

УДК 616-005.1-08+618.2/.3+612.632+618.17+618.56-007.281+616-02-03-07-092

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАССИВНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ И АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Андрей Глебович Васильев, Ксения Владимировна Морозова, Татьяна Викторовна Брус, Михаил Маркович Забежинский, Алефтина Алексеевна Кравцова, Лев Дмитриевич Балашов, Анна Валентиновна Васильева, Сарнг Саналович Пюрвеев, Анна Николаевна Косова, Мария Александровна Пахомова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Андрей Глебович Васильев — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: avas7@mail.ru

Поступила: 05.10.2021

Одобрена: 23.11.2021

Принята к печати: 20.12.2021

Резюме. В настоящее время, по данным экспертов ВОЗ, в мире от осложнений беременности и родов ежегодно умирают более 500 000 женщин. До сих пор основной причиной 75% материнской смертности остаются массивные кровотечения. При физиологически протекающей беременности наблюдаются изменения в системе гемостаза, направленные в сторону гиперкоагуляции, — это относится к проявлениям общей циркуляторной адаптации организма беременной женщины к гестационному процессу. Однако данные физиологические изменения создают фон для срыва адаптационных механизмов при любой критической ситуации во время беременности и родов. Возможными причинами кровотечения в акушерской практике являются прерывание беременности всех сроков, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, вращение плаценты, разрыв матки и мягких тканей родовых путей, гипотонические кровотечения в раннем послеродовом периоде, а также наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза. Опираясь на накопленный большой практический опыт по этой теме, проведен сравнительный анализ клинических рекомендаций по ведению послеродового кровотечения четырех ведущих организаций: Американского колледжа акушерства и гинекологии, Королевского австралийского и новозеландского колледжа акушеров и гинекологов, Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) и Канадского общества акушеров и гинекологов. В обзоре представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и современных методах лечения акушерских кровотечений.

Ключевые слова: кровотечение; беременность; роды; гемостаз; фибринолиз.

PATHOPHYSIOLOGIC FEATURES OF MASSIVE HEMORRHAGE IN GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

© Andrey G. Vasiliev, Kseniya V. Morozova, Tatyana V. Brus, Mikhail M. Zabezhinskij, Alefina A. Kravcova, Lev D. Balashov, Anna V. Vasil'eva, Sarng S. Pyurveev, Anna N. Kosova, Mariya A. Pahomova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Andrey G. Vasiliev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with a Course in Immunopathology. E-mail: avas7@mail.ru

Received: 05.10.2021

Revised: 23.11.2021

Accepted: 20.12.2021

Abstract. Currently, according to WHO experts, more than 500,000 women die annually from complications of pregnancy and childbirth in the world. Massive bleeding is still the main cause of 75% of maternal mortality. With a physiologically proceeding pregnancy, changes in the hemostasis system are observed, directed towards hypercoagulation — this refers to the manifestations of the general circulatory adaptation of the pregnant woman's body to the gestational process. However, these physiological changes create a background for disruption of adaptive mechanisms in any critical situation during pregnancy and childbirth. Possible causes of bleeding in obstetric practice are: termination of pregnancy of all terms, premature detachment of a normally located placenta, placenta previa, rupture of the

uterus, rupture of the soft birth canal during childbirth, hypotonic bleeding in the early postpartum period, as well as hereditary and acquired defects of the hemostasis system. Based on the accumulated extensive practical experience on this topic, a comparative analysis of clinical recommendations for the management of postpartum bleeding by four leading organizations was carried out: the American College of Obstetrics and Gynecology, the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists, the Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) and the Canadian Society of Obstetricians and Gynecologists. The review presents up-to-date data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and modern methods of treatment of obstetric bleeding.

Key words: bleeding; pregnancy; childbirth; hemostasis; fibrinolysis.

Кровотечение — это выход цельной крови за пределы контура системы кровообращения из-за нарушения его целостности. Наиболее тяжёлыми для человека являются острые массивные кровотечения [5, 8, 18, 26]. Проблема массивных кровотечений актуальна в наше время: травматизм, хирургические методы лечения, роды сопровождаются кровопотерей [10, 32]. Острое массивное кровотечение всегда включает механизмы воспаления, апоптоза, в результате которого происходит клеточная гибель [2, 3]. Женщины в большей степени подвержены риску осложнений во время вынашивания ребенка и родов. Одним из этих рисков является послеродовое кровотечение [1, 14]. Кровотечение занимает одно из ведущих мест в акушерских осложнениях [20, 41]. До 4% кровотечений случаются в результате гипотонии матки и 1% — при нарушениях в системе гемостаза [4, 6].

Материнское кровотечение, определяемое как совокупная кровопотеря, превышающая или равная 1000 мл, или кровопотеря, сопровождающаяся признаками или симптомами гиповолемии в течение 24 часов после родов, остаётся ведущей причиной материнской смертности во всем мире [28, 49]. Нельзя недооценивать кровопотерю во время родов, так как даже потеря более 500 мл требует дополнительного вмешательства и контроля. Выделяют первичное кровотечение, которое происходит в первые 24 часа после родов, и вторичное послеродовое кровотечение — это кровотечение, которое происходит в период после 24 часов и до 12 недель после родов [69].

Наиболее тяжелые осложнения послеродового кровотечения включают: респираторный дистресс-синдром взрослых, шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, острую почечную недостаточность, потерю фертильности и некроз гипофиза [75]. Острое послеродовое кровотечение является ведущей причиной материнской смертности во всем мире [17, 38]. В связи с этим акушеры-гинекологи должны быть осведомлены о клинических проявлениях и принципах ведения рожениц с развившимся массивным кровотечением.

Первичная оценка состояния пациентки с кровотечением требует мониторинга артериального давления, пульса, наполнения капилляров, психического состояния и мочеиспускания. Это позволяет оценить количество и скорость кровопотери в непосредственном лечении. Одно из грозных последствий массивного кровотечения в родах — геморрагический шок — это состояние, при котором недостаточная перфузия органов приводит к недостатку кислорода для удовлетворения метаболических потребностей тканей. Следствием этих изменений яв-

ляются воспаление, дисфункция эндотелия и нарушение нормальных обменных процессов в жизненно важных органах. Как только эти события установлены, процесс шока практически необратим, даже если объем и дефицит эритроцитов исправлены. Основными целями терапии такого состояния являются контроль источника кровопотери, восстановление адекватной кислородной емкости, поддержание адекватной тканевой перфузии.

Пациенты с тяжёлым послеродовым кровотечением также подвержены риску развития гипотермии — тяжелого осложнения, которое в значительной степени способствует заболеваемости и смертности [27, 48].

Хотя за последние десятилетия смертность от послеродового кровотечения (ПК) существенно сократилась в развитых странах, во всем мире от массивного послеродового кровотечения каждые 4 минуты умирает 1 женщина. Предвидение массивного послеродового кровотечения, распознавание причины и принятие своевременных адекватных мер по контролю кровотечения, восполнению потерянного объема крови и восстановлению кислородосодержащей способности, а также коррекция коагулопатии помогут спасти жизнь [13, 62, 83].

Не так давно Всемирная организация здравоохранения сообщила, что на долю ПК приходится почти 1/5 часть материнской смертности во всем мире, начиная от 8% в развитых регионах и почти 30% в Восточной Азии и в Северной Африке [42].

Патофизиология патологического маточного кровотечения (МК) столь же разнообразна, как и классификация заболевания. МК может быть вызвано тазовой патологией, так как есть искажения полости эндометрия из-за миомы матки, полипов или из-за рыхлой ткани эндометрия. Рыхлый, сосудистый и лишённый стромальной поддержки эндометрий приводит к тяжёлому, непрерывному маточному кровотечению.

Среди причин МК выделяют также системные заболевания. В частности, ожирение — это эпидемия, последствия которой затрагивают каждый аспект жизни и каждую систему органов. У женщин ожирение тесно коррелирует с синдромом поликистозных яичников. Коагулопатии также могут привести к МК: у 13% женщин с аномальным маточным кровотечением (АМК) есть вариант болезни фон Виллебранда, и у 20% — приобретенная коагулопатия. Важную роль в развитии МК играют препараты, которые принимает пациентка. Тамоксифен, аспирин, антикоагулянты, кортикостероиды, трициклические антидепрессанты и другие медикаменты оказывают существенное влияние на систему гемостаза.

Первоначальная диагностика таких пациенток включает: общий анализ крови, определение группы крови, биохимический анализ крови, включающий печеночные ферменты, билирубин, общий холестерин. Дополнительные тесты — это исследование гормонов щитовидной железы, уровня сывороточного железа, ферритина, трансферрина. Если имеется клиническое подозрение на коагулопатию, то рекомендуется проведение коагулограммы. Что касается лечения и ведения, то первоначальной целью является стабилизация гемодинамики пациентки. Для нестабильной пациентки перед оперативным вмешательством следует провести маточную тампонаду [19, 22, 43].

Стандартное хирургическое вмешательство для гемодинамически нестабильной пациентки — это дилатация матки и кюретаж. Совместно с гистероскопией она может помочь в диагностике причин кровотечения. Недостатком этой методики является то, что она может принести только временное облегчение. Она не ликвидирует основной причины, поэтому медикаментозная терапия должна начинаться сразу после прекращения МК. Основная цель медикаментозной терапии — контролировать текущее и уменьшить будущие эпизоды кровотечения. Первая линия выбора препаратов для МК — гормональная терапия. Существует несколько её вариантов, включая комбинированные оральные контрацептивы (КОК), препараты эстрогена, медроксипрогестерон, транексамовая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты.

Механизм действия эстрогенной терапии заключается в быстром нарастании эндометрия над обнажённой поверхностью эпителия. Рекомендуемая доза составляет 25 мг внутривенно каждые 4–6 часов в течение 24 часов. После 24 часов пациент должен перейти к оральным контрацептивам. НПВП эффективно снижают менструальное кровотечение, блокируя высвобождения провоспалительных простагландинов, однако они менее эффективны, чем транексамовая кислота, даназол или внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел. Безусловно, эти препараты имеют свои побочные эффекты, которые наиболее выражены при терапии даназолом [29, 30].

Аномальное маточное кровотечение (АМК) — это широкий термин, описывающий нарушения менструального цикла, связанные с частотой, регулярностью, продолжительностью и объемом кровопотери вне беременности. До 1/3 женщин испытывают аномальные кровотечения в своей жизни, причём нарушения чаще всего происходят в период менархе и перименопаузы. Нормальный менструальный цикл имеет частоту 24 до 38 дней, длится от 7 до 9 дней, с потерей крови от 5 до 80 миллилитров. Превышения любого из этих параметров представляют собой АМК. Старые термины, такие как олигоменорея, меноррагия и дисфункциональное маточное кровотечение, следует отбросить в пользу простых терминов для описания природы аномального маточного кровотечения. Пересмотренная терминология была впервые опубликована в 2007 году, а затем обновлена Международной федерацией акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) в 2011 и 2018 годах.

Системы FIGO сначала определяют АМК, а затем дают аббревиатуру для общей этиологии. Эти описания применимы

к хроническому негестационному АМК. В 2018 году комитет добавил межменструальное кровотечение и определил нерегулярные кровотечения как выходящее за пределы 75-го перцентиля. АМК также можно разделить на острые и хронические. Острое АМК — это чрезмерное кровотечение, требующее немедленно вмешательства для предотвращения большой кровопотери. Острое АМК может возникать само по себе или накладываться на хроническое АМК, которое относится к нарушениям менструального кровотечения во время предыдущих 6 месяцев [51].

Тяжёлое менструальное кровотечение нарушает физическое, социальное благополучие и качество жизни женщины. До 20% женщин с кровотечением имеют наследственное нарушение свертываемости крови. Оценка кровотечения должна включать менструальный и гинекологический анамнез [50].

Распространенность нарушения свертываемости крови, в частности болезни Виллебранда, среди взрослых женщин с объективно документированной меноррагией, как постоянно сообщается, составляет от 10 до 20% и даже выше у подростков, страдающих меноррагией [51].

Для предотвращения кровотечений следует учитывать следующие факторы:

1. Наследственные нарушения кровоточивости следует учитывать при дифференциальной диагностике всех пациентов с меноррагией.

2. У женщин, имеющих в личном и семейном анамнезе повторяющиеся кровотечения, требуется дополнительное исследование параметров гемостаза: гемоглобина, гематокрита, количества тромбоцитов, ферритина, протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени в динамике.

3. Наследственное нарушение свертываемости крови не является противопоказанием к гормональной терапии (пероральные контрацептивы, медроксипрогестерон, даназол и т.д.). Эти препараты представляют первую линию выбора медикаментозной терапии. Препараты крови не следует применять женщинам с легкими нарушениями свертываемости.

4. У женщин, которые больше не хотят сохранять свою фертильность, консервативная хирургическая терапия (абляция) и гистерэктомия могут быть допустимыми. Для минимизации риска интраоперационного и послеоперационного кровотечения факторы свертывания крови следует корректировать до операции.

5. Девочки с семейной историей болезни Виллебранда или другими наследственными нарушениями кровоточивости, должны пройти предменархальное обследование, чтобы определить, унаследовали ли они болезнь. Это позволит как пациентке, так и её семье подготовиться к её первому и последующим менструальным периодам. Когда это возможно, исследование должно быть проведено до начала пероральной контрацептивной терапии, поскольку гормонально-индуцированное увеличение фактора VIII может маскировать диагноз.

6. Беременность у женщин с наследственными нарушениями свертываемости крови может потребовать мультидисциплинарного подхода. Женщины с тяжелыми нарушениями свертыва-

ваемости крови или с плодом, подверженным риску тяжёлого нарушения свертываемости крови, должны рожать в присутствии консультантов в области акушерства, анестезиологии, патологии и педиатрии.

7. Вакуумная экстракция, щипцы — всего этого следует избегать, если известно, что плод подвержен риску врождённого нарушения кровоточивости. Кесарево сечение должно проводиться только по акушерским показаниям.

8. Эпидуральная и спинальная анестезии противопоказаны при наличии коагуляционного дефекта. Противопоказаний к регионарной анестезии нет, если коагуляция нормализуется. Решение об использовании регионарной анестезии должно приниматься в индивидуальном порядке.

9. Женщины с наследственными нарушениями кровоточивости должны быть предупреждены о возможности чрезмерного послеродового кровотечения и проинструктированы.

10. Внутримышечных инъекций и хирургического вмешательства следует избегать у новорождённых, подверженных риску тяжёлого наследственного кровотечения до тех пор, пока не станет возможным адекватное обследование [31].

Большая часть материнской смертности вызвана акушерскими кровотечениями, и почти три четверти из них приходится на послеродовой период. Частота послеродовых кровотечений возрастает с 10-й по 19-ю минуту третьей стадии родов. С каждой дополнительной десятиминутной продолжительностью третьей стадии риск развития послеродового кровотечения значительно возрастает. Риск материнской смерти вследствие кровоизлияния может быть снижен при своевременном и надлежащем уходе [47, 87].

Ключевым элементом патогенеза острой массивной кровопотери является резкое уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК): уменьшение общей емкости кровеносного русла, активация эндокринной и нервной систем, увеличение прогемостатического потенциала крови и проницаемости микроциркуляторного русла [23, 58]. Оценка кровопотери бывает абсолютной или относительной. При абсолютной кровопотере расчёт идет по индексу Альговера–Брубера. Относительная кровопотеря — это отношение ОЦК к массе тела. В родах физиологическая потеря крови не должна превышать 0,5% от массы тела роженицы. Кровопотеря в 1% приводит к тяжелым последствиям.

Существует также визуальный гематокритный метод Moore, формула М.А. Либова, классификация кровопотери по Брюсову [1, 9]. Во время нормально протекающей беременности развивается гиперкоагуляция [11, 34]. При нормальной физиологической беременности увеличивается протромбин, так как активируется внешний путь свертывания [17, 26].

Однако существует ряд причин, при которых данный баланс может быть нарушен: предлежание плаценты, атония матки и внематочная беременность — это несколько примеров состояний пациенток, которые могут привести к кровопотере [41, 62, 81]. Сюда также относятся полное или частичное предлежание, отслойка нормально расположенной плаценты, разрыв матки [7, 21, 25, 46]. Вращение плаценты является одним из самых болезненных состояний, с которыми сталкиваются акушеры. Частота

этого состояния резко возросла за последние 20 лет. Основным фактором, способствующим этому, предположительно является увеличение частоты кесарева сечения. Данное состояние создаёт значительный риск массивного кровоизлияния и связанных с ним осложнений, таких как коагулопатия потребления, полисистемная органная недостаточность и смерть.

Вращение плаценты — одно из серьёзных осложнений беременности, приводящих к массивному кровотечению, гистерэктомии и перинатальной смерти матери и плода. Патологически адгезивная плацента может быть разделена на три типа: плацента срастающаяся, инкретирующая и перкретирующая — в зависимости от глубины инвазии ворсин плаценты в миометрий матки. Однако перинатальные исходы сильно различаются в этих типах. Следует отметить, что профилактическая баллонная окклюзия инфраренальной аортальной артерии является для пациентов лучшим способом, чем практическая баллонная окклюзия внутренней подвздошной артерии [68, 74, 80].

Вращение плаценты — это многофакторный процесс, охватывающий гетерогенную группу состояний, характеризующихся аномальной инвазией трофобластической ткани через миометрий и серозную оболочку матки. Вращение плаценты связано с высоким бременем неблагоприятных материнских исходов, включая тяжёлое, угрожающее жизни кровотечение, необходимость переливания крови, повреждение соседних органов и смерть. Ультразвуковое исследование во II и в III триместрах беременности служит основным инструментом диагностики вращающейся плаценты [16, 64, 86, 88], в то время как магнитно-резонансная томография обычно выполняется для подтверждения диагноза и определения топографии инвазии плаценты. Кесарево сечение с плацентой, оставленной на месте между 34-й и 35-й неделями беременности, в настоящее время является «золотым стандартом» хирургического лечения нарушений вращающейся плаценты. Консервативное лечение, такое как сохранение матки с оставлением плаценты на месте, должно быть ограничено количеством пациентов, желающих сохранить фертильность. Наконец, эндоваскулярная интервенционная радиология была предложена для уменьшения объема потери крови, улучшения визуализации операционного поля и уменьшения хирургических осложнений, и она всё шире применяется в специализированных центрах [53, 87, 91].

Кроме того, существует повышенный риск хирургических осложнений, таких как повреждение мочевого пузыря, мочеточников и кишечника, и необходимость повторного вмешательства. Большинство женщин нуждаются в переливании крови, часто в больших количествах, а многим требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии [85]. В этих случаях необходимо раннее привлечение консультанта акушера-гинеколога, анестезиолога, гематолога и банка крови. Не существует установленных критериев для начала переливания эритроцитов, и решение принимается исключительно на основе клинических и гематологических параметров, которые были обсуждены наряду с общими принципами переливания крови в акушерстве и некоторыми практическими рекомендациями [71].

Массивное акушерское кровотечение (АК) требует быстрого переливания эритроцитов и факторов свертывания крови. Поскольку АК имеет разнообразный патогенез, один только индекс шока может быть недостаточным для определения необходимости переливания крови [55]. Учитывая непредсказуемый характер большинства послеродовых кровотечений, все акушеры должны понимать начальные шаги в оценке и управлении этой чрезвычайной ситуацией [38].

Изменение тонуса матки в послеродовом периоде в результате анатомо-физиологических нарушений приводит к гипотонии матки и кровотечению. На долю этих кровотечений приходится 70% всех акушерских кровотечений. Нарушение сокращения миометрия, нарушенный процесс тромбообразования приводит к изменениям в гемостазе [36].

Гемостаз — динамический процесс, включающий кровотечение и тромбоз как две конечные точки. Обычные коагуляционные тесты, которые измеряются в плазме, исследуют только изолированные участки коагуляционного каскада, тем самым не давая никакой информации о важных взаимодействиях, необходимых для клинической оценки функции гемостаза [37]. Беременность требует надежного гемостаза для предотвращения кровоизлияний при инвазии трофобласта в децидуализированный эндометрий, модификации спиральных артерий и послеродовых процессов.

Во время беременности происходят закономерные гормональные изменения, которые находят свое отражение в том числе в работе системы гемостаза. Прогестин-индуцированная де-

цидуализация эстрадиол-праймированных стромальных клеток эндометрия человека (HESCs) увеличивает экспрессию тканевого фактора (TF), ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) при одновременном ингибировании активаторов плазминогена (PAs), матриксных металлопротеиназ (MMPs) и вазоконстриктора эндотелина-1 (ET-1). Эти изменения децидуальных клеточных регуляторов гемостаза, фибринолиза и сосудистого тонуса предотвращают кровоизлияние при инвазии трофобласта и ремоделировании сосудов. Децидуальное кровотечение в I триместре приводит к более поздним неблагоприятным исходам, включая потерю беременности, преэклампсию, отслойку, преждевременные роды. Децидуальное кровоизлияние генерирует избыток тромбина, который связывается с децидуальными клеточно-экспрессированными протеазоактивированными рецепторами (PARs) для индуцирования хемокинов, способствующих неглубокой плацентации. Такое кровотечение позже во время беременности генерирует тромбин для регуляции децидуальных рецепторов прогестерона и регуляции цитокинов [60, 82].

Рассмотрим механизм гемостаза, который включает первичный гемостаз — через адгезию и агрегацию тромбоцитов, и вторичный гемостаз — с использованием факторов свертывания крови (рис. 1). В АК частота, с которой требуется переливание тромбоцитов для нарушения гемостаза количества тромбоцитов, ниже, чем частота переливания крови, выполняемого для добавления фактора свертывания крови в ответ на коагулопатию.



Рис. 1. Схема гемостаза

Есть две причины нарушения свертывания крови, наблюдаемые в АК. Одной из них является коагулопатия потребления, при которой тканевые факторы, поступающие в материнский кровоток, активируют экзогенные факторы свертывания, образуя комплекс с активированным фактором VII и потребляя фибриноген, что приводит к снижению концентрации фибриногена в крови.

Вторая причина — это дилуционная коагулопатия, при которой происходит крупномасштабная потеря факторов свертывания с уменьшением кровообращения вследствие массивной кровопотери. Из-за физиологических изменений и фибринолиза, характерных только для беременных женщин, необходимая концентрация фибриногена в крови и эффект концентрата для добавления фибриногена могут отличаться в области акушерства в сравнении с сердечно-сосудистой хирургией и травмой [52, 57].

Если на ранней стадии проводится достаточное восполнение фактора свертывания крови, прогноз пациента может быть улучшен. В процессе, называемом гемостатической реанимацией, местный хирургический гемостаз и улучшение коагулопатии выполняются одновременно для улучшения состояния пациента. Обычно для гипотензивного шока, вызванного массивным кровоизлиянием, ОЦК обеспечивается поддержанием реального давления путём введения кристаллоидной жидкости. Кроме того, большой объем инфузии для поддержания артериального давления может уменьшить концентрацию фактора свертывания крови путём разведения, делая коагулопатию тяжёлой, и усугубляя кровоизлияние из-за отказа тромбообразования [24, 39].

Было показано, что ещё до возникновения дилуционной коагулопатии, вызванной инфузией большого объема, тканевые нарушения проявляются из-за низкого рефлюкса крови в результате массивной кровопотери, что может привести к тяжелой коагулопатии. То есть гипоперфузия в ткани вследствие массивной кровопотери увеличивает выработку тромбомодулина в сосудистых клетках эндотелия; тромбомодулин связывается с тромбином и образует комплекс тромбин-тромбомодулин (тромбин-ТМ-с) [40, 44]. При этом стимуляция фибрина тромбом снижается. Кроме того, тромбин-ТМ-с способствует активации белка C, а активированный белок C необратимо ингибирует факторы Va и VIIIa и индуцирует коагулопатию, подавляя ингибитор активатора плазминогена-1 и способствуя увеличению тканевого активатора плазминогена. Следовательно, продукция плазмينا увеличивает и повышает фибриноген, ухудшая системы фибринолиза.

Для предотвращения таких состояний факторы свертывания должны быть заранее дополнены с помощью свежезамороженной плазмы и концентрированных препаратов факторов свертывания. Правильнее оценивать в динамике концентрацию фибриногена в крови, которая имеет самую сильную корреляцию с тяжестью нарушения свертывания, в качестве индикатора для улучшения лечения нарушения свертывания. Быстрая нормализация уровня фибриногена в крови уменьшает объем кровопотери [67, 77, 90].

В случаях критического АК, приводящего к крайней гипофибриногенемии, фибриноген служит маркером, указывающим на критическую тяжесть, и раннее добавление фибриногена, ориентированное на гемостатическую реанимацию, является жизненно важным средством для стабилизации катастрофического состояния.

Фибриноген — важный эндогенный компонент гемостаза, его концентрация в плазме увеличивается во время беременности. Массивная трансфузия часто используется как лечение, но и сама по себе может привести к разжижению крови. Действительно, фибриноген — первый фактор свертывания крови, который снижается до критически низкого уровня при значительной кровопотере и замещении. Количество тромбоцитов может снижаться во время беременности (гестационная тромбоцитопения), хотя это редко достигает уровня, значительно повышающего риск кровотечения. Это так называемый HELLP-синдром. HELLP-синдром является опасным для жизни акушерским осложнением и считается мультисистемным расстройством, подлежащим лечению в отделении интенсивной терапии. Смертность среди женщин с HELLP-синдромом была связана с низким количеством тромбоцитов, низким уровнем фибриногена, значением МНО и высокими сывороточными уровнями АСТ, АЛТ и ЛДГ [65, 79, 81]. Адекватный хирургический контроль, переливание продуктов крови, применение фармакологических агентов (транексамовой кислоты) и концентратов свертывания, например, фибриногена и протромбинового комплекса, приводит к улучшению гемостаза и снижению смертности, связанной с кровотечением. Руководство по применению этих препаратов с использованием вязкоупругих тестов, вероятно, станет стандартом лечения в ближайшем будущем [66, 76, 84].

Несколько авторов предложили более простое определение любого количества кровопотери, которое создает гемодинамическую нестабильность у матери. Транскатетерная эмболизация маточных артерий была впервые введена в качестве лечения послеродового кровотечения в 1979 году. Это нехирургическое, минимально инвазивное, чрезвычайно безопасное и эффективное лечение для борьбы с чрезмерным кровотечением женского репродуктивного тракта. В больницах, где интервенционные рентгенологи имеют опыт и технические знания для выполнения тазовой артериографии и эмболизации, этот терапевтический вариант может играть ключевую роль в лечении возникающих акушерских кровотечений [70, 89].

Подготовка и оценка, а также снижение факторов риска кровотечения могут быть первичными в лечении ПК. При отсутствии профилактики и быстрой оценки введение лекарств с агрессивной жидкостью и переливание крови становятся следующим лучшим методом лечения [20, 84, 85]. Тем не менее хирургическая оценка и лечение также должны быть частью стратегии оказания помощи и применены незамедлительно при необходимости. Подготовку к хирургическому лечению включает правило 4Т:

T1 — тонус (наличие атонии матки);

T2 — травма (наличие разрывов матки и мягких тканей);

T3 — ткань (наличие и объем сохранённой ткани);

T4 — тромбин (активность системы свертывания).

Хирургическое лечение кровотечения перед гистерэктомией подразделяется на три направления: восстановление сократительной способности матки (удаление ткани, восстановление целостности после травмы); уменьшение кровопотери, что позволяет дать время для утеротонического эффекта, и восстановление тонуса путем внутренней или внешней тампонады. Первые восстанавливают физиологию матки и нормальную анатомию. Это включает в себя иссечение и ликвидацию рваных ран, удаление остаточных продуктов, а также восстановление нормальной анатомии матки после инверсии. Вторая группа уменьшает кровоток и кровопотерю за счёт хирургической перевязки и эмболизации маточных артерий, что дает время для инволюции [33, 35]. Третья группа реплицирует сосудистую компрессию инволюции матки путём тампонады через маточный баллон. Как правило, это должно быть выполнено поэтапно, прерывая кровоснабжение матки из ее четырех основных источников: маточной артерии — выше и ниже уровня мочееточника, влагалищной ветви матки и яичниковой артерии. Предполагается, что внутреннее сжатие сосудистой сети баллоном уменьшает кровоток и в конечном итоге способствует каскаду свертывания крови.

Существует несколько видов внутриматочных баллонов, в том числе баллонный катетер Бакри [54, 59]. Несмотря на то что ни в одном рандомизированном исследовании не сравнивались различные баллоны по их эффективности, есть данные, что их использование снижает потребность в инвазивных процедурах, включая эмболизацию маточных артерий. У гемодинамически стабильных пациентов применение баллонных катетеров можно рассматривать как вариант профилактики рецидивов кровотечения. Этот метод был успешно использован для остановки послеродового кровотечения и сохранения матки с поддержанием будущей фертильности, если для эмболизации используется абсорбируемый материал (например, гель-пена). Однако, если пациент гемодинамически нестабилен, рекомендуется продолжить гистерэктомию.

При отсутствии этих процедур по спасению матки и фертильности гистерэктомия становится последним методом лечения. После того, как будет принято решение о гистерэктомии, это должно происходить стандартным образом, хотя особое внимание следует уделять размеру маточных сосудов во время беременности. Не существует рекомендаций относительно выполнения супрацервикальной или тотальной гистерэктомии. Это, как правило, остается на усмотрение хирурга и конкретного клинического сценария, включая локализацию и тяжесть кровотечения [57, 61].

Восстановление нормальной анатомии и физиологии, оценка и ушивание разрывов, обследование промежности, свода влагалища и шейки матки — всё это необходимо при любом методе хирургического лечения ПК. Если кровотечение продолжается после медикаментозного лечения ПК, хирургические методы, снижающие маточный кровоток и

пульсовое давление, могут помочь уменьшить кровопотерю, давая время для нормальной физиологической и/или медицинской инволюции утеротониками [71, 72]. Послеродовое кровотечение — это симптом, а не диагноз, поэтому бдительный клиницист должен искать причину кровотечения. Хирургическое лечение послеродового кровотечения не следует откладывать в условиях продолжающегося кровотечения. Эти методы, в сочетании с медицинскими и кровеотворными методами лечения, могут способствовать снижению материнской заболеваемости и смертности [15, 38].

Внутривенное введение железа можно считать безопасной и эффективной стратегией для пополнения запасов железа и коррекции как связанной с самой беременностью, так и с развившейся железодефицитной анемией [48, 51].

Недавно появился новый участник терапевтического арсенала — хитозан (Celox), который уже несколько лет используется военными врачами для остановки кровотечения из боевых ран. В 2012 году проведено первое исследование с успешным использованием марли с хитозановым покрытием для лечения тяжёлых послеродовых кровотечений. Проводилось тампонирующее хитозановой марлей после гемостатической гистерэктомии с постоянным кровотечением. Такое лечение не требует обучения, и его стоимость составляет одну пятую стоимости внутриматочного баллона. Используя две формы хитозана, порошок и марлю, мы имеем в распоряжении новый терапевтический метод для лечения серьезных случаев кровотечения [12, 45].

Активное ведение 3-го этапа снижает риск послеродовой кровопотери и определяется как профилактическое утеротоническое. Выбор утеротоника варьирует по всему миру и может оказывать влияние на исход беременности. Окситоцин, по сравнению с другими утеротониками, может уменьшить кровопотерю и потребность в других дополнительных препаратах. Влияние окситоцина, по сравнению с алкалоидами спорыньи, не определено в отношении потребности в дополнительных утеротониках и переливании крови [73, 78].

Сравнивая рекомендации по профилактике и ведению ПК, проведен описательный анализ руководящих принципов Американского колледжа акушерства и гинекологии, Королевского австралийского и новозеландского колледжа акушеров и гинекологов, Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG) и Канадского общества акушеров и гинекологов. Во всех четырех рекомендациях ППГ был определен по-разному. Факторы риска, которые были подчеркнуты в рекомендациях, давали высокий риск катастрофического кровотечения (например, предыдущие роды кесаревым сечением и предлежание плаценты). Все организации, кроме Американской коллегии акушеров-гинекологов, рекомендовали активное ведение 3-го этапа родов для первичной профилактики ПК во всех вагинальных родах. Окситоцин был рекомендован повсеместно в качестве препарата для профилактики ПК при вагинальных родах.

Королевский австралийский и новозеландский колледж акушеров и гинекологов и RCOG рекомендовали разработать

протокол массивного вливания крови для управления реанимацией ПК. Рекомендации по нехирургическим стратегиям лечения, таким как упаковка матки и баллонная тампонада, варьировали во всех руководствах. Все организации рекомендовали перевести ребенка в учреждение третичной медицинской помощи при подозрении на аномальную плаценту. Конкретные показания к гистерэктомии отсутствовали во всех руководствах, и RCOG рекомендовал гистерэктомию скорее раньше, чем позже, с помощью второго консультанта.

Между четырьмя национальными организациями есть существенные различия в руководящих принципах профилактики и лечения ПК, что подчеркивает необходимость более четкого представления фактических данных и более последовательного обобщения имеющихся данных в отношении ведущей причины материнской смертности [63, 92].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первостепенное внимание следует уделять профилактике акушерских кровотечений, которая должна начинаться на этапе диспансерного наблюдения за беременной в женской консультации. Целесообразно формирование групп риска пациенток, у которых имеются отягчающие факторы по развитию кровотечения в родах. Во время диспансеризации следует минимизировать их влияние на организм беременной. Если же кровотечение все же развилось, следует помнить, что тяжесть состояния беременных, рожениц и родильниц при массивной кровопотере обусловлена в первую очередь потерей плазмы, нежели циркулирующих форменных элементов. Именно поэтому восполнение объема плазмы и факторов свертывания является внеочередной задачей при проведении инфузионно-трансфузионной терапии таким пациенткам.

ЛИТЕРАТУРА

- Арестова И.М., Киселева Н.И., Жукова Н.П. и др. Акушерские кровотечения. Диагностика, методы определения кровопотери и остановки кровотечения. Охрана материнства и детства. 2010; 1(15): 47.
- Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С. и др. Стресс раннего периода жизни как фактор риска развития переедания у детей. *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 40–1.
- Боровкова Н.В., Валетова В.В., Тимербаев В.Х. и др. Реакция лейкоцитов и апоптоз лимфоцитов периферической венозной крови как маркер тканевой ишемии при острой массивной кровопотере. *Общая реаниматология*. 2013; 9(4): 18–22.
- Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза у крыс. Пат. 2757199. Российская Федерация МПК A61D 99/00, G09B 23/28, C13K 11/00. № 2020139933; заявл. 03.12.2020, опубл. 12.10.2021, Бюл. №29.
- Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. *Педиатр*. 2017; 8(2): 62–7.
- Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В. и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии. *Российские биомедицинские исследования*. 2021; 6(3): 21–6.
- Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Забежинский М.М., Васильева А.В. Особенности моделирования заболеваний печени различной этиологии. *Forcipe*. 2021; 4(3): 162–3.
- Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Сравнительная характеристика моделей жировой дистрофии печени различного генеза. *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 66–7.
- Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинат содержащими препаратами. *Педиатр*. 2016; 7(4): 132–41.
- Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П. и др. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 5: 88–90.
- Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении кораллоидного нефролитиаза. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2009; 4 (33): 183–6.
- Васильев А.Г., Чурилов Л.П., Трашков А.П., Утехин В.И. Эволюция иммунной системы и регуляторные эффекты антител. *Цитология*. 2018; 60(2): 71–80.
- Гайдуков С.Н., Томаева К.Г., Комиссарова Е.Н. Частота послеродовых кровотечений у женщин разных соматотипов. *Педиатр*. 2019; 10(1): 37–41. DOI: 10.17816/PED10137-41.
- Девятова Е.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — тяжелое акушерское осложнение: что делать? Можно ли предотвратить? *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2016; 3(13).
- Еркудов В.О., Пуговкин А.П., Волков А.А. и др. Сопоставимый анализ взаимоотношений длины тела и размеров внутренних органов у подростков. *Педиатр*. 2021; 12(2): 19–28.
- Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А. и др. Руководство по перинатологии. СПб.: Информ-Навигатор; 2015.
- Кузнецов О.Е., Волчков О.М., Кузьмина Ю.А. Актуальные научные исследования в современном мире. 2016; 9–5(17): 96–100.
- Мороз В.В., Остапченко Д.А., Мещеряков Г.Н., Радаев С.М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему. *Анестезиология и реаниматология*. 2002; 6: 4–9.
- Рязанова О.В., Александрович Ю.С., Шифман Е.М. и др. Современные аспекты терапии маточных кровотечений при предлежании плаценты. *Педиатр*. 2016; 7(3): 117–27. DOI: 10.17816/PED73117-127.
- Сарбасова А. Е., Синчихин С. П., Степанян Л. В. и др. Снижение кровопотери при кесаревом сечении. *Астраханский медицинский журнал*. 2016; 11(4): 37–43.
- Сединкин В.А., Клигуненко Е.Н. Обзор рекомендаций по интенсивной терапии острой массивной кровопотери в акушерстве. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 5 (84): 48–60.
- Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. *Педиатр*. 2014; 5(2): 81–7.



23. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г. и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 4(45): 30–3.
24. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. Педиатр. 2017; 8(4): 78–85.
25. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. Российские биомедицинские исследования. 2017; 2(4): 11–7.
26. Трашков А.П., Васильев А.Г., Дементьева Е.А. и др. Сравнительная характеристика нарушений работы плазменного компонента системы гемостаза крыс при развитии экспериментальных опухолей различного гистологического типа. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 1(33): 148–53.
27. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(3): 17–21.
28. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В. и др. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. Педиатр. 2012; 3(2): 3–19.
29. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С. и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158(10): 500–2.
30. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П. и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии. Педиатр. 2015; 6(2): 71–7.
31. Хачатурян В.А., Хафизова Е.Э., Аксенова Н.Н. и др. Методология и инструменты проектного управления в процессах документирования острой интраоперационной кровопотери. Вестник современной клинической медицины. 2018; 11(6): 77–82.
32. Царев А.В. Непреднамеренная гипотермия и объем кровопотери у пациентов с политравмой. Вестник проблем биологии и медицины. 2017; 3(4 (141)): 239–42.
33. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С. и др. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2012; 2(38): 119–27.
34. Шаталова Г.Ю. Оценка показателей гемостаза у потомков, рожденных от самок крыс в норме и в экспериментальных моделях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2012.
35. Шемеровский К.А., Брус Т.В., Пюрвеев С.С. Синдром брадиэнтерии ослабляет иммунную систему и понижает уровень качества жизни студентов-педиатров. Российские биомедицинские исследования. 2021; 6(2): 15–9.
36. Юдина И.А. Прогнозирование индивидуального риска гипотонического кровотечения в раннем послеродовом периоде. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016; 19(240): 53–60.
37. Akay O.M. The Double Hazard of Bleeding and Thrombosis in Hemostasis From a Clinical Point of View: A Global Assessment by Rotational Thromboelastometry (ROTEM). Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24(6): 850–8.
38. Antony K.M., Dildy G.A. 3rd. Postpartum hemorrhage: the role of the Maternal-Fetal Medicine specialist in enhancing quality and patient safety. Semin Perinatol. 2013; 37(4): 246–56. DOI: 10.1053/j.semperi.2013.04.004.
39. Bahadur A., Khoiwal K., Bhattacharya N. et al. The effect of intra-uterine misoprostol on blood loss during caesarean section. Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2019; 39(6): 753–6.
40. Barinov S., Tirskaia Y., Medyanikova I. et al. A new approach to fertility-preserving surgery in patients with placenta accreta. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019; 32(9): 1449–53.
41. Bazarova Z.Z., Sobirova S.E., Todjiyeva N.I., Xudayarova D.R. Quality of life of women undergoing obstetric hysterectomy. European science review. 2018; 9–10–2: 38–40.
42. Bilgin Z., Kömürçü N. Comparison of the effects and side effects of misoprostol and oxytocin in the postpartum period. A systematic review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2019; 58(6): 748–56.
43. Bofill Rodriguez M., Lethaby A., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 9(9): CD000400.
44. Brun R., Spoerri E., Schäffer L. et al. Induction of labor and postpartum blood loss. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 265.
45. Carles G., Dabiri C., Mchirgui A. et al. Uses of chitosan for treating different forms of serious obstetrics hemorrhages. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2017; 46(9): 693–5.
46. Cauldwell M., Steer P.J., Curtis S. et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by the inherited aortopathy Loeys-Dietz syndrome. BJOG. 2019; 126(8): 1025–31.
47. Chen L., Wang X., Wang H. et al. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1): 30.
48. Cohen W.R. Hemorrhagic shock in obstetrics. J Perinat Med. 2006; 34(4): 263–71.
49. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. ObstetGynecol. 2017; 130(4): e168–e186.
50. Davies J., Kadir R.A. Heavy menstrual bleeding: An update on management. Thromb Res. 2017; 151(Suppl 1): S70–7.
51. Davis E., Sparzak P.B. Abnormal Uterine Bleeding (Dysfunctional Uterine Bleeding). In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019.
52. Demers C., Derzko C., David M., Douglas J. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. J Obstet-Gynaecol Can. 2005; 27(7): 707–32.
53. Di Mascio D., Cali G., D'antonio F. Updates on the management of placenta accreta spectrum. Minerva Ginecol. 2019; 71(2): 113–20.
54. Eleje G.U., Eke A.C., Igberase G.O. et al. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 3(3): CD011000.
55. Era S., Matsunaga S., Matsumura H. et al. Usefulness of shock indicators for determining the need for blood transfusion after mas-

- sive obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41(1): 39–43.
56. Fauziah S.F., Suryono S., Widyawati M.N. Postpartum blood loss measurement using digital image processing. *E3S Web of Conferences.* 2018; 73(s. I.): 13023.
 57. Franchini M., Liumbruno G.M. Implementation of a patient blood management programme in obstetrics: let's do it! *Blood Transfus.* 2019; 17(2): 87–8.
 58. Gella F.J., Olivella T., Crus Pastor M. et al. A simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin. Chim. Acta.* 1985; 153: 241–7.
 59. Gilmandyar D., Thornburg L.L. Surgical management of postpartum hemorrhage. *SeminPerinatol.* 2019; 43(1): 27–34.
 60. Ginström Ernstad E., Wennerholm U.B., Khatibi A. et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 221(2): 126.e1–126.e18.
 61. Jain R., Agrawal S., Verma K. et al. Comparison of intramuscular methylethylgometriner, rectal misoprostol, and low-dose intravenous oxytocin in active management of the third stage of labor. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019; 31(3): 158–62.
 62. Jansen C., de Mooij Y.M., Blomaard C.M. et al. Vaginal delivery in women with a low-lying placenta: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(9):1118–1126.
 63. Joshua D. Dahlke MDa Hector Mendez Figueroa MDb Lindsay Maggio MDc Alisse K. Hauspurg MDc Jeffrey D. Sperling MDc Suneet P. Chauhan MDb Dwight J.Rouse MDc. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(1): 76.e1–76.e10
 64. Kabiri D., Masarwy R., Schachter-Safrai N. et al. Trial of labor after cesarean delivery in twin gestations: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(4): 336–47.
 65. Loughran J.A., Kitchen T.L., Sindhakar S. et al. Rotational thromboelastometry (ROTEM®)-guided diagnosis and management of amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth.* 2019; 38: 127–30.
 66. Maged A.M., Fawzi T., Shalaby M.A. et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of preoperative rectal misoprostol for prevention of intraoperative and postoperative blood loss at elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 147(1): 102–7.
 67. Matsunaga S., Takai Y., Seki H. Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45(1): 13–21.
 68. Mei Y., Zhao H., Zhou H. et al. Comparison of infrarenal aortic balloon occlusion with internal iliac artery balloon occlusion for patients with placenta accreta. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1): 147.
 69. Neb H., Zacharowski K., Meybohm P. Strategies to reduce blood product utilization in obstetric practice. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017; 30(3): 294–9.
 70. Newsome J., Martin J.G., Bercu Z., Postpartum Hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017; 20(4): 266–73.
 71. Nigam A., Prakash A. and Saxena P. Blood transfusion in obstetrics, Kathmandu University Medical Journal (KUMJ). 2013; 11(44): 355–9.
 72. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins GDV. Medical management of postpartum hemorrhage: An update. *Semin Perinatol.* 2019; 43(1): 22–6.
 73. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology.* 2016; 17(2): 317–24.
 74. Piva I., Iannone P., Morano D., Greco P. Untimely diagnosis of fetomaternal hemorrhage: what went wrong? *J Perinat Med.* 2018; 47(1): 61–7.
 75. Practice Bulletin No. 183 Summary: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(4): 923–5.
 76. Purisch S.E., Ananth C.V., Arditi B. et al. Effect of Delayed vs Immediate Umbilical Cord Clamping on Maternal Blood Loss in Term Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 322(19): 1869–76.
 77. Sahin A.S., Ozkan S. Treatment of Obstetric Hemorrhage with Fibrinogen Concentrate. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 1814–21.
 78. Salati J.A., Leathersich S.J., Williams M.J. et al. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 4(4): CD001808.
 79. Salem MAA., Saraya Y.S., Badr M.S., Soliman A.M. Intra-umbilical vein injection of carbetocin versus oxytocin in the management of retained placenta. *Sex Reprod Healthc.* 2019; 21: 21–5.
 80. Samy A., Raslan A.N., Talaat B. et al. Perioperative nonhormonal pharmacological interventions for bleeding reduction during open and minimally invasive myomectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril.* 2019. S0015–0282(19)32370–2.
 81. Santoso J.T., Saunders B.A., Grosshart K. Massive blood loss and transfusion in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv.* 2005; 60(12): 827–37.
 82. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S. et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(4): 497–515.
 83. Sebhathi M., Chandrahara E. An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Womens Health (Lond).* 2017; 13(2): 34–40.
 84. Shaylor R., Weiniger C.F., Austin N. et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg.* 2017; 124(1): 216–32.
 85. Silver R.M., Fox K.A., Barton J.R. et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(5): 561–8.
 86. Thurn L., Wikman A., Westgren M., Lindqvist P.G. Massive blood transfusion in relation to delivery: incidence, trends and risk factors: a population-based cohort study. *BJOG.* 2019; 126(13): 1577–86.
 87. van Ast M., Goedhart M.M., Luttmer R. et al. The duration of the third stage in relation to postpartum hemorrhage. *Birth.* 2019; 46(4): 602–7.
 88. Waters J.H., Beck S., Yazer M.H. How do I perform cell salvage in obstetrics? *Transfusion.* 2019; 59(7): 2199–2202.
 89. Xu Y., Zhou Y., Xie J. et al. Intraperitoneal hemorrhage during pregnancy and parturition. Case reports and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(35): e16300.



90. Zakhari A., Sanders A.P., Murji A. Uterine artery occlusion at myomectomy. *Fertil Steril*. 2019; 111(5): 1030–1.
91. Zhao Y., Hu J., Xiang J. et al. Hidden blood loss and its risk factors in patients undergoing laparoscopy and laparotomy for cervical cancer management. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(1): 183–9.
92. Zuckerwise L.C., Craig A.M., Newton J.M. et al. Outcomes following a clinical algorithm allowing for delayed hysterectomy in the management of severe placenta accreta spectrum [published online ahead of print, 2019 Aug 27]. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; S0002-9378(19)31037-3.

REFERENCES

1. Arestova I.M., Kiseleva N.I., Zhukova N.P. i dr. Akusherskiye krovotecheniya. [Obstetric bleeding]. Diagnostika, metody opredeleniya krvopoteri i ostanovki krovotecheniya. Okhrana materinstva i detstva. 2010; 1(15): 47. (in Russian)
2. Balakina M.Ye., Degtyareva Ye.V., Nekrasov M.S. i dr. Stress rannego perioda zhizni kak faktor riska razvitiya pereyedaniya u detey [Stress of the early period of life as a risk factor for the development of overeating in children]. *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 40–1. (in Russian)
3. Borovkova N.V., Valetova V.V., Timerbayev V.KH. i dr. Reaktsiya leykotsitov i apoptoz limfotsitov perifericheskoy venoznoy krovi kak marker tkanevoy ishemii pri ostroy massivnoy krvopoteri. [The reaction of leukocytes and apoptosis of lymphocytes of peripheral venous blood as a marker of tissue ischemia during acute massive blood loss]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2013; 9(4): 18–22. (in Russian)
4. Brus T.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P. i dr. Sposob modelirovaniya zhirovoy bolezni pecheni smeshannogo geneza u krys. [Method of modeling fatty liver disease mixed genesis in rats]. Pat. 2757199. Rossiyskaya Federatsiya MPK A61D 99/00, G09B 23/28, C13K 11/00. № 2020139933; zayavl. 03.12.2020, opubl. 12.10.2021, Byul. № 29. (in Russian)
5. Brus T.V., Pakhomova M.A., Vasil'yev A.G. Korrektsiya pechenoch-noy disfunktsii na modeli obshirnogo glubokogo ozhoga. [Correction of liver dysfunction on the model of extensive deep burn]. *Pediatr*. 2017; 8(2): 62–7. (in Russian)
6. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Vasil'yeva A.V. i dr. Morfologicheskiye izmeneniya pecheni pri zhirovoy distrofii razlichnoy etiologii. [Morphological liver changes at fatty dystrophy of various etiology]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2021; 6(3): 21–6. (in Russian)
7. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Zabezhinskiy M.M., Vasil'yeva A.V. Oso-bennosti modelirovaniya zabolevaniy pecheni razlichnoy etiologii. [Features of modeling liver diseases of different etiology]. *Forcipe*. 2021; 4(3): 162–3. (in Russian)
8. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Sravnitel'naya kharakteristika modeley zhirovoy distrofii pecheni razlichnogo geneza. [Comparative characteristics of liver dystrophy models of various genes] *Children's Medicine of North-West*. 2021; 9(1): 66–7. (in Russian)
9. Brus T.V., Khaytsev N.V., Kravtsova A.A. Disfunktsiya pecheni v patogeneze ozhogovoy bolezni i yeye korrektsiya suksinat soder-zhashchimi preparatami. [Liver dysfunction in the pathogenesis of the burn disease and its correction of succinate with preparations]. *Pediatr*. 2016; 7(4): 132–41. (in Russian)
10. Vasil'yev A.G., Zaslavskiy D.V., Trashkov A.P. i dr. Izmeneniya gormonal'nogo statusa u patsiyentov s ochagovym vul'garnym psoriazom. [Changes in hormonal status in patients with focal vulgar psoriasis]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 5: 88–90. (in Russian)
11. Vasil'yev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musayev S.A. Chres-kozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefroliti-azisa. [Expressive nephrolitotripsy in the treatment of coral nephrolitiasis]. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2009; 4 (33): 183–6. (in Russian)
12. Vasil'yev A.G., Churilov L.P., Trashkov A.P., Utekhin V.I. Evolyutsiya immunnoy sistemy i regulatorynyye efekty antitel. [Evolution of the immune system and the regulatory effects of antibodies]. *Tsitologiya*. 2018; 60(2): 71–80. (in Russian)
13. Gaydukov S.N., Tomayeva K.G., Komissarova Ye.N. Chastota poslerodovoykh krovotecheniy u zhenshchin raznykh somatotipov. [Frequency of postpartum bleeding in women of different somatotypes]. *Pediatr*. 2019; 10(1): 37–41. DOI: 10.17816/PED10137-41. (in Russian)
14. Devyatova Ye.A. Sindrom disseminirovannogo vnutrisudistogo svertyvaniya — tyazheloye akusherskoye oslozhneniye: chto delat' i mozhno li predotvratit' [Disseminated intravascular coagulation syndrome — Heavy obstetric complication: What to do? Is it possible to prevent?] *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*. 2016; 3(13). (in Russian)
15. Yerkudov V.O., Pugovkin A.P., Volkov A.Ya. i dr. Sopostavimyye analiz vzaimootnosheniy dliny tela i razmerov vnutrennikh organov u podrostkov. [Comparable analysis of the relationship between the length of the body and the size of the internal organs in adolescents]. *Pediatr*. 2021; 12(2): 19–28. (in Russian)
16. Ivanov D.O., Atlasov V.O., Bobrov S.A. i dr. Rukovodstvo po perinatologii. [Guide to perinatology]. Sankt-Peterburg: Inform-Navigator; 2015. (in Russian)
17. Kuznetsov O.Ye., Volchkevich O.M., Kuz'mina Yu.A. Aktual'nyye nauchnyye issledovaniya v sovremennom mire. [Actual scientific research in the modern world]. 2016; 9–5(17): 96–100. (in Russian)
18. Moroz V.V., Ostapchenko D.A., Meshcheryakov G.N., Radayev S.M. Ostraya krvopoteriya. Vzgl'yad na problemu. [Acute blood loss. Look at the problem]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2002; 6: 4–9. (in Russian)
19. Ryazanova O.V., Aleksandrovich Yu.S., Shifman Ye.M. i dr. Sovremennyye aspekty terapii matochnykh krovotecheniy pri predlezhanii platsenty. [Modern aspects of uterine bleeding therapy during the preservation of the placenta]. *Pediatr*. 2016; 7(3): 117–27. DOI: 10.17816/PED73117-127. (in Russian)
20. Sarbasova A. Ye., Sinchikhin S. P., Stepanyan L. V. i dr. Snizheniya krvopoteri pri kesarevom sechenii. [Reducing blood loss with cesarean sections]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 11(4): 37–43. (in Russian)
21. Sedinkin V.A., Kligunenko Ye.N. Obzor rekomendatsiy po intensivnoy terapii ostroy massivnoy krvopoteri v akusherstve. [Review of recommendations for intensive therapy of acute massive blood

- loss in obstetrics]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2017; 5 (84): 48–60. (in Russian)
22. Strukov D.V., Aleksandrovich Yu.S., Vasil'yev A.G. Aktual'nyye problemy sepsisa i septicheskogo shoka. [Actual problems of sepsis and septic shock]. *Pediatr*. 2014; 5(2): 81–7. (in Russian)
 23. Tagirov N.S., Nazarov T.Kh., Vasil'yev A.G. i dr. Opyt primeneniya chreskozhnoy nefrolitotripsii i kontaktnoy ureterolitotripsii v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni. [Experience in the use of percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012; 4(45): 30–3. (in Russian)
 24. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Biokhimicheskiy profil' krysa nealkogol'noy zhirovoy bolezni'yu pecheni razlichnoy stepeni tyazhesti i yego korektsiya preparatom Remakso. [Biochemical profile of rats with non-alcoholic liver disease of varying degrees of severity and its correction with Remakso]. *Pediatr*. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian)
 25. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u krysa i metody yeye korektsii. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods for its correction]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2017; 2(4): 11–7. (in Russian)
 26. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Dement'yeva Ye.A. i dr. Sravnitel'naya kharakteristika narusheniy raboty plazmennogo komponenta sistemy gemostaza krysa pri razviti eksperimental'nykh opukholey razlichnogo gistologicheskogo tipa. [Comparative characteristics of disorders of the plasma component of the rat hemostasis system with the development of experimental tumors of various histological type]. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2011; 1(33): 148–53. (in Russian)
 27. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochech u krysa. [Metabolic therapy of urolithiasis on various models of kidney damage in rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78(3): 17–21. (in Russian)
 28. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Tsygan N.V. i dr. Antitromboticheskaya terapiya v onkologii: sovremennoye sostoyaniye problemy i nereshennyye voprosy. [Antitrombotic therapy in oncology: the current state of the problem and unsolved questions]. *Pediatr*. 2012; 3(2): 3–19. (in Russian)
 29. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova Ye.S. i dr. Leykemiya R-388 u myshey linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. [Leukemia P-388 in CDF1 mice as a test system of tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2014; 158(10): 500–2. (in Russian)
 30. Khaytsev N.V., Vasil'yev A.G., Trashkov A.P. i dr. Vliyaniye vozrasta i pola na kharakter otvetnykh reaktsiy belykh krysa pri deystvii khronicheskoy gipoksicheskoy gipoksii. [The influence of age and gender on the nature of the responses of white rats under the action of chronic hypoxic hypoxia]. *Pediatr*. 2015; 6(2): 71–7. (in Russian)
 31. Khachatryan V.A., Khafizova Ye.E., Aksenova N.N. i dr. Metodologiya i instrumenty proyektynogo upravleniya v protsessakh dokumentirovaniya ostroy intraoperatsionnoy krovopoteri. [Methodology and project management tools in the processes of documenting acute intraoperative blood loss]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2018; 11(6): 77–82. (in Russian)
 32. Tsarev A.V. Neprednamerennaya gipotermiya i ob»yem krovopoteri u patsiyentov s politravmy. [Unintentional hypothermia and blood loss in patients with polytrauma]. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2017; 3(4 (141)): 239–42. (in Russian)
 33. Tsygan N.V., Odinak M.M., Peleshok A.S. i dr. Neyroprotektsiya pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na duge aorty. [Neuroprotection with reconstructive operations on the aortic arc]. *Vestnik Rossiyskoy Voyenno-meditsinskoy akademii*. 2012; 2(38): 119–27. (in Russian)
 34. Shatalova G.Yu. Otsenka pokazateley gemostaza u potomkov, rozhdennykh ot samok krysa v norme i v eksperimental'nykh modelyakh. [Assessment of hemostasis indicators in the descendants born from rats of rats in normal and in experimental models]. *Avtores. dis. ... kand. med. nauk. Saratov*; 2012. (in Russian)
 35. Shemerovskiy K.A., Brus T.V., Pyurveyev S.S. Sindrom bradienterii oslablyayet immunnuyu sistemu i ponizhayet uroven' kachestva zhizni studentov-pediatrov. [Bradentian syndrome weakens the immune system and lowers the quality of the life of pediatrician students]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2021; 6(2): 15–9. (in Russian)
 36. Yudina I.A. Prognozirovaniye individual'nogo riska gipotonicheskogo krovotecheniya v rannem poslerodovom periode. [Prediction of individual risk of hypotonic bleeding in the early postpartum period]. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2016; 19(240): 53–60. (in Russian)
 37. Akay O.M. The Double Hazard of Bleeding and Thrombosis in Hemostasis From a Clinical Point of View: A Global Assessment by Rotational Thromboelastometry (ROTEM). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(6): 850–8.
 38. Antony K.M., Dildy G.A. 3rd. Postpartum hemorrhage: the role of the Maternal-Fetal Medicine specialist in enhancing quality and patient safety. *Semin Perinatol*. 2013; 37(4): 246–56. DOI: 10.1053/j.semper.2013.04.004.
 39. Bahadur A., Khoiwal K., Bhattacharya N. et al. The effect of intra-uterine misoprostol on blood loss during caesarean section. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019; 39(6): 753–6.
 40. Barinov S., Tirskeya Y., Medyanikova I. et al. A new approach to fertility-preserving surgery in patients with placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(9): 1449–53.
 41. Bazarova Z.Z., Sobirova S.E., Todjiyeva N.I., Xudayarova D.R. Quality of life of women undergoing obstetric hysterectomy. *European science review*. 2018; 9–10–2: 38–40.
 42. Bilgin Z., Kömürçü N. Comparison of the effects and side effects of misoprostol and oxytocin in the postpartum period. A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019; 58(6): 748–56.
 43. Bofill Rodriguez M., Lethaby A., Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9(9): CD000400.

44. Brun R., Spoerri E., Schäffer L. et al. Induction of labor and postpartum blood loss. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 265.
45. Carles G., Dabiri C., Mchirgui A. et al. Uses of chitosan for treating different forms of serious obstetrics hemorrhages. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017; 46(9): 693–5.
46. Cauldwell M., Steer P.J., Curtis S. et al. Maternal and fetal outcomes in pregnancies complicated by the inherited aortopathy Loeys-Dietz syndrome. *BJOG*. 2019; 126(8): 1025–31.
47. Chen L., Wang X., Wang H. et al. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 30.
48. Cohen W.R. Hemorrhagic shock in obstetrics. *J Perinat Med*. 2006; 34(4): 263–71.
49. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(4): e168–e186.
50. Davies J., Kadir R.A. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res*. 2017; 151(Suppl 1): S70–7.
51. Davis E., Spartzak P.B. Abnormal Uterine Bleeding (Dysfunctional Uterine Bleeding). In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2019.
52. Demers C., Derzko C., David M., Douglas J. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005; 27(7): 707–32.
53. Di Mascio D., Cali G., D'antonio F. Updates on the management of placenta accreta spectrum. *Minerva Ginecol*. 2019; 71(2): 113–20.
54. Eleje G.U., Eke A.C., Igberase G.O. et al. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3(3): CD011000.
55. Era S., Matsunaga S., Matsumura H. et al. Usefulness of shock indicators for determining the need for blood transfusion after massive obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41(1): 39–43.
56. Fauziah S.F., Suryono S., Widyawati M.N. Postpartum blood loss measurement using digital image processing. *E3S Web of Conferences*. 2018; 73(s. I.): 13023.
57. Franchini M., Liumbruno G.M. Implementation of a patient blood management programme in obstetrics: let's do it! *Blood Transfus*. 2019; 17(2): 87–8.
58. Gella F.J., Olivella T., Crus Pastor M. et al. A simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin. Chim. Acta*. 1985; 153: 241–7.
59. Gilmandyar D., Thornburg L.L. Surgical management of postpartum hemorrhage. *Semin Perinatol*. 2019; 43(1): 27–34.
60. Ginström Ernstad E., Wennerholm U.B., Khatibi A. et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(2): 126.e1–126.e18.
61. Jain R., Agrawal S., Verma K. et al. Comparison of intramuscular methylethylgometrine, rectal misoprostol, and low-dose intravenous oxytocin in active management of the third stage of labor. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019; 31(3): 158–62.
62. Jansen C., de Mooij Y.M., Blomaard C.M. et al. Vaginal delivery in women with a low-lying placenta: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019; 126(9): 1118–1126.
63. Joshua D., Dahlke M.D., Hector Mendez Figueroa M.D., Lindsay Maggio M.D., Alisse K., Hauspurg M.D., Jeffrey D., Sperling M.D., Suneet P., Chauhan M.D., Dwight J., Rouse M.D. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(1): 76.e1–76.e10.
64. Kabiri D., Masarwy R., Schachter-Safrai N. et al. Trial of labor after cesarean delivery in twin gestations: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(4): 336–47.
65. Loughran J.A., Kitchen T.L., Sindhakar S. et al. Rotational thromboelastometry (ROTEM®)-guided diagnosis and management of amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth*. 2019; 38: 127–30.
66. Maged A.M., Fawzi T., Shalaby M.A. et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of preoperative rectal misoprostol for prevention of intraoperative and postoperative blood loss at elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019; 147(1): 102–7.
67. Matsunaga S., Takai Y., Seki H. Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(1): 13–21.
68. Mei Y., Zhao H., Zhou H. et al. Comparison of infrarenal aortic balloon occlusion with internal iliac artery balloon occlusion for patients with placenta accreta. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 147.
69. Neb H., Zacharowski K., Meybohm P. Strategies to reduce blood product utilization in obstetric practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017; 30(3): 294–9.
70. Newsome J., Martin J.G., Bercu Z., Postpartum Hemorrhage. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017; 20(4): 266–73.
71. Nigam A., Prakash A. and Saxena P. Blood transfusion in obstetrics, Kathmandu University Medical Journal (KUMJ). 2013; 11(44): 355–9.
72. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins G.D. Medical management of postpartum hemorrhage: An update. *Semin Perinatol*. 2019; 43(1): 22–6.
73. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A. et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016; 17(2): 317–24.
74. Piva I., Iannone P., Morano D., Greco P. Untimely diagnosis of fetomaternal hemorrhage: what went wrong? *J Perinat Med*. 2018; 47(1): 61–7.
75. Practice Bulletin No. 183 Summary: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(4): 923–5.
76. Purisch S.E., Ananth C.V., Arditi B. et al. Effect of Delayed vs Immediate Umbilical Cord Clamping on Maternal Blood Loss in Term Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322(19): 1869–76.
77. Sahin A.S., Ozkan S. Treatment of Obstetric Hemorrhage with Fibrinogen Concentrate. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 1814–21.
78. Salati J.A., Leathersich S.J., Williams M.J. et al. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4(4): CD001808.
79. Salem M.A., Saraya Y.S., Badr M.S., Soliman A.M. Intra-umbilical vein injection of carbetocin versus oxytocin in the management of retained placenta. *Sex Reprod Healthc*. 2019; 21: 21–5.

80. Samy A., Raslan A.N., Talaat B. et al. Perioperative nonhormonal pharmacological interventions for bleeding reduction during open and minimally invasive myomectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019; S0015-0282(19)32370-2.
81. Santoso J.T., Saunders B.A., Grosshart K. Massive blood loss and transfusion in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv*. 2005; 60(12): 827–37.
82. Schatz F., Guzeloglu-Kayisli O., Arlier S. et al. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(4): 497–515.
83. Sebghati M., Chandrachan E. An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Womens Health (Lond)*. 2017; 13(2): 34–40.
84. Shaylor R., Weiniger C.F., Austin N. et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg*. 2017; 124(1): 216–32.
85. Silver R.M., Fox K.A., Barton J.R. et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(5): 561–8.
86. Thurn L., Wikman A., Westgren M., Lindqvist P.G. Massive blood transfusion in relation to delivery: incidence, trends and risk factors: a population-based cohort study. *BJOG*. 2019; 126(13): 1577–86.
87. van Ast M., Goedhart M.M., Luttmer R. et al. The duration of the third stage in relation to postpartum hemorrhage. *Birth*. 2019; 46(4): 602–7.
88. Waters J.H., Beck S., Yazer M.H. How do I perform cell salvage in obstetrics? *Transfusion*. 2019; 59(7): 2199–2202.
89. Xu Y., Zhou Y., Xie J. et al. Intraperitoneal hemorrhage during pregnancy and parturition. Case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(35): e16300.
90. Zakhari A., Sanders A.P., Murji A. Uterine artery occlusion at myomectomy. *Fertil Steril*. 2019; 111(5): 1030–1.
91. Zhao Y., Hu J., Xiang J. et al. Hidden blood loss and its risk factors in patients undergoing laparoscopy and laparotomy for cervical cancer management. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(1): 183–9.
92. Zuckerwise L.C., Craig A.M., Newton J.M. et al. Outcomes following a clinical algorithm allowing for delayed hysterectomy in the management of severe placenta accreta spectrum [published online ahead of print, 2019 Aug 27]. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; S0002-9378(19)31037-3.