.A. Dyer // *Int J Obstet Anesth.* - 2014. – Vol. 3. - P. 1-3.
42. De Brito Sousa, J.D. Accuracy of the Lee-White Clotting Time Performed in the Hospital Routine to Detect Coagulopathy in Bothrops atrox Envenomation / J.A. Sachett , S.S. de Oliveira et al. // *Am J Trop Med Hyg.* - 2018. – Vol. 98, N 5. - P. 1547-1551.
43. De Simone, R.A. Transfusion Medicine in a Multidisciplinary Approach to Morbidly Adherent Placenta: Preparing for and Preventing the Worst / W.K. Leung, J. Schwartz // *Transfus Med Rev.* - 2018. – Vol. 32, N 4. - P. 244-248.
44. De Lloyd, L. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage /R. Bovington, A. Kaye et al. // *Int J Obstet Anesth.* - 2011. – Vol. 20. - P. 135-141.

45. Deveer, M. Comparison of pregnancy outcomes in different localizations of uterine fibroids / R. Deveer, Y. Engin-Ustun et al. // *Clin Exp Obstet Gynecol.* - 2012. – Vol. 39. - P. 516-518.
46. Devroe, S. General anesthesia for caesarean section / M. Van de Velde, S. Rex // *Curr Opin Anaesthesiol.* - 2015. – Vol. 28, N 23. - P. 240-246.
47. Doğan, S. Fibroids During Pregnancy: Effects on Pregnancy and Neonatal Outcomes / Ö. Özyüncü, Z. Atak et al. // *J Reprod Med.* - 2016. – Vol. 61. - P. 52-57.
48. Donnelly, J.C. Pulmonary embolus in pregnancy / M/E. D’Alton // *Semin Perinatol.* - 2016. – Vol. 37. - P. 225–233.
49. Dowd, N.P. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass / J.M. Karski, D.C. Cheng et al. // *Anesthesiology.* - 2002. – Vol. 97. - P. 390-399.
50. Elagamy, A. The use of cell salvage in women undergoing cesarean hysterectomy for abnormal placentation / A. Abdelaziz, M. Ellaithy // *Int J Obstet Anesth.* - 2015. – Vol. 22, N 4. - P. 289-293.
51. Eller, A.G. Optimal management strategies for placenta accreta / T.F. Porter, P.M. Soisson et al. // *BJOG.* - 2009. – Vol. 116. - P. 648–654.
52. Esteves-Pereira, A.P. Caesarean Delivery and Postpartum Maternal Mortality: A Population-Based Case Control Study in Brazil/ C. Deneux-Tharoux, M. Nakamura-Pereira et.al // *PLoS One.* - 2016. – Vol. 11, N 4. -P. 18-26.
53. Faiz, A.S. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies / C.V. Ananth // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2003. – Vol.3, N 3. - P. 175–190.
54. Ferguson-Myrthil, N. Vasopressor use in adult patients / N. Ferguson-Myrthil // *Cardiol Rev.* - 2012. – Vol. 20, N 3. - P. 153-158.
55. Fergusson, D.A. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery / P.C. Hebert, C.D. Mazer et al. // *N Engl J Med.* - 2008. – Vol. 358. - P. 2319–31.

56. Fitzpatrick, K.E. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study / S. Sellers, P. Spark et al. // PLoS ON. - 2012. – Vol. 7. - P. 121-128.
57. Fox, K.A. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review / A.A. Shamshirsaz, D. Carusi et al.// Am J Obstet Gynecol. - 2015. – Vol. 213. - P. 755-760.
58. Franchini, M. Relationship between ABO blood group and pregnancy complications: a systematic literature analysis / C. Mengoli, G. Lippi // Blood Transfus. - 2016. – Vol. 14, N. 5. - P. 441-448.
59. Fuchs, F. Post-partum management after cesarean delivery. Guidelines for clinical practice / D. Benhamou // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). - 2015. – Vol. 44, N 10. - P. 1111-1117.
60. Ghadimi, K. Pro: factor concentrates are essential for hemostasis in complex cardiac surgery / I.J. Welsby // J Cardiothorac Vasc Anesth. - 2018. – Vol. 32, N 1. - P. 558-564.
61. Gibbins, K.J. Placenta previa and maternal hemorrhagic morbidity / B.D. Einerson, M.W. Varner et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 31, N 4. - P. 494-499.
62. Goucher, H. Cell Salvage in Obstetrics / C.A. Wong, S.K. Patel et al. // Anesth Analg. - 2015. – Vol. 121, N 2. - P. 465-468.
63. Grobman, W.A. Frequency of and factors associated with severe maternal morbidity / J.L. Bailit, M.M. Rice et al. // Obstet Gynecol. - 2014. – Vol. 123. – P. 804-810.
64. Guasch, E. Massive obstetric hemorrhage: Current approach to management / F. Gilsanz // Med Intensiva. - 2016. – Vol.40, N 5. – P. 298-310.
65. Gui, R. Establishment of the Normal Reference Range of Thrombelastogram among the Healthy Population and Pregnants in China / X. Huang, M. Zhou et al // Iran J Public Health. - 2019. – Vol. 48, N 5. - P. 841-848.

66. Halle, H. The incidence of periparal hysterectomy in five Croatian hospitals during sixteen- years period / V. Hardi Dugandzic , I. Kristofic et al. // *Lijecnicki vjesnik*. - 2015. – Vol. 8. - P. 137-139.
67. Havas, F. Spinal anesthesia for elective cesarean section is associated with shorter hospital stay compared to general anesthesia / M. Orhan Sungur, Y. Yenigun et al. // *Agri*. - 2013. – Vol. 25, N 2. - P. 55-63.
68. Hawkins, J.L. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979–1990 / L.M. Koonin, S.K. Palmer et al. // *Anesthesiology*. - 1997. – Vol. 86. - P. 277-284.
69. Hawkins, J.L. Excess in moderation: general anesthesia for cesarean delivery / J.L. Hawkins // *Anesth Analg*. - 2015. – Vol.120, N 6. - P. 1175-1177.
70. Heesen, M. Is general anaesthesia for caesarean section associated with postpartum haemorrhage? Systematic review and meta-analysis / T. Hofmann, S. Klohr et al. // *Acta Anaesthesiol Scand*. - 2013. – Vol. 57, N 9. – P. 1092-1102.
71. Heinonen, P.K. Distribution of female genital tract anomalies in two classifications / P.K. Heinonen// *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. - 2016. – Vol. 206. - P. 141-146.
72. Hoyme, M. Comparison of norepinephrine and cafedrine/theodrenaline regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section / C. Scheungraber, K. Reinhart et al. // *Obstet Gynecol Int J*.. - 2015.- Vol. 1. – P. 2-12.
73. Hua, M. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes / A.O. Odibo, R.E. Longman et al. // *Am J Obstet Gynecol*. - 2011. – Vol. 205, N 6. - P. 558-561.
74. Ives, C. Hyperfibrinolysis elicited via thromboelastography predicts mortality in trauma / K. Inaba, B.C. Branco et al. // *J Am Coll Surg*. - 2012. – Vol 215. - P. 496-502.

75. Ituk, U.S. Anesthetic management and outcomes of parturients with dilated cardiomyopathy in an academic centre / A.S. Habib, C.M. Polin et al. // *Can J Anesth.* - 2015. – Vol. 62. - P. 278-288.
76. Janardhan, A.L. Anesthetic management of a parturient with varicella presenting for cesarean delivery / N. Gupta, S. Prakash et al. // *Int J Obstet Anesth.* - 2016. – Vol. 28. - P. 92-94.
77. Jerath A. Tranexamic Acid Dosing for Cardiac Surgical Patients With Chronic Renal Dysfunction: A New Dosing Regimen / Q.J. Yang, K.S. Pang et al // *Anesth Analg.* - 2018. – Vol.127, N 6. - P. 1323-1332.
78. Jonathon Minton, M.B. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery / D.A. Sidebotham // *J Extra Corpor. Technol.* - 2017. - Vol. 49, N 1. – P. 7–15.
79. Karlsson, O. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? / A. Jeppsson , M. Hellgren // *Int J Obstet Anesth.* – 2014. – Vol. 23, N 1. - P. 10-17.
80. Kaufman, R.M. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB / B. Djulbegovic, T. Gernsheimer et al. // *Ann Intern Med.* - 2015. – Vol. 162. - P. 205–213.
81. Kayem, G. Management of placenta previa and accreta / H. Keita // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* - 2014. – Vol. 43, N 10. - P. 1142-1160.
82. Keung, J.J. Uterine artery embolization: A review of current concepts / J.B. Spies, T.M. Caridi // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2017. - Electronic journal. – URL: [http:10.1016/j.bpobgyn.2017.09.003](http://10.1016/j.bpobgyn.2017.09.003).
83. Khan, K. 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 / P. Moore, M. Wilson et al. // *Health Technol Assess.* - 2018. – Vol. 22, N 2. - P. 1-88.
84. Khokhar, R.S. Placenta accreta and anesthesia: A multidisciplinary approach / J. Baaj, M.U. Khan et al. // *Saudi J Anaesth.* – 2016. – Vol. 10, N 3. - P. 332-334.

85. Kinsella, S.M. A prospective audit of regional anaesthesia failure in 5080 Caesarean sections/ S.M. Kinsella // *Anaesthesia*. – 2008/ - Vol. 63, N 8. - P. 822-832.
86. Ko, H.K. Efficacy of Prophylactic Uterine Artery Embolization before Obstetrical Procedures with High Risk for Massive Bleeding / J.H. Shin, G.Y. Ko, et al. // *Korean J Radiol.* - 2017. – Vol. 18, N 2. - P. 355-360.
87. Kocaoglu, N. Management of anesthesia for cesarean section in parturients with placenta previa with/without placenta accreta: a retrospective study / I. Gunusen, S. Karaman, et al. // *Ginekol Pol.* - 2012. – Vol. 83, N 2. - P. 99-103.
88. Kohlhepp, L.M. Physiological changes during pregnancy / G. Hollerich, L. Vo et al. // *Anaesthesist*. - 2018. –Vol. 67, N 5. - P. 383-396.
89. Kramer, M.S. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage / C. Berg, H. Abenhaim et al. // *Am J Obstet Gynecol.* - 2013. – Vol. 209. - P. 449-450.
90. Kwon, D.H. The safety of cesarean myomectomy in women with large myomas / J.E. Song, K.R. Yoon, et al.// *Obstet gynecol sci.* - 2014. – Vol. 57, N 5. - P. 367-372.
91. Lan, J.Y. Impact of anesthetic methods on neonatal outcome in women receiving temporary balloon occlusion of the common iliac artery during cesarean section for placenta accreta / M.H. Wang, S.Z. Fan, et al. // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – Vol. 50, Issue 4. –P . 515-517.
92. Langesaeter, E. Regional anaesthesia for a caesarean section in women with cardiac disease: a prospective study / M. Dragsund, L.A. Rosseland // *Acta Anaesthesiol Scand.* - 2010. – Vol. 54. - P. 46-54.
93. Le Bas, A. Use of the "obstetric shock index" as an adjunct in identifying significant blood loss in patients with massive postpartum hemorrhage / E. Chandharan, A. Addei et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* - 2014. – Vol. 124, Issue 3. - P. 253-255.

94. Le Gouez, A. Major obstetric hemorrhage / F.J. Mercier // *Transfus Clin Biol.* - 2016. – Vol.23, N 4. - P. 229-232.
95. Lilker, S.J. Anesthetic considerations for placenta accreta / R.A. Meyer, K.N. Downey et al. // *Int J Obstet Anesth.* - 2011. – Vol .20, Issue 4. - P. 288-292.
96. Macknet, M.R. The accuracy of noninvasive and continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-Oximetry in human subjects undergoing hemodilution / M. Allard, R.L. Applegate // *Anesth Analg.* – 2010. –Vol. 111. - P. 1424-1426.
97. Malvasi, A. Uterine Myoma, Myomectomy and Minimally Invasive Treatments / M. Stark, A. Tinelli; Berlin: Springer 1st edn, 2015. – P. 204-208.
98. Marcellin, L. Placenta percreta is associated with more frequent severe maternal morbidity than placenta accreta / P. Delorme, M.P. Bonnet et al. // *Am J Obstet Gynecol.* - 2018. – Vol. 219, Issue 3. – P. 191-193.
99. Markley, J.C. Neuraxial Anesthesia During Cesarean Delivery for Placenta Previa With Suspected Morbidly Adherent Placenta: A Retrospective Analysis / M.K. Farber, N.C. Perlman et al.// *Anesth Analg.* - 2018. – Vol. 127, Issue 4. – P.930-938
100. Mascarello, K.C. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis / B.L. Horta, M.F. Silveira // *Rev Saude Publica.* - 2017. – Vol. 51. - P. 105-111.
101. Mavrides, E. Prevention and management of postpartum haemorrhage. RCOG Green-top Guideline / S. Allard, E. Chandraharan et al. // *BJOG.* - 2016. – Vol. 124. - P. 106–149.
102. McDonnell, N.J. How to replace fibrinogen in postpartum haemorrhage situations? (Hint: Don't use FFP!) / R. Browning // *Int J Obstet Anesth.* - 2018. – Vol. 33. - P. 4-7.
103. Melcer, Y. Impact of targeted scanning protocols on perinatal outcomes in pregnancies at risk of placenta accreta spectrum or vasa previa / E.

Jauniaux , S. Maymon S et al. // Am J Obstet Gynecol. - 2018. – Vol. 218, Issue 4.- P. 1-443.

104. Mhyre, J.M. Massive blood transfusion during hospitalization for delivery in New York State, 1998–2007 / A. Shilkrut, E.V. Kuklina, et al. // Obstet Gynecol. - 2013. – Vol. 122. - P. 1288-1292.

105. Moore, H.B. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjuryfibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy / E.E. Moore, E. Gonzalez et al. // J Trauma Acute Care Surg. - 2014. –Vol. 77. - P. 811-817.

106. Muñoz, L.A. Anesthetic management of placenta accreta in a low-resource setting: a case series / G.J. Mendoza, M. Gomez et al. // Int J Obstet Anesth. - 2015. – Vol 24, Issue 4. - P. 329-334.

107. Murakami, M. Experience with recombinant activated factor VII for severe post-partum hemorrhage in Japan, investigated by Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology / T. Kobayashi, T. Kubo // J Obstet Gynaecol Res. - 2015. – Vol. 41, Issue 8. - P. 1161-1168.

108. Natascha de Lange Pim Schol. Restrictive Versus Massive Fluid Resuscitation Strategy (REFILL study), influence on blood loss and hemostatic parameters in obstetric hemorrhage: study protocol for a randomized controlled trial / M. Lancé, M. Woiski et al. // Trials. - 2018. – Vol. 19, Issue 1. - P. 166-167.

109. Neb, H. Strategies to reduce blood product utilization in obstetric practice / K. Zacharowski , P. Meybohm // Curr Opin Anaesthesiol. - 2017. –Vol. 30, N 3. - P. 394-399.

110. Neely, D. Anaesthesia for abnormally invasive placenta: cell salvage and tranexamic acid / S. Elnour // Int J Obstet Anesth. - 2017. – Vol. 32. - P. 94-98.

111. Newsome, J. Postpartum Hemorrhage / J.G. Martin , Z. Bercu et al.// Tech Vasc Interv Radiol. - 2017. – Vol. 20, Issue 1. - P. 266-273

112. Ngan Kee, W.D. Prophylactic Norepinephrine Infusion for Preventing Hypotension During Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery / S.W.Y. Lee, F.F. Ng // *Anesth Analg.* - 2018. – Vol. 126. - P. 1986-1994.
113. Ngan Kee, W.D. Randomized double-blinded comparison of norepinephrine and phenylephrine for maintenance of blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery / S.W. Lee, F.F. Ng et al. // *Anesthesiology.* - 2015. – Vol. 122, Issue 4. - P. 736-745.
114. Ngan Kee, W.D. Vasopressors in obstetrics: what should we be using? / K.S. Khaw // *Curr Opin Anaesth.* - 2006. – Vol. 19. - P. 238-243.
115. Nguyen-Lu, N. Mode of anesthesia and clinical outcomes of patients undergoing Cesarean delivery for invasive placentation: a retrospective cohort study of 50 consecutive cases / J.C. Carvalho, J. Kingdom et al. // *Can J Anaesth.* - 2016. – Vol. 63. - P. 1233-1244.
116. Ni, H.F. Crystalloid Coload Reduced the Incidence of Hypotension in Spinal Anesthesia for Cesarean Delivery, When Compared to Crystalloid Preload: A Meta-Analysis / H.Y. Liu, J. Zhang et al. // *Biomed Res Int.* - 2017. - Electronic journal. – URL: <https://doi.org/10.1155/2017/3462529>.
117. Niola, R. Predelivery uterine arteries embolization in patients with placental implant anomalies: a cost-effective procedure / F. Giurazza, A. Torbica et al. // *Radiol Med.* - 2017. – Vol. 122, N 1. - P. 77-79.
118. Niola, R. Uterine Artery Embolization before Delivery to Prevent Postpartum Hemorrhage / F. Giurazza, G. Nazzaro et al. // *J Vasc Interv Radiol.* - 2016. – Vol. 27, N 3. - P. 376-382.
119. Novikova, N. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage / G.J. Hofmeyr, C. Cluver // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2015. – Vol. 6. - Electronic journal. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007872.pub3>.

120. Nyfløt, L.T. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study / I. Sandven, B. Stray-Pedersen et al // *BMC Pregnancy Childbirth*. - 2017. – Vol. 17, Issue 1. – P. 1-9.
121. O' Sullivan, R. Myomectomy at the time of cesarean delivery / R. Abder // *Ir J Med Sci*. - 2016. – Vol. 185, Issue 4. – P. 973-975.
122. O'Brien, B. Cervical varicosities and placenta praevia / J. Smoleneic // *Obstet Gynaecol*. - 2013. – Vol. 53. - P. 453-454.
123. Ortmann, E. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice / M.W. Besser, A.A.Klein // *Br J Anaesth*. - 2013. – Vol. 111, Issue 4. - P. 549-563.
124. Othman, M. Global hemostasis in pregnancy: are we using thromboelastography to its full potential? / B.J. Falcón, R. Kadir // *Semin Thromb Hemost*. - 2010. – Vol. 36, Issue 7. - P. 738-746.
125. Ovanesov, M.V. Initiation and propagation of coagulation from tissue factor-bearing cell monolayers to plasma: Initiator cells do not regulate spatial growth rate / N.M. Ananyeva, M.A. Pantelev et al. // *J Thromb Haemost*. - 2005 г. – Vol. 3. - P. 321–331.
126. Ozgen, Z.S. Cesarean under general or epidural anesthesia: does it differ in terms of regional cerebral oxygenation? / F. Toraman, E. Erkek et al. // *Acta Anaesthesiol Taiwan*. - 2014. – Vol. 52, Issue 4 - P. 159-162.
127. Pacheco, L.D. Medical management of postpartum hemorrhage: An update / G.R. Saade, G.D. Hankins // *Semin Perinatol*. - 2018. – Vol. 14. - P. 1146-1155.
128. Palanisamy, A. General anesthesia for cesarean delivery at a tertiary care hospital from 2000 to 2005: a retrospective analysis and 10-year update / A.A. Mitani, L.C. Tsen // *Int J Obstet Anesth*. - 2011. – Vol. 20. - P. 11-16.
129. Panigrahi, A.K. A standardized approach for transfusion medicine support in patients with morbidly adherent placenta / A. Yeaton-Massey, S. Bakhtary et al // *Anesth Analg*. - 2017. – Vol. 125. - P. 603-608.

130. Parazzini, F. Pregnancy outcome and uterine fibroids / L. Tozzi, S. Bianchi // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2016. – Vol. 34. - P. 74-84.
131. Pattanaik, T. Caesarean myomectomy: A descriptive study of clinical outcome / B.K. Pati, S. Samal // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* - 2014. – Vol. 3. - P. 172–174.
132. Pereira, D. The use of Kcentra® in the reversal of coagulopathy of chronic liver disease / E. Liotta, A.A. Mahmoud // *J Pharm Pract.* - 2018. – Vol. 31, N 1. - P. 120-125.
133. Prick, B.W. The current state of active third stage management to prevent postpartum hemorrhage: a cross-sectional study / A.A. Vos, W.C. Hop et al // *Acta Obstet Gynecol Scand.* - 2013. – Vol. 92. - P. 1277-1283.
134. Pyregov, A.V. Noninvasive total hemoglobin monitoring based on multiwave spectrophotometry in obstetrics and gynecology / A.I. Ovechkin, S.V. Petrov // *Anesteziol Reanimatol.* - 2012. – Vol. 6.- P. 36-39.
135. Radnia, N. Frequency and causes of emergency hysterectomy along with vaginal delivery and caesarean section in Hamadan, Iran / N. Manouchehrian, A. Shayan et al. // *Electron Physician.* - 2017. – Vol. 6, N 9. - P. 4643-4647.
136. Rao, A. R. VVN: comparison of effects of preloading and coloadng with ringer lactate / G. Vijaya, S. Mahendra// *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* - 2015. –Vol. 1. – P. 14-57.
137. Rauf, M. Conservative management of post-partum hemorrhage secondary to placenta previa-accreta with hypogastric artery ligation and endo-uterine hemostatic suture / C. Ebru, E. Sevil et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* - 2017. – Vol. 43, Issue 2. - P. 265-271.
138. Rice, M.J. Noninvasive hemoglobin monitoring: how accurate is enough? / N. Gravenstein , T.E. Morey // *Anesth Analg.* - 2013. – Vol. 117, Issue 4. - P. 902-907
139. Roberts, I. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised

controlled trial / H. Shakur , A. Afolabi A et al. // Lancet. - 2011. – Vol. 26;377. - P. 1096-1101.

140. Roeca, C. Pathologically Diagnosed Placenta Accreta and Hemorrhagic Morbidity in a Subsequent Pregnancy / S.E. Little, D.A. Carusi // Obstet Gynecol. - 2017. – Vol. 129, Issue 2. - P. 321-326

141. Rosenberg, T. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa / G. Pariente, R. Sergienko et al // Archives of Gynecology and Obstetrics. - 2011 г. – Vol. 284, Issue 1. - P. 45-51.

142. Rossaint, R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition / B. Bouillon , V. Cerny // Crit Care. - 2016. – Vol. 20. - P. 100-106.

143. Rourke, C. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes / N. Curry, S. Khan et al. // J Thromb Haemost. - 2012. – Vol. 10. - P. 1342-1351.

144. Sebghati, M. An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage / E. Chandrachan // Womens Health (London). - 2017. – Vol. 1. - P. 46-47.

145. Seligman, K. Obstetric interventions and maternal morbidity among women who experience severe postpartum hemorrhage during cesarean delivery / B. Ramachandran, P. Hegde et.al. // Int J Obstet Anesth. - 2017. – Vol. 31. - P. 27-36.

146. Seljogi, D. Correlation of bupivacaine 0.5% dose and conversion from spinal anesthesia to general anesthesia in cesarean sections / A.P. Wolff, G.J. Scheffer et al.// Acta Anaesthesiol Belg. - 2016. – Vol. 67. - P. 36-42.

147. Sentilhes, L. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta / C. Ambroselli, G. Kayem et al. // Obstet Gynecol. - 2010. – Vol. 115. - P. 526-534.

148. Sentilhes, L. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF): in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR)

/ C. Vayssière , C. Deneux-Tharaux et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2016. – Vol. 198. - P. 12-21.

149. Sentilhes, L. TRAAP - TRAnexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial / V. Daniel, A. Darsonval et al. // BMC Pregnancy Childbirth. - 2015. –Vol. 15. - P. 135-141.

150. Seto, S. An algorithm for the management of coagulopathy from postpartum hemorrhage, using fibrinogen concentrate as first-line therapy / A. Itakura, R. Okagaki et al. // Int J Obstet Anaesth. - 2017. – Vol. 32. - P. 11–16.

151. Shakur, H. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage / D. Beaumont , S. Pavord et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 20. – P. 11-17.

152. Shakur , H. Effect of tranexamic acid on coagulation and fibrinolysis in women with postpartum haemorrhage (WOMAN-ETAC): protocol and statistical analysis plan for a randomized controlled trial / B. Fawole, M. Kuti et al. // Wellcome Open Res. - 2016. – Vol. 16, Issue 1. – P. 23-31.

153. Shakur, H. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial / I. Roberts, R. Bautista et al. // Lancet. - 2011. – Vol. 376. - P. 23-32.

154. Shamshirsaz, A.A. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach / K.A. Fox, B. Salmanian, et al. // Am J Obstet Gynecol. - 2015. – Vol. 212. - P. 218-227.

155. Shen, L. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room / S. Tabaie, N. Ivascu // J Thorac Dis. - 2017. – Vol 9. - P. 299-308.

156. Shields, L.E. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage / D. Goffman , A.B. Caughey // Obstet Gynecol. - 2017. – Vol. 130, Issue 4. - P. 168-186.

157. Silver, R.M. Abnormal Placentation: Placenta previa, vasa previa and placenta accreta / M. Robert // *Obstet Gynecol.* - 2015. – Vol. 126. - P. 654-668.
158. Silver, R.M. Placenta accreta spectrum: accreta, increta, and percreta / K.D. Barbour // *Obstet Gynecol Clin North Am.* - 2015. – Vol. 42. – P. 381-383.
159. Simsek, Y. Removal of uterine fibroids during cesarean section: A difficult therapeutic decision / S. Celen, N. Danisman et al. // *Clin Exp Obstet Gynecol.* - 2012. – Vol. 39. - P. 76-78.
160. Sinauridze, E.I. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency / T.A. Vuimo, I.D. Tarandovskiy et al. // *Talanta.* - 2018. – Vol. 180. - P. 282–291.
161. Smiley, R.M. Beta2-adrenoreceptor genotype affects treatment response to hypotension after spinal anesthesia for cesarean section / R. Landau, P.V. Freedman et al // *Anesthesiology.* - 2005. – Vol. 102. - P. 19-21.
162. Sng, B.L. An observational prospective cohort study of incidence and characteristics of failed spinal anaesthesia for caesarean section / Y. Lim, A.T. Sia // *Int J Obstet Anesth.* - 2009. – Vol. 18, Issue 3. - P. 237-241.
163. Soller, B. Comparison of Noninvasive pH and Blood Lactate as Predictors of Mortality in a Swine Hemorrhagic Shock with Restricted Volume Resuscitation Model / F. Zou, M.D. Prince et al. // *Shock.* - 2015. – Vol. 44. - P. 90-95.
164. Song, D. Myomectomy during cesarean delivery / W. Zhang, M.C. Chames et al. // *Int J Gynaecol Obstet.* - 2013. – Vol. 121. - P. 208-213.
165. Sparic, R. Intraoperative hemorrhage as a complication of cesarean myomectomy: Analysis of risk factors / R. Sparic // *Vojnosanit Pregl.* - 2016. – Vol. 73, Issue 5. - P. 415-421.
166. Sparic, R. Safety of cesarean myomectomy in women with single anterior wall and lower uterine segment myomas / A. Malvasi, S. Kadija et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2017. – Vol. 6. - P. 1-4.

167. Staikou, C. Current practice in obstetric anesthesia: a 2012 European survey / A. Paraskeva, I. Karmaniolou et al. // *Minerva Anesthesiol.* - 2014. – Vol. 80, Issue 3. - P. 347-354.
168. Sultan, P. Continuous spinal anesthesia for Cesarean hysterectomy and massive hemorrhage in a parturient with placenta increta / G. Hilton, A. Butwick et al. // *Can J Anaesth.* - 2012. – Vol. 59, Issue 5. – P. 473-477.
169. Sun, W. Comparison of maternal and neonatal outcomes for patients with placenta accreta spectrum between online-to-offline management model with standard care model / L. Yu, S. Liu et al // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2018. – Vol. 222. - P. 161-165.
170. Sutton, C.D. Optimal pain management after cesarean delivery / B. Carvalho // *Anesthesiol Clin.* - 2017. – Vol. 35. - P. 107-124.
171. Tanaka, K.A. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy / M. Mazzeffi, M. Durila // *J Intensive Care.* - 2014. - Vol. 2, Issue 1 - P. 60-69.
172. Thiele, R.H. The physiologic implications of isolated $\alpha 1$ adrenergic stimulation / E.C. Nemergut, C. Lynch // *Anesth Analg.* - 2011. – Vol. 113. – P. 284-296.
173. Thurn, L. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries / P.G. Lindqvist, M. Jakobsson et al // *BJOG.* - 2016. – Vol. 123, Issue 8. - P. 1348-55.
174. Thurn, L. Postpartum blood transfusion and hemorrhage as independent risk factors for venous thromboembolism / A. Wikman, P.G. Lindqvist // *Thromb Res.* - 2018. – Vol. 165. - P. 54-60.
175. Tsai, P.S. General anaesthesia is associated with increased risk of surgical site infection after Caesarean delivery compared with neuraxial anaesthesia: a population-based study / C.S. Hsu, Y.C. Fan et al. // *Br J Anaesth.* - 2011. – Vol. 107, Issue 5. - P. 757-761.

176. Turnbull, J. Obstetric anaesthesia and peripartum management / Bell R. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2014. – Vol. 28, Issue 4. - P. 593-605.
177. Valentine, A.R. Scheduled acetaminophen with as-needed opioids compared to as-needed acetaminophen plus opioids for post-cesarean pain management/ B. Carvalho , T.A. Lazo et al. // *Int J Obstet Anesth.* - 2015. – Vol. 204. - P. 210-216.
178. Vaz, S.A. Diagnosis and Management of Congenital Uterine Anomalies in Pregnancy / S.K. Dotters-Katz, J. Kuller // *Obstet Gynecol Surv.* - 2017. – Vol. 72, Issue 3. - P. 194-201.
179. Vijayasree, M. Efficacy of Prophylactic B-Lynch Suture during Lower Segment Caesarian Section in High Risk Patients for Atonic Postpartum Haemorrhage/ M. Vijayasree // *Kathmandu Univ Med J.* - 2016. – Vol. 14. - P. 9-12.
180. Wanderer, J.P. Epidemiology of obstetric-related ICU admissions in Maryland: 1999–2008 / L.R. Leffert, J.M. Mhyre et al. // *Crit Care Med.* - 2013. – Vol. 41. - P. 1844-1852.
181. Wang, M. Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer / S. Lu, S. Li et al // *Clin Chim Acta.* - 2013. - Vol. 425. - P. 176-180.
182. Wang, X. The Efficacy and Safety of Norepinephrine and Its Feasibility as a Replacement for Phenylephrine to Manage Maternal Hypotension during Elective Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia / X. Shen, S. Liu et al. // *Biomed Res Int.* - 2018. – Vol. 1. – P. 1-14.
183. Warrick, C.M. Peripartum Anesthesia Considerations for Placenta Accreta / M.D. Rollins // *Clin Obstet Gynecol.* - 2018. – Vol. 61, Issue 4. - P. 808-827.
184. WHO. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage / WHO, 2012(update 2018). – P. 1-41.
185. WHO. WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage/ WHO. - Geneva, Switzerland, 2017. – P. 3-27.

186. WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Maternal Mortality: Levels and trends 2000 to 2017 / WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division - Geneva: World Health Organization, 2019. P. 93-95.

187. Wikkelse, A.J. . Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial / H.M. Edwards, A. Afshari et al // Br J Anaesth. - 2015. – Vol. 114. - P. 623-633.

188. Wikkelse, A.J. Thromboelastography (TEG) thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding / J. Wetterslev, A.M. Moller // Cochrane Database Syst Rev. - 2016. – Vol. 8. – P. 13-21.

189. Wilson, S.H. Factors influencing cesarean delivery operative times: a prospective observational cohort study / K. Fecho , J. Marshall et al. // Int J Obstet Anesth. – 2010.- Vol. 19, Issue 4. - P. 417-421.

190. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / WOMAN Trial Collaborators // Lancet. - 2017. - Vol. 27 - P. 2105-2116.

191. Yang, H. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood loss: a randomized, comparative, multicenter trial / S. Zheng, C. Shi // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. - 2001. – Vol. 36, Issue 10. - P. 590-592.

192. Yang, Q.J. Pharmacokinetic modeling of tranexamic acid for patients undergoing cardiac surgery with normal renal function and model simulations for patients with renal impairment / A. Jerath, R.R. Bies et al // Biopharm Drug Dispos. - 2015. – Vol. 36, Issue 5. - P. 294-307.

193. Younis, M. Prothrombin complex concentrate reversal of coagulopathy in emergency general surgery patients / M. Ray-Zack, N.N. Haddad // World J Surg. - 2018 г. – Vol. 42. – P. 2283-2391.

194. Zhang, D. Risk factors, outcome and management survey of PAS disorders in 153 cases: a five-year experience from a hospital of Shanghai, China / Y. Siqin, H. Yanyan et al // Int J Clin Exp Med. - 2017. – Vol. 10, Issue 8. - P. 2509–2516.