



ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕФЕРЕНСНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ТЕСТОВ РОТАЦИОННОЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

О.В. Рязанова¹✉, И.Ю. Коган¹, Р.В. Капустин^{1,3}, А.С. Исакова¹, К.И. Королев²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»; Россия, г. Санкт-Петербург

² ГБУЗ ЛО «ССМП» Токсовское отделение СМП ЛО; Россия, Ленинградская обл., гп. Токсово

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург

Резюме	<p>Цель исследования: оценить показатели тестов ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ) у беременных женщин в третьем триместре и определить их референсные значения.</p> <p>Дизайн: проспективное исследование.</p> <p>Материалы и методы. Проведено обследование 49 пациенток в третьем триместре беременности. В контрольную группу включены 25 женщин фертильного возраста без сопутствующей соматической патологии. В исследовании оценивали результаты тестов INTEM, EXTEM, FIBTEM ротационной тромбоэластометрии на анализаторе ROTEM Delta.</p> <p>Результаты. Получены значимые различия по всем параметрам тромбоэластометрии в тестах INTEM, EXTEM и FIBTEM между контрольной группой и женщинами в третьем триместре беременности ($p < 0,05$). Это демонстрирует физиологическую, хронометрическую и структурную гиперкоагуляцию, что необходимо учитывать при проведении терапии в акушерской практике.</p> <p>Заключение. Полученные данные могут использоваться практикующими врачами перинатальных центров и роддомов в повседневной клинической практике, при диагностике и интенсивной терапии коагулопатических акушерских кровотечений.</p> <p><i>Ключевые слова:</i> ротационная тромбоэластометрия, беременность, гемостаз, коагулопатия, гиперкоагуляция.</p>
Для цитирования	<p>Рязанова О.В., Коган И.Ю., Капустин Р.В., Исакова А.С., Королев К.И. Определение референсных значений тестов ротационной тромбоэластометрии у беременных женщин. Женское здоровье и репродукция. 2023; 1(56). URL: https://whfordoctors.ru/statyi/opredelenie-referensnyh-znachenij-testov-rotacionnoj-trombojelastometrii-u-beremennyh-zhenshhin/ (дата обращения: дд.мм.гггг).</p>
Авторы	<p>Рязанова Оксана Владимировна ✉ — д. м. н., старший научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: oksanaryazanova@mail.ru</p> <p>Коган Игорь Юрьевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: ikogan@mail.ru</p> <p>Капустин Роман Викторович — д. м. н., заведующий отделом акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: kapustin.roman@gmail.com</p>

Исакова Анна Степановна — клинический ординатор по специальности «анестезиология-реаниматология» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: anyakot1996@yandex.ru

Королёв Кирилл Игоревич — врач ГБУЗ ЛО «ССМП» Токсовское отделение СМП ЛО. 188664, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, городской поселок Токсово, ул. Буланова, д. 18. E-mail: Korollevkirill@gmail.com

DETERMINATION OF REFERENCE VALUES OF ROTATIONAL THROMBOELASTOMETRY TESTS OF PREGNANT WOMEN

O.V. Riazanova¹✉, I.Yu. Kogan¹, R.V. Kapustin^{1,3}, A.S. Isakova¹, K.I. Korolev²

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”; 3 Mendeleev line, Saint-Petersburg, Russian Federation 199034

² GBUZ LO “SSMP” Toksovskoe department; 18 Bulanov Str., village Toksovo, Vsevolozhski district, Leningrad region, Russian Federation 188664

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint-Petersburg Russian Federation 199034

Abstract

Study Objective: To evaluate the indicators of rotational thromboelastometry tests (ROTEM) in pregnant women in the third trimester and determine their reference values.

Study Design: Prospective study.

Materials and methods. Examination of 49 patients in the third trimester of pregnancy was conducted. The comparison group included 25 women of fertile age without concomitant somatic pathology. The study evaluated the results of INTEM, EXTEM, FIBTEM tests of rotational thromboelastometry on the ROTEM Delta analyzer.

Study Results. Significant differences in all parameters of thromboelastometry in the INTEM, EXTEM and FIBTEM tests were obtained between the control group and women in the third trimester of pregnancy ($p < 0.05$), demonstrating physiological, chronometric and structural hypercoagulation, which must be taken into account when conducting therapy in obstetric practice.

Conclusion. The data obtained can be used by practitioners of perinatal centers and maternity hospitals in everyday clinical practice, in the diagnosis and intensive care of coagulopathic obstetric bleeding.

Keywords: rotational thromboelastometry, pregnancy, hemostasis, coagulopathy, hypercoagulation.

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, на сегодняшний день послеродовые кровотечения остаются одной из ведущих причин материнской заболеваемости и смертности [1–3]. Согласно правилу «4Т», в 90% случаев послеродовые кровотечения связаны с нарушением сократительной способности матки («тонус») [4], около 7% — с нарушением целостности родовых путей («травма») и наличием остатков плацентарной ткани («ткань») и только 3% происходят в результате нарушений в системе гемостаза («тромбин») [5].

Невзирая на то что первичные нарушения в системе гемостаза занимают последнее место в структуре причин послеродовых кровотечений, они являются наиболее опасным и грозным осложнением у рожениц. При этом массивное кровотечение, вызванное любой другой причиной,

часто сопровождается вторичными нарушениями в системе гемостаза, что требует наиболее быстрой диагностики и решения вопроса о своевременной терапии с применением компонентов донорской крови и концентратов факторов свертывания [6, 7].

На современном этапе для ургентной оценки системы гемостаза наибольшее распространение получили интегральные тесты, такие как тромбоэластография (ТЭГ) и ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ), которые включены в большинство алгоритмов лечения кровотечений [8–12].

Применение РОТЭМ позволяет отразить работу практически всех звеньев системы гемостаза, начиная от запуска свертывания по внешнему или внутреннему пути до лизиса сгустка, включая анализ функциональной активности тромбоцитов и фибриногена. На основе показателей РОТЭМ уже через 5–10 минут можно провести быструю дифференциальную оценку системы гемостаза, при этом

своевременно начать целенаправленную интенсивную терапию с последующим определением эффективности проведенного лечения [13].

Несмотря на активное применение РОТЭМ в клинической практике, конкретные референсные интервалы показателей РОТЭМ в акушерской практике до сих пор не найдены. В клинических рекомендациях по лечению послеродовых кровотечений отсутствуют точные данные интерпретации показателей РОТЭМ и информация о конкретных лечебных мероприятиях в случае диагностики коагулопатии.

Цель исследования: оценить показатели тестов РОТЭМ у беременных женщин в третьем триместре и определить их референсные значения.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом от 18.11.2021 г. (протокол № 113). Проведено проспективное обследование 49 беременных женщин в третьем триместре, наблюдавшихся в Научно-исследовательском институте акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта с января 2021 по сентябрь 2022 г. Полученные результаты тестов у беременных сравнивали с параметрами РОТЭМ, полученными у небеременных женщин ($n = 25$), добровольно согласившихся пройти обследование.

Критерии включения в основную группу исследования: беременные женщины в третьем триместре в возрасте от 18 до 36 лет. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, наличие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, ментальных и психических расстройств, затрудняющих продуктивный контакт. Группу сравнения составили женщины-добровольцы фертильного возраста без сопутствующей соматической патологии.

Для определения референсных интервалов показателей тестов РОТЭМ во время физиологически протекающей беременности проводили забор крови из периферической вены с помощью вакуумной системы и пробирок с необходимым содержанием цитрата (для коагулограммы и тромбоэластометрии), согласно стандартному протоколу выполнения теста.

Ротационную тромбоэластометрию выполняли на анализаторе ROTEM Delta (Pentapharm GmbH, Германия). Непосредственно перед исследованием проводили контроль качества тестов с помощью стандартизированных материалов (ROTEM ROTROL N и ROTROL P). Сразу после забора пробирку с образцом крови устанавливали в блок предварительного подогрева образцов в рабочей зоне анализатора ROTEM, таким образом поддерживалась постоянная температура образца, близкая к 37°. Анализ выполняли, согласно стандартному протоколу. В основе методики лежит измерение сгустка в неподвижной цилиндрической чаше, в которой находится постоянно колеблющаяся вертикальная ось, а вокруг нее формируется сгусток.

Исследовали следующие показатели: время свертывания — СТ (с), время образования сгустка — CFT (с), угол α (°), максимальная плотность сгустка — MCF (мм), максимальный лизис — ML (%). Выполнены тесты INTEM, EXTEM и FIBTEM.

EXTEM — основной тест, при котором для активации внешнего пути коагуляции используется рекомбинантный тканевой фактор. При определении параметров свертывания крови с помощью EXTEM-теста представляется информация о первичной активации и динамике образования сгустка, позволяющая выявить проявления недостаточности факторов свертывания крови (внешнего пути).

При проведении INTEM-теста в качестве контактного активатора внутреннего пути коагуляции используют эллаговую кислоту. Тест чувствителен к дефициту факторов свертывания крови, формирующих внутренний путь коагуляции. При помощи параметров INTEM-теста может быть исследован весь гемостаз через активацию, формирование, полимеризацию, устойчивость сгустков и фибринолиз, а также ингибирование каскада формирования сгустков высокими дозами антикоагулянтов, антифибринолитиков. Ингибирование происходит из-за дефектов полимеризации фибрина или гиперфибринолиза, дефицита фибрина, тромбоцитопении и нарушений функций тромбоцитов.

FIBTEM позволяет оценить изолированный вклад фибриногена, полностью исключает влияние тромбоцитов.

Статистический анализ проводили средствами программного пакета Statistica 12.0. Для сравнения средних значений двух групп использовали t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде средней ($M \pm SD$), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика женщин, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*.

Как показано в *таблице 1*, статистически значимых различий между исследуемыми группами по возрасту и антропометрическим показателям не было ($p > 0,05$). У беременных эластометрические

Таблица 1

Характеристика участниц исследования

Показатель	Основная группа (n = 49)	Контрольная группа (n = 25)
Возраст, годы	27,6 ± 3,4	28,0 ± 6,2
Масса тела, кг	72,3 ± 9,7	63,1 ± 4,33
Рост, см	162,3 ± 5,1	157,0 ± 7,1
Срок гестации, нед	36,8 ± 3,9	–

свойства крови исследовали при сроке гестации $36,8 \pm 3,9$ нед.

В *таблицах 2–4* представлены результаты полученных показателей РОТЭМ INTEM, EXTEM и FIBTEM в исследуемых группах.

Как видно из представленных в *таблице 2* данных, выявлены значимые различия по всем параметрам тромбоэластометрии в тестах INTEM между контрольной группой и женщинами в третьем триместре беременности ($p < 0,05$). Уровень фибринолиза у беременных в третьем триместре составил $2,25 \pm 1,7\%$, что намного меньше, чем у небеременных женщин, у которых этот параметр соответствовал $10,8 \pm 3,4\%$ ($p = 0,001$).

Из *таблицы 3* видно, что в тесте EXTEM, как и при исследовании INTEM, имелись значимые различия по всем параметрам вязкоэластичных свойств крови. Интервалы показателей, характеризующие скорость формирования сгустка, такие как СТ и СФТ, значимо короче в третьем триместре беременности, чем у небеременных женщин ($p < 0,05$).

При исследовании функции фибриногена (см. *табл. 4*) мы выявили существенные различия по всем параметрам тромбоэластограммы ($p < 0,05$). У женщин в третьем триместре беременности сгусток начинал формироваться через $48,7 \pm 25,3$ с, в то время как у небеременных женщин — через $59,2 \pm 22,3$ с ($p = 0,000$). Показатель плотности сгустка (угол α) в данном тесте намного выше в основной группе, чем в контрольной, в то же время MCF был выше у небеременных женщин.

Обсуждение

В результате проведенного нами исследования получены референсные показатели РОТЭМ у женщин в третьем триместре беременности. Как и предполагалось, при беременности имеются значимые отличия по всем параметрам исследования вязкоэластических свойств крови от небеременных женщин. Результаты нашей работы

Таблица 2

Показатели теста INTEM

Показатель	Основная группа (n = 49)	Контрольная группа (n = 25)	P
СТ, с	$217,8 \pm 54,6$	$180,9 \pm 89,4$	0,012
СФТ, с	$77,2 \pm 41,4$	$73,2 \pm 7,8$	0,028
Угол α , °	$74,9 \pm 6,8$	$71,2 \pm 1,5$	0,048
MCF, мм	$74,4 \pm 5,3$	$63,2 \pm 4,0$	0,037
ML, %	$2,25 \pm 1,7$	$10,8 \pm 3,4$	0,001

Примечание. Здесь и в *таблицах 3, 4*: СТ — время свертывания, СФТ — время образования сгустка, MCF — максимальная плотность сгустка, ML — максимальный лизис.

Таблица 3

Показатели теста EXTEM

Показатель	Основная группа (n = 49)	Контрольная группа (n = 25)	P
СТ, с	$57,1 \pm 12,1$	$70,3 \pm 15,5$	0,022
СФТ, с	$72,7 \pm 24,7$	$86,5 \pm 19,8$	0,022
Угол α , °	$74,9 \pm 4,2$	$73,2 \pm 4,3$	0,037
MCF, мм	$71,6 \pm 3,7$	$64,0 \pm 4,4$	0,022
ML, %	$4,5 \pm 1,6$	$10,8 \pm 3,1$	0,001

Таблица 4

Показатели теста FIBTEM

Показатель	Основная группа (n = 49)	Контрольная группа (n = 25)	P
СТ, с	$48,7 \pm 25,3$	$59,2 \pm 22,3$	0,000
Угол α , °	$92,6 \pm 25,6$	$84,0 \pm 18,7$	0,026
MCF, мм	$22,4 \pm 4,02$	$36,6 \pm 8,9$	0,032
ML, %	$0,04 \pm 0,01$	$22,8 \pm 9,9$	0,000

согласуются с данными исследования Ю.С. Распопина (2022) [14] и многочисленных зарубежных публикаций [15, 16].

Анализ референсных интервалов показателей тромбоэластограммы подтверждает, что во время беременности происходят изменения в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции за счет увеличения уровней факторов свертывания, в том числе фибриногена.

Первые референсные значения производитель ROTEM указал, основываясь на нескольких исследованиях, проведенных на здоровых добровольцах. В дальнейшем появлялось больше исследований с использованием ROTEM у больных с различными патологиями общехирургического и терапевтического профиля [17]. Таким образом, были накоплены данные референсных значений ROTEM для небеременной популяции.

В нашем исследовании, как и в работах R. Rayment и соавт. (2018) и Ю.С. Распопина, мы видим снижение референсных интервалов CT и CFT — показателей, характеризующих скорость формирования сгустка, в тестах FIBTEM и EXTEM, что подтверждает наличие гиперкоагуляции во время беременности за счет увеличения содержания факторов свертывания крови и количества фибриногена [14, 18].

Следует обратить внимание, что у беременных по сравнению с небеременными были выше верхние границы интервалов CFT (INTEM), MCF (INTEM, EXTEM), а также угол α во всех тестах ROTEM, отражающих плотность сгустка в различных временных промежутках, что свидетельствуют о более высоком уровне фибриногена во время беременности. В то же время значительное увеличение ML во всех тестах ROTEM при отсутствии беременности говорит о более высоком лизисе тромба, что так же подтверждает наличие гиперкоагуляции во время беременности.

Гиперкоагуляция во время физиологически протекающей беременности необходима для остановки кровотечения во время родов. Система гемостаза беременных имеет большой резерв, который может поддерживать адекватную коагуляцию за счет увеличения синтеза факторов свертывания крови более 20–30% [19]. Хотя нарушения в системе гемостаза являются причиной менее 3% случаев акушерской кровопотери, тем не менее проблема лечения данной группы осложнений остается одной из самых сложных, поскольку наряду с применением других методов интенсивной терапии приходится решать вопросы восполнения факторов свертывания крови [20].

Ургентная диагностика изменений в системе гемостаза на основе ROTEM помогает снизить частоту необоснованного введения компонентов донорской крови и позволяет избежать осложнений, связанных с их применением.

На сегодняшний день для оценки системы гемостаза во время физиологически протекающей беременности используются стандартные лабораторные тесты, такие как активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, уровень фибриногена, количество тромбоцитов, уровень

продуктов деградации фибриногена и показатели активности естественных антикоагулянтов. Выбор данных методов лабораторной диагностики связан с учетом функционирования основных участников гемостатических реакций и охватывает наиболее вероятные причины коагулопатии, приводящей к кровотечениям или тромбозам во время беременности и в раннем послеродовом периоде [21].

Однако при оценке системы гемостаза во время беременности существует определенная проблема, связанная с назначением препаратов гепаринов и дезагрегантов. Адекватный контроль гемостаза методом ROTEM или ТЭГ позволит своевременно провести коррекцию терапии, что позволит избежать фатальных осложнений.

Важная роль интегральных тестов ROTEM и ТЭГ в ургентной диагностике критических состояний, в том числе и диагностике гипокоагуляции, признана Приказом Минздрава России от 15.11.2012 г. № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», где регламентировано обязательное наличие тромбоэластографа или тромбоэластометра в отделениях анестезиологии-реаниматологии. Однако конкретные рекомендации по интерпретации показателей данных тестов, референсных интервалов не даны, и соответственно алгоритм действия в различных ситуациях, требующих проведения интенсивной терапии, не приведен. Поэтому исследование референсных интервалов показателей ROTEM дает нам возможность в короткий промежуток времени определить наличие или отсутствие коагуляционных расстройств, и при наличии коагулопатии, своевременно и индивидуально возмещать недостающие факторы свертывания крови.

Систематический обзор A. Amgalan и соавт. (2020) продемонстрировал, что такие тесты, как тромбоэластография и ROTEM, потенциально полезны для быстрой диагностики коагулопатии и помогают снизить частоту необоснованного переливания компонентов донорской крови, а те различия, которые есть между тестами, можно объяснить разными активаторами свертывания крови, используемыми в приборах, что и ограничивает прямое сопоставление тестов [22]. Таким образом, использование ROTEM как метода диагностики коагулопатии во время акушерского кровотечения является актуальным.

Заключение

В результате проведенного нами исследования получены референсные интервалы показателей ротационной тромбоэластометрии во время беременности. Выявлено наличие гиперкоагуляции, характерной для физиологически протекающей беременности. Эти данные могут использоваться практикующими врачами перинатальных центров и роддомов в повседневной клинической практике, при диагностике и интенсивной терапии коагулопатических акушерских кровотечений.

Литература

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385(9963): 117-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. Pacheco L.D., Saade G.R., Hankins G.D.V. Medical management of postpartum hemorrhage: an update. *Semin. Perinatol.* 2019; 43(1): 22-6. DOI: 10.1053/j.semper.2018.11.005
3. Heitkamp A., Meulenbroek A., Roosmalen J., Gebhardt S. et al. Maternal mortality: near-miss events in middle-income countries, a systematic review. *Bull. World Health Organ.* 2021; 99(10): 693-707. DOI: 10.2471/BLT.21.285945
4. Ende H.B., Lozada M.J., Chestnut D.H., Osmundson S.S. et al. Risk factors for atonic postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2021; 137(2): 305-23. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004228
5. Oyelese Y., Scorza W.E., Mastrolia R., Smulian J.C. Postpartum hemorrhage. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2007; 34(3): 421-41. DOI: 10.1016/j.ogc.2007.06.007
6. Куликов А.В., Шифман Е.М., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б. и др. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протоколы лечения). *Анестезиология и реаниматология*. 2017; 62(5): 399-406. [Kulikov A.V., Shifman E.M., Bulanov A.Yu., Zabolotskikh I.B. et al. Intensive therapy of acute hemostasis disorders in obstetrics (DIC-syndrome). Clinical recommendations (treatment protocols). *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2017; 62(5): 399-406. (in Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-5-399-406>
7. Шифман Е.М., Куликов А.В., Проценко Д.Н., Овезов А.М. и др. Анестезия и интенсивная терапия при массивной кровопотере в акушерстве. Клинические рекомендации (протоколы лечения). *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17(3): 81-100. [Shifman E.M., Kulikov A.V., Protsenko D.N., Ovezov A.M. et al. Anesthesia and intensive care in massive obstetric haemorrhage. clinical guidelines (treatment protocol). *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17(3): 81-100. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-81-100
8. Whiting P., Al M., Westwood M., Ramos I.C. et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol. Assess.* 2015; 19(58): 1-228, v-vi. DOI: 10.3310/hta19580
9. Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D., Saner F. et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J. Anesthesiol.* 2019; 72(4): 297-322. DOI: 10.4097/kja.19169
10. Boscolo A., Spiezia L., De Cassai A., Pasin L. et al. Are thromboelastometric and thromboelastographic parameters associated with mortality in septic patients? A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care.* 2021; 61: 5-13. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.09.034
11. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit. Care* 2016; 20: 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x
12. Frigo M.G., Agostini V., Brizzi A., Ragusa A. et al. Practical approach to transfusion management of post-partum haemorrhage. *Transfus. Med.* 2021; 31(1): 11-15. DOI: 10.1111/tme.12755
13. Ройтман Е.В. «Проблема гемостаза» в лабораторной диагностике. *Поликлиника*. 2016; 1-3: 29-36. [Roitman E.V. "Problem of hemostasis" in laboratory diagnosis. *Poliklinika*. 2016; 1-3: 29-36. (in Russian)]
14. Распопин Ю.С. Диагностика и интенсивное лечение родильниц с массивной кровопотерей на основе ротационной тромбоэластометрии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2022. 22 с. [Raspopin Yu.S. Diagnostics and intensive treatment of women in labor with massive blood loss based on rotational thromboelastometry: Abstract. dis. ... candidate of medical sciences. Novosibirsk; 2022. 22 p. (in Russian)]
15. Lee J., Eley V.A., Wyssusek K.H., Kimble R.M.N. et al. The influence of obesity on coagulation in healthy term pregnancy as assessed by rotational thromboelastometry. *Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.* 2020; 60(5): 714-19. DOI: 10.1111/ajo.13141
16. Lee J., K.H. Wyssusek, R.M.N. Kimble, Way M. et al. Baseline parameters for rotational thromboelastometry (ROTEM) in healthy pregnant Australian women: a comparison of labouring and non-labouring women at term. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2020; 41: 7-13. DOI: 10.1016/j.ijoa.2019.10.003
17. Lang T., Bauters A., Braun S.L., Pötzsch B. et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2005; 16(4):301-10. DOI:10.1097/01.mbc.0000169225.31173.19
18. Rayment R. Normal coagulation changes during pregnancy. In: Pavord S., Hunt B., eds. *The obstetric hematology manual*. Cambridge; 2018: 7-14.
19. Kohlhepp L.M., Hollerich G., Vo L., Hofmann-Kiefer K. et al. Physiological changes during pregnancy. *Anaesthesist.* 2018; 67(5): 383-96. DOI: 10.1007/s00101-018-0437-2
20. Kawakita T., Mokhtari N., Huang J.C., Landy H.J. Evaluation of risk-assessment tools for severe postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.* 2019; 134: 1308-16. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003574
21. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin. Thromb. Hemost.* 2003; 29(2): 125-30. DOI: 10.1055/s-2003-38897
22. Amgalan A., Allen T., Othman M., Ahmadzia H.K. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the Women's SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18(8): 1813-38. DOI: 10.1111/jth.14882 ■