

Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
і патентно-ліцензійної роботи

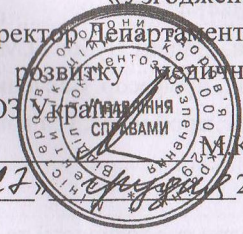


Комплексна інтенсивна терапія масивної коагулопатичної кровотечі в акушерстві

Методичні рекомендації

м. Київ - 2013

**Міністерство охорони здоров'я України
Український центр наукової медичної інформації
і патентно-ліцензійної роботи**

«Узгоджено»
Директор Департаменту реформ
та розвитку медичної допомоги
МОЗ України **М.К.Хобзей**
«27»  2013р.

**Комплексна інтенсивна терапія масивної
коагулопатичної кровотечі в акушерстві**

Методичні рекомендації

м. Київ - 2013

Установа розробник: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України.

Автори:

- д.мед.н., професор Ткаченко Р.О., тел.: (044) 411-72-90
- член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор Камінський В.В., тел.: (044) 411-97-19
- к.мед.н., доцент Дубов О.М., тел.: (044) 411-72-90
- д.мед.н., професор. Савченко С.Є., тел.: (044) 411-92-33
- д.мед.н., професор Суслікова Л.В. тел.: (044) 411-94-62

Рецензенти:

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор Шлапак І.П.

Професор кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця, д.мед.н., професор Лакатош В.П.

Методичні рекомендації затверджені та рекомендовані до видання Проблемною комісією «Анестезіологія та інтенсивна терапія» Міністерства охорони здоров'я і НАМН України 26 жовтня 2013 р., протокол № 2

Голова Проблемної комісії д.мед.н., професор Суслов В.В.

ЗМІСТ

Умовні скорочення	4
Вступ	5
Зміни у системі крові та коагуляції під час вагітності та пологів	6
Патогенез коагулопатії при акушерській кровотечі.....	8
Діагностика коагулопатії.....	9
Комплексна терапія кровотечі.....	12
Лікування стадії гіперкоагуляції.....	13
Лікування стадії гіпокоагуляції	14
Інфузійно-трансфузійна терапія	18
Алгоритм лікування коагулопатичної акушерської кровотечі.....	20
Практичні рекомендації.....	22
Перелік рекомендованої літератури	24

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

АТ-III – антитромбін III
АТО – антитрипсинові одиниці
АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час
ІАП-I – інгібітор активатора плазміногену типу I
КПК – концентрат протромбінового комплексу
МАК – масивні акушерські кровотечі
МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
ОЦК – об'єм циркулюючої крові
ПРК – післяпологові кровотечі
ПТИ – протромбіновий індекс
ПЧ – протромбіновий час
РАІ-1 – інгібітори активатора плазміногену 1
РАІ-2 – інгібітори активатора плазміногену 2
РНС – первинна гемостатична ємність
ТАП – тканинний активатор плазміну
ТЕГ – тромбоеластографія
ТХА – тромбоксан
СЗП – свіжозаморожена плазма
ФВ – фактор фон Віллебранда
PF-4 – тромбоцитарний фактор 4

ВСТУП

Методичні рекомендації «Комплексна інтенсивна терапія масивної коагулопатичної кровотечі в акушерстві» призначені для лікарів всіх хірургічних спеціальностей, перш за все – лікарів-анестезіологів та акушер-гінекологів, а також можуть бути корисні для лікарів-інтернів і студентів медичних вузів. Своєчасне виявлення розвитку катастрофи системи згортання крові під час вагітності та пологів може врятувати життя матері і дитини, тому у представлених методичних рекомендаціях розглядаються різновиди кровотечі та конкретні варіанти її корекції. Часто тільки швидка діагностика і негайна адекватна корекція порушення коагуляції може призвести до успішного лікування масивної акушерської кровотечі.

Акушерські кровотечі є однією з провідних причин материнської смертності, складаючи в чистому вигляді 20 - 25%, як конкуруюча причина — 42% і як фонові — до 78%. За даними Н.А. Mousa 2001 і співавт. (2001) акушерські кровотечі стабільно входять до першої п'ятірки провідних факторів материнської смертності в світі. За статистикою Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) (2010) більш ніж 20% материнських смертей пов'язані з післяпологовими кровотечами (ПРК), що становить близько 60000 материнських смертей за рік. ВООЗ в рамках завдання знизити материнську смертність на три чверті до 2015 року, вважає профілактику акушерських кровотеч та боротьбу з ними пріоритетним напрямком діяльності. В Україні за останні 20 років частота масивних акушерських кровотеч (МАК) має тенденцію до зростання. Впродовж останніх 5 років МАК стійко займають друге місце в структурі причин материнської смертності, хоча і намітилися невеликі позитивні зрушення. Так, за 9 місяців 2013 року смертність від акушерської крововтрати знизилася на 35,6% у порівнянні з таким же періодом 2012 р (рис. 1).

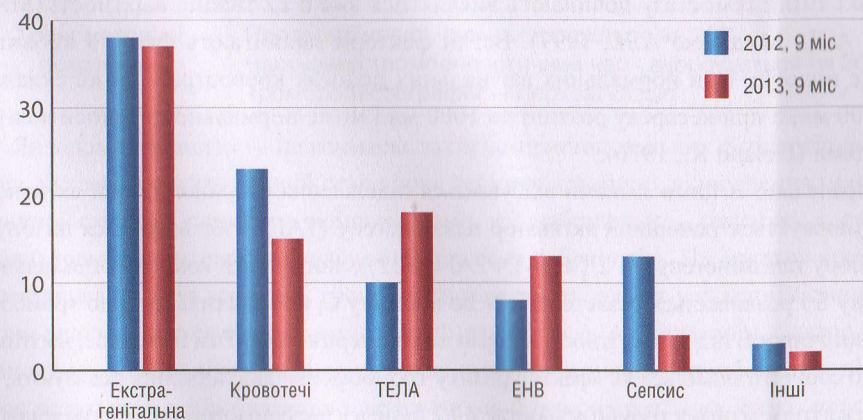


Рисунок 1. Структура материнської смертності в Україні за 9 міс. 2012 та 2013 рр.

Причиною смерті вагітних, роділь та породіль є не будь-яка кровотеча, а масивна крововтрата, що супроводжується тяжким геморагічним шоком. Разом з тим, смерть від масивної акушерської кровотечі є результатом несвоєчасної та неадекватної медичної допомоги або взагалі її відсутності. Якісна організація медичної допомоги, підготовка медичних працівників, впровадження новітніх технологій прогнозування, профілактики та лікування акушерських кровотеч, що ґрунтуються на даних науково-доказової медицини та відмова від застарілих та неефективних методів дають можливість убезпечити жінку і зберегти їй життя та репродуктивне здоров'я. Запорукою успіху в лікуванні масивної крововтрати в акушерстві є єдиний методологічний підхід і узгодженість дій анестезіологів та акушерів-гінекологів.

Зміни у системі крові та коагуляції під час вагітності та пологів

Зміни у системі згортання крові під час вагітності характеризуються двома напрямками: з одного боку для оптимального плацентарного кровопостачання протягом всієї вагітності має підтримуватися надійний антикоагуляційний потенціал, що запобігає розвитку тромбозу судин матково-плацентарного комплексу, а з іншого боку забезпечувати високу коагуляційну здатність, що зменшує крововтрату під час пологів, шляхом швидкого та адекватного згортання крові. З прогресуванням вагітності спостерігаються значні зміни у системі коагуляції, які характеризуються гіперкоагуляцією за рахунок зростання рівня фібриногену, рівнів VII, X і XII факторів згортання, підвищення кількості тромбоцитів до верхньої границі норми. Первинна гемостатича ємність (РНС) зростає за рахунок збільшення «маркерів активації» — тромбоксану (ТХА) і тромбоцитарного фактору 4 (PF-4) і збільшення фактора фон Віллебранда (ФВ) і, як наслідок, підвищення VWF-опосередкованої адгезії та агрегації тромбоцитів.

Такі зміни гемостазу починають виявлятися вже з 12 тижнів вагітності (Макария А.Д., Мищенко А.Л., 1997). Всі ці фактори запобігають сильній кровотечі під час пологів. При нормальних вагінальних пологах крововтрата може складати 400–600 мл, а при кесареву розтині до 1000 мл і може нормально переноситися породіллями (Ueland K., 1976).

Паралельно із цими змінами відбувається підвищення фібринолітичної активності крові (знижується тканинний активатор плазміногену (ТАП) і збільшуються інгібітори активатору плазміногену 1 і 2 (PAI-1 і PAI-2) (11)), знижується концентрація вільного протеїну S і розвивається резистентність до протеїну С, але ні схильності до тромбозів, ні кровоточивості під час вагітності в нормі не спостерігається. Тим не менше, вагітність сама по собі розглядається як «фактор ризику тромбофілії». Дослідження показують, що під час вагітності ризик тромбозу зростає в 4,2 рази, а у післяпологовому періоді збільшується у 14,4 рази. Високий ризик тромбозу триває до шести тижнів після пологів.

Для запобігання розвитку тромбозу і надмірної активації коагуляції відразу після пологів відбувається збільшення активності фібринолітичної системи. Відбувається підвищення ТАП і паралельне зменшення α 2-антиплазміну. Це призводить до зростання плазміну і збільшення фібринолізу. Такий швидкий перехід від пригнічення до активізації підвищений фібринолізу є необхідним, але і є потенційно небезпечним в плані розвитку неконтрольованого «блискавичного» гіперфібринолізу.

Результатом цих багатогранних змін системи гемостазу під час вагітності є надзвичайно делікатна рівновага, яке може бути легко порушена багатьма причинами.

Таблиця 1. Зміни в системі коагуляції під час вагітності

Фактори, що підвищуються	Фактор I (фібриноген) Фактор VII (проконвертин) Фактор VIII (антигемофільний фактор) Фактор IX (Фактор Кристмаса) Фактор X (Фактор Стюарта-Прауера) Фактор XII (Фактор Хагемана) Фібринопептид А Продукти деградації фібрину Плазміноген Д-димер
Фактори, що знижуються	Фактор XI (тромбопластин) Фактор XIII (фібрин-стабілізуючий фактор) Антитромбін III
Фактори, що не змінюються	Фактор II (протромбін) Фактор V (проакцелерин) Час кровотечі Кількість тромбоцитів
Хронометричні показники	Протромбіновий час – вкорочується на 20% Частковий тромбопластичний час - вкорочується на 20% Тромбоеластографія - гіперкоагуляція

Як відомо, гемостаз — це комплекс захисно-приспосувальних фізіологічних процесів, що забезпечують рідкий стан крові, зупинку кровотечі, відновлення цілісності судинної стінки. Основними компонентами, що забезпечують гемостаз, є судинна стінка, тромбоцити, система коагуляції і система фібринолізу. На початку кровотечі, за рахунок адгезії та агрегації, тромбоцити нівелюють дефект у судинній стінці. При цьому вивільнюються активні аміни (АДФ, тромбоксан A_2 , серотонін, фактор Віллебранда), які в свою чергу викликають подальшу аглютинацію тромбоцитів, відбувається вазоконстрикція і каскадно активуються фактори згортання крові, випадають перші нитки фібрину. Сутність коагуляції полягає в послідовній активації факторів

згортання, що приводить до розщеплення фібриногену і перетворює його в нерозчинний фібрин. Перешкоджають процесу згортання спеціальні протеїни - природні антикоагулянти, складові систему фібринолізу, які пов'язують і інактивують ензими коагуляційного каскаду, тим самим, локалізуючи згортання в місці пошкодження і попереджаючи перетворення місцевого процесу в системний. Фібриноліз являє собою процес розщеплення фібринового згустку, в результаті якого відбувається відновлення просвіту судин. Він відображає складну реакцію між компонентами плазмінової системи організму і фібрином. Головним ферментом, відповідальним за протеолітичну деградацію фібрину до розчинних фрагментів невеликих розмірів, є плазмін. Плазмін утворюється з плазіногену під дією активаторів плазіногену тканинного і урокіназного типів. Утворення плазіну починається тоді, коли синтезується в печінці плазіноген і активатор плазіногену приєднується до фібрину. Активатор плазіногену тканинного типу відіграє головну роль в утворенні плазіну в порівнянні з активатором урокіназного типу, оскільки відрізняється значно більшою спорідненістю до фібрину. Обидва активатора плазіногену знаходяться в крові в комплексі зі специфічними і неспецифічними інгібіторами, серед яких найбільше значення має інгібітор активатора плазіногену типу I (ІАП-I). ІАП-I, як і активатори плазіногену, синтезується ендотеліальними клітинами. Припускають, що активатор плазіногену тканинного типу, як і ІАП-I, вивільняються неушкодженим ендотелієм навколо фібринового тромбу під дією тромбіну, але при цьому відбувається інактивація ІАП-I активованим протеїном С, що утворюється на мембрані ендотеліальних клітин під дією комплексу тромбомодулін-тромбін. Таким чином, враховуючи основні ланки патогенезу маткової кровотечі при різних видах передлежання плаценти і передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, симптоматична гемостатична терапія не втрачає своєї актуальності і повинна бути спрямована на корекцію порушень гемостазу в різних термінах вагітності, а також у післяпологовому періоді.

На сьогоднішній день існує досить велика кількість гемостатичних засобів, вибір яких при лікуванні акушерських кровотеч визначається виразністю кровотечі, шляхом введення препарату, часом початку гемостатичної дії, побічними ефектами та ін.. Однак, вони не завжди є ефективними і доступними.

Патогенез коагулопатії при акушерській кровотечі

Особливістю акушерських кровотеч є висока швидкість втрати ОЦК і, як наслідок, велика частота розвитку важких форм геморагічного шоку з розвитком синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Для масивних акушерських кровотеч (МАК) характерні гострий дефіцит об'єму циркулюючої крові (ОЦК), порушення серцевої діяльності, анемічна і циркуляторна форми гіпоксії. Основні причини

порушень гемодинаміки — дефіцит ОЦК і невідповідність між ним і ємністю судинного русла. Виникаюча на цьому тлі тканинна гіпоксія супроводжується порушенням окислювально-відновних процесів з переважним ураженням центральної нервової системи, нирок, печінки, відбувається порушення водно-електролітного балансу, кислотно-лужного стану, гормональних співвідношень і ферментативних процесів. При масивних кровотечах швидко розвивається порочне коло, яке може призвести до термінального стану і летального результату.

В патогенезі акушерських кровотеч розрізняють дві принципово різні форми кровотечі:

- кровотечі з пошкоджених тканин — **травматична кровотеча**;
- кровотечі в результаті порушення згортання — **коагулопатична кровотеча**.

Травматична кровотеча є результатом типових акушерських травм (розрив матки, піхви або промежини, тощо). Атонічну післяпологову кровотечу також можна віднести до цієї групи.

Коагулопатичні кровотечі в акушерській практиці, як правило, обумовлені дефіцитом факторів згортання, що може бути обумовлено швидкою крововтратою (**коагулопатія втрати**) і розведенням факторів згортання в результаті проведення масивної інфузійної терапії (**дильуційна коагулопатія**), а також масивною втратою факторів згортання внаслідок активації внутрішньосудинної коагуляції (**коагулопатія споживання**). Даний вид коагулопатії виникає внаслідок потрапляння *тромбопластичного матеріалу* у випадках відшарування плаценти, амніотичної емболії, антенатальної загибелі плоду або *ендотоксинів* за наявності амніотичної інфекції, септичного аборту або післяпологового сепсису. Характерно, що для цих випадків типовим є швидкий перехід до завершальної стадії ДВЗ-синдрому з розвитком «блискавичного» гіперфібринолізу замість повільного прогресування через всі стадії ДВЗ-синдрому. При порівняно невеликій крововтраті (20% ОЦК) нерідко можна констатувати двухфазність змін у системі гемостазу. Короткочасна фаза гіперкоагуляції змінюється фазою гіпокоагуляції. На цьому фоні виникають генералізовані кровотечі при одночасному розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Виникаюче в початковій фазі кровотечі внутрішньосудинне згортання в подальшому призводить до масивного споживання факторів згортання (коагулопатія споживання) і виснаження коагуляційного потенціалу, що проявляється гіпофібриногенемією та вторинним фібринолізом.

Діагностика коагулопатії

Основним завданням лікарів при кровотечі є своєчасне використання ефективних і надійних методів його зупинки щодо виникнення симптомів геморагічного шоку. Зволікання призводить до того, що доводиться боротися не тільки з кровотечею, але і з його ускладненнями, зокрема, з геморагічним шоком, що тягне за собою необхідність комп-

лексної терапії та системних реанімаційних заходів залежно від акушерської ситуації.

Діагностика коагулопатії базується на аналізі та оцінці клінічної ситуації з точки зору вірогідності розвитку цього патологічного стану. Пріоритет мають клінічна оцінка ситуації та лабораторна діагностика ДВЗ-синдрому, оскільки вони забезпечують раннє та об'єктивне його виявлення і, відповідно, ефективне лікування. Оцінка стану гемостазу (визначення стадії та гостроти процесу) та урахування клінічних проявів ДВЗ синдрому необхідні для вибору тактики етіотропної та патогенетичної терапії, включаючи корекцію гемостазу. В цих випадках необхідно якомога швидше провести коагуляційні тести для розпізнавання порушень коагуляційного потенціалу. Найбільш інформативними і швидкими є тромбоеластографія (ТЕГ), особливо ROTEM або гемовіскозиметрія (апарат «Меднорд»). Це досить швидкі методи для оперативного моніторингу системи коагуляції під час гострої кровотечі. Завдяки ТЕГ досить рано можуть бути виявлені ознаки дилуційної коагулопатії.

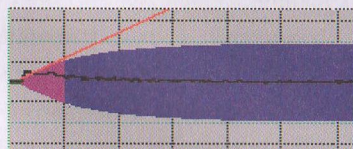
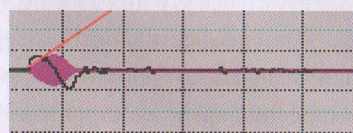
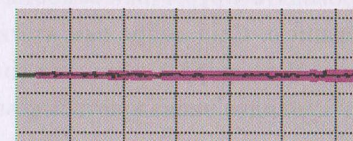
Якщо застосування вищеперерахованих методів неможливе або недоступне, необхідно використовувати більш доступні показники визначення стану згортання, а саме протромбіновий час (ПЧ) або протромбіновий індекс (ПТІ) чи міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) та АЧТЧ (активованний частковий тромбопластиновий час). На жаль, ці тести згортання потребують певного часу і надаються лікарю зі значним запізненням і не дозволяють в режимі on-line реагувати на розвиток патології. Тому, для оцінки поточного стану системи згортання та ефективності лікувальних заходів необхідно часто (інколи з інтервалом у 20 – 30 хв.) визначати АЧТЧ та ПЧ. Також, доцільно вивчати вміст фібриногену та тромбоцитів, проте слід пам'ятати, що великі об'єми інфузії плазмозамінників (особливо ГЕКів з молекулярною масою більше 200 kDa) може призвести до хибно завищених значень фібриногену.

Для оцінки прогресування або маніфестації ДВЗ, необхідно знати зміни лабораторних показників, що характеризують етапи ДВЗ і наведені в таблиці 2.

Особливо складною у вагітних та роділь є діагностика розвитку I стадії ДВЗ-синдрому - стадії гіперкоагуляції, яка є характерною рисою адаптаційно-фізіологічних змін під час вагітності. Для більш ранньої і ретельної діагностики розвитку стадії гіперкоагуляції необхідно оцінювати в динаміці падіння рівня антитромбіну, як чутливого параметра розвитку ДВЗ. Особливо це стосується вагітних групи ризику з важкою прееклампсією, HELLP синдромом, сепсисом та кровотечею. Ознакою розвитку гіперкоагуляційної стадії ДВЗ-синдрому у вагітних є зниження АТ менше 70%.

Враховуючи існуючі труднощі визначення деяких показників коагуляції на теренах України для спрощеної діагностики ДВЗ-синдрому нами пропонується використання простих гемостазіологічних тестів, які допоможуть швидко визначити наявність ДВЗ-синдрому (табл. 3).

Таблиця 2. Основні клініко-лабораторні ознаки стадій ДВЗ-синдрому

Стадії ДВЗ-синдрому	Клініко-лабораторні прояви
I - гіперкоагуляція	Кров із матки згортається на 3-й хв. і швидше Згортання венозної крові нормальне Хронометрична гіперкоагуляція Антитромбін (АТ) $\downarrow < 70\%$; фібриноген $\uparrow$; D-димер $\uparrow$; ПЧ $\uparrow$; АЧТЧ $\downarrow$ Гіперагрегація тромбоцитів, тромбоцити $\downarrow$ ТЕГ - гіперкоагуляція 
II - гіпокоагуляція без генералізованої активації фібринолізу	Кров із матки згортається уповільнено більше ніж за 10 хв. Петехіальний тип кровоточивості, Гостра анемія (Hb $\downarrow$; Ht $\downarrow$) Хронометрична гіперкоагуляція, згусток крихкий фібриноген $\downarrow \downarrow$ D-димер $\uparrow$ ПЧ $\downarrow$ АЧТЧ $\uparrow$ тромбоцити $\downarrow$ ТЕГ - гіпокоагуляція 
III - гіпокоагуляція з генералізованою активацією фібринолізу	Кров із матки не згортається Кров із вени згортається досить повільно, згусток швидко лізується Змішаний тип кровоточивості Гостра анемія (Hb $\downarrow$; Ht $\downarrow$) Хронометрична гіпокоагуляція фібриноген $\downarrow \downarrow$ D-димер $\uparrow \uparrow$ ПЧ $\downarrow$ тромбоцити $\downarrow$ ТЕГ - активація фібринолізу 
IV - повне незгортання крові	Тотальна геморагія Кров із матки та вени не згортається Відсутність потенціальної гіперкоагуляції Виразена хронометрична гіпокоагуляція Фібриноген $\downarrow \downarrow$ D-димер $\uparrow \uparrow$ ПЧ $\downarrow \downarrow$ АЧТЧ $\uparrow \uparrow$ тромбоцити $\downarrow \downarrow$ ТЕГ – відсутність коагуляції 

Таблиця 3. Шкала діагностики ДВЗ-синдрому

Бали	0	1	2	3
Тромбоцити $\times 10^9/\text{л}$	>100	50–100	<50	<50
ПТІ %	>70	40–70	<40	<40
Фібриноген г/л	>1,5	≤ 1	0,5–1	< 0,5
D-дімер мкг/мл	<1,5	1,5–2	2–5	>5

Примітка: діагноз ДВЗ-синдрому виставляється якщо сумарна оцінка більше 5 балів

Комплексна терапія кровотечі

Для ефективного лікування акушерської кровотечі, в першу чергу, необхідно визначити причину її виникнення і в залежності від цього проводити етіотропне лікування.

У випадках розвитку *травматичної акушерської кровотечі*, пов'язаної з порушенням скоротливої діяльності матки (атонія чи гіпотонія), основою лікування таких кровотеч становить консервативне лікування з ефективною замісною інфузійно-трансфузійною терапією і застосуванням утеротонічних препаратів.

Основу утеротонічної терапії складає внутрішньовенне введення утеротонічних засобів. В першу чергу застосовується інфузія окситоцину 10 ОД у 500 мл кристалоїдного розчину (не більше 3000 мл цього розчину або 60 ОД окситоцину) або болюсні ін'єкції карбетоцину – 100 мкг чи метилергометрину – 0,5 мг. У випадку відсутності впевненого ефекту цих засобів – застосовують мізопростол ректально – 800 мкг. Однак, у разі неефективності консервативних заходів, застосовуються альтернативні методи, включаючи балонну тампонаду матки, дворучну компресію матки, бімануальну компресію аорти, двосторонню перев'язку внутрішніх клубових артерій або маткових артерій, накладення швів за методикою В-Lynch (компресійні шви, які проходять через всю товщу обох стінок матки). У разі відсутності ефекту може знадобитися проведення гістеректомії.

У разі виникнення розриву матки, піхви або промежини тощо, в першу чергу, проводять хірургічний гемостаз з паралельною замісною інфузійно-трансфузійною терапією. Слід добре пам'ятати, що у вагітних, роділь та породіль за рахунок існуючої гіперпрогестерон- та гіперестрогенемії і гіперкоагуляційного синдрому досить швидко виснажуються компенсаторні механізми, що призводить до швидкого розвитку геморагічного шоку і прогресуванню коагулопатії. Комбінація гіпотензії,

гіпотермії, коагулопатії і ацидозу є постійним синдромом при шоку, який підтримує порочне коло і якщо його не розірвати — результат може бути летальним.

Принцип лікування *коагулопатичних кровотеч в акушерстві* добре відомий і включає в себе етіотропну терапію — усунення причини, що призвела до розвитку коагулопатії та посиндромна інтенсивна терапія, яка спрямована на підтримання основних параметрів гомеостазу та заміщення втрачених функцій органів і систем організму.

Незалежно від ситуації слід пам'ятати про необхідність підтримання нормотермії шляхом зігрівання пацієнтки та інфузійних розчинів, корекції ацидозу якщо рН нижче 7,2 та досягнення рівня іонізованого Са не менше 1 ммоль/л. Лікування коагулопатії проводиться з урахуванням стадії ДВЗ- синдрому.

Лікування гіперкоагуляції

NB! Терапію цієї стадії можливо проводити тільки за повного лабораторного підтвердження її наявності.!!!

Враховуючи досить швидкий перехід у вагітних, роділь та породіль I стадії в II стадію, як правило, в повсякденній акушерській практиці констатують початок стадії гіпокоагуляції, тому без повноцінного підтвердження стадії гіперкоагуляції проведення нижчезазначеної терапії несе в собі потенційну небезпеку.

1. *Антиагрегантна терапія* проводиться пентоксифіліном 400 мг 3–4 рази на добу.

2. *Антикоагуляційна терапія* проводиться шляхом струминної інфузії СЗП (свіжозаморожена плазма) 15–20 мл/кг на добу з нефракціонованим гепарином з розрахунку 1 ОД гепарину на 1 мл СЗП (добавляють безпосередньо у плазму).

NB! Слід пам'ятати про можливість розвитку гострого трансфузійного ускладнення легень (TRALI-синдрому).

Гепарин стимулює зв'язування антитромбіном III (АТ-III) активного тромбіну, що блокує тромбінемію у цій стадії.

Для ефективного відновлення дефіциту антитромбіну III, концентрація якого у стадії гіперкоагуляції стрімко падає (особливо при розвитку ДВЗ на фоні сепсису, прееклампсії, HELLP-синдрому) доцільно введення **концентрату антитромбіну III** (Атенатив®). Показанням до введення концентрату АТ-III є зниження АТ менше 70%. Концентрат АТ-III вводять внутрішньовенно з розрахунку 50–75 МО/кг з швидкістю 50 МО/хв. 1 раз на добу. За необхідності можливо через 24 години повторне введення АТ-III в дозі 60% від початкової. Цільовий рівень АТ має складати 80–120%.

Лікування гіпокоагуляції

Основні принципи лікувальних заходів:

- пріоритетність корекції гемостазу;
- максимально ранній початок;
- відповідність об'єму корекції гемостазу вираженості проявів коагуляційних порушень;
- максимальна інтенсивність впливу на гемостаз;
- своєчасна корекція у відповідності динаміки ДВЗ-синдром з урахуванням попередньої гемостатичної терапії;

Добре відомий принцип лікування гіпокоагуляційних порушень заключається у трансфузії донорської свіжозамороженої плазми (за можливості – введення факторів згортання (компонентна терапія)) у поєднанні з інгібіторами протеолізу - фібринолізу.

Відновлення коагуляційного потенціалу крові і корекція коагулопатії споживання.

Обов'язковим компонентом терапії коагулопатії залишається свіжозаморожена плазма. Основна мета застосування плазми полягає в тому, щоб відновити гемостатичний потенціал крові шляхом урівноваження стану протеаз і антипротеаз, факторів згортання крові та антикоагулянтів, компонентів калікреїн-кінінової і фібринолітичної систем з їх інгібіторами. Однак, останнім часом, все більше простежується скептицизм щодо раннього та масивного призначення СЗП в комплексній трансфузійній терапії крововтрати. Це пов'язано з усе зростаючою частотою розвитку ряду посттрансфузійних ускладнень, у тому числі TRALI-синдрому. Рекомендовано введення **свіжозамороженої плазми** до 15-20 мл/кг на добу внутрішньовенно струминно за 4-6 введень.

Для зменшення перевантаження об'ємом та інших побічних ефектів масивної трансфузійної терапії, трансфузія СЗП може бути зменшена або замінена введенням плазматичних факторів згортання крові [15]. Поява в арсеналі засобів для лікування коагулопатії **концентрату протромбінового комплексу** (Октаплекс®) дозволяє підвищити ефективність проведеної терапії і зменшити ризик розвитку побічних ефектів масивної трансфузійної терапії.

Концентрат протромбінового комплексу (КПК) людини містить кілька факторів згортання в досить високій концентрації: фактор II - 220–760 МО, фактор VII - 180–480 МО, фактор IX - 500 МО, фактор X - 360–600 МО, а також комплекс антикоагулянтів : протеїн S - 140–640 МО, протеїн C - 140–620 МО, гепарин 100–250 МО. Загальний вміст білка становить 260–820 мг. Наявність як про- так і антикоагулянтів роблять препарат достатньо безпечним в тромбогенному відношенні. Фактично препарат представляє з себе концентровану СЗП, проте з обмеженням, але строго дозованим набором факторів згортання. За вмістом факторів коагуляції 3 флакони Октаплекса® (60 мл) еквівалентні 1,5–2 л свіжозамороженої плазми [16].

Таблиця 4. Порівняльна характеристика СЗП і КПК

СЗП	КПК
Необхідний вибір групової приналежності	Відсутність групової приналежності
Необхідні великі обсяги для переливання, мінімум 15мл/кг ~ 1000 мл	Малий обсяг, 40–80 мл
Інфузія більше години	Швидка інфузія — 15–20 хвилин
Різний зміст факторів згортання крові	Стандартне змісту факторів згортання (1:1:1:1 ставлення FII , FVII , FIX , FX)
Непередбачуваний ефект	Передбачуваний ефект
Повільний процес досягнення цільового міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)	Швидке досягнення ефекту — 10 хвилин
Немає гарантованої вірусної інактивації	Гарантована вірусна інактивація
Ризик посттрансфузійних реакцій: TRALI, анафілаксія	Мінімальний ризик трансфузійних реакцій

Таблиця 5. Вміст факторів у СЗП і КПК.

	СЗП (МО / мл)	КПК (МО/мл)
Factor II	0.65 – 1.54	14-38
Factor VII	0.62 – 1.65	9-24
Factor IX	0.45 – 1.48	25
Factor X	0.68 – 1.48	18-30
Protein C	0.58 – 1.64	7-31
Protein S	0.56 – 1.68	7-32

Порівняльна характеристика СЗП і концентрату протромбінового комплексу людини і зміст факторів згортання в цих препаратах представлені в таблицях 4 і 5.

Виходячи з даних таблиці 5 видно, що вміст кожного фактора і білків в КПК більше ніж у СЗП в середньому в 25 разів!

Це, підтверджується дослідженнями Holland L.L., Brooks J.P. (2006), що для досягнення зміни показника МНО з 1,7 до 1,3 необхідно 2 л плазми або 1-2 дози КПК.

Виходячи з вищевикладеного та особистого досвіду нами рекомендований наступний алгоритм застосування КПК: прийняття рішення про необхідність введення

препарату слід починати при підвищенні МНВ $> 1,6$ або зниженні ПТІ $\leq 60\%$. Стартова дозування – 20 ОД/кг або, в середньому, 1000 ОД — 1500 ОД препарату (2–3 флакона). Через 30 хвилин — перегляд параметрів коагуляції і при відсутності клінічного і лабораторного ефекту — повторне введення 500–1000 ОД, але не більше 3000 МО на добу. Рекомендована швидкість введення КПК 25–75 ОД за хвилину.

Враховуючи, що подальше прогресування коагулопатії призводить до зниження вмісту АТ доцільно в комплексній гемостатичній терапії застосовувати **концентрат АТ-III** внутрішньовенно в дозі 30–45 МО/кг з швидкістю 50МО/хв. для забезпечення дефіциту лабільного АТ-III, що має важливе значення за умови подальшого застосування інших гемостатиків (рекомбінантний фактор VIIa і аprotинін), а також при розвитку ДВЗ-синдрому на фоні сепсису, прееклампсії, HELLP-синдрому.

Кріопреципітат або концентрат фібриногену показаний, якщо рівень фібриногену плазми — менше 1 г/л. Враховуючи, що під час вагітності фізіологічні концентрації більш високі, ніж не у вагітних, за рекомендаціями ESA (2013) можливо призначати введення кріопреципітату при більш високих показниках фібриногену (1–2 г/л). Кріопреципітат вводять внутрішньовенно з розрахунку 1 доза на 10 кг маси пацієнтки.

Зниження фібринолітичної активності інгібіторами фібринолізу важливо в акушерстві, щоб керувати втратою крові і врівноважити знижений прокоагулянтний стан.

Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолізину (плазміногену) та його перетворення на фібринолізин (плазмін), має місцеву і системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних з прискоренням фібринолізу. Також транексамова кислота за рахунок пригнічення утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергічних та запальних реакціях, чинить протиалергічну та протизапальну дію. Побічні ефекти, пов'язані з прийомом антифібринолітичних препаратів, розвиваються рідко.

Своєчасне введення на тлі свіжозамороженої плазми інгібіторів фібринолізу дозволяє швидко і ефективно попередити розвиток ДВЗ-синдрому, що дає можливість мінімізувати використання СЗП в післяпологовому і післяопераційному періодах. Доведено, що використання транексамової кислоти не викликає збільшення коагуляційного потенціалу крові і відповідно не збільшується ризик тромбозу. Гемостатичний ефект транексамової кислоти в 10–20 разів перевищує такий у амінокапронової кислоти. Це пов'язано з більш стійкою молекулярною структурою транексамової кислоти. Додатковим механізмом гемостатичного ефекту транексама є стимуляція синтезу колагену завдяки чому збільшується еластичність фібринового згустку, що також сприяє зупинці кровотечі.

Ми рекомендуємо призначення транексамової кислоти при акушерських крово-

течах для зменшення втрати крові, тривалості кровотечі та об'єму гемотрансфузії. Рекомендована доза введення **транексамової кислоти** 15–20 мг/кг кожні 8 год. Ми вважаємо, що введення транексамової кислоти має бути розглянуто у якості профілактичного засобу до кесаревого розтину при прогнозованій великій кровотечі (багатоплідна вагітність, багатоводдя, гігантський плід, центральне та крайове передлежання плаценти, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, тощо).

Корекція тромбоцитопенії споживання і тромбоцитопатії

Тромбоконцентрат використовують у разі зниження тромбоцитів менше $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Дозу тромбоконцентрату обирають у залежності від клінічної ситуації з розрахунку 1 доза тромбоконцентрату на 10 кг маси пацієнтки.

Заміщення втрати кальцію

При рівні кальцію менше 0,8–0,9 ммоль/л рекомендовано введення кальцію глюконату (10–20 мл) або кальцію хлориду (5 мл).

Інтенсивна гемостатична і коригуюча гемостаз терапія

За відсутності повноцінного гемостатичного ефекту багатокомпонентної замісної терапії (продовження кровотечі), або наявності лабораторних ознак коагулопатії, що зберігається (гіпокоагуляція, дефіцит факторів згортання, гіперфібриноліз) і, відповідно, загрози продовження кровотечі, а також у зв'язку з небезпекою розвитку гострого ушкодження легень пов'язаного із масивною інфузійно-трансфузійною терапією виникає необхідність у застосуванні інтенсивної гемостатичної і коригуючої гемостаз терапії. В цих випадках доцільно введення **апротиніну** – до 1000000 АТО внутрішньовенно болюсно, потім крапельно з швидкістю до 200 000 АТО/год до зупинки кровотечі. Широкий спектр антипротеазної активності препаратів аprotиніну вимагає необхідність застосування при ДВЗ їх максимальних дозувань.

Всі вищеперераховані методи боротьби з акушерськими коагулопатичними кровотечениями, на жаль, не можуть гарантувати однозначної зупинки кровотечі. Впровадження в клінічну практику гемостатичного препарату - рекомбінантного активованого фактора VII – ептаког альфа (rFVIIa, НовоСевен®), дозволяє впливати на гемостаз принципово новим шляхом, запускаючи згортання за коротким, шунтуючим механізмом. При цьому ключове значення у припиненні кровотечі займає формування на місці пошкодження комплекс, що складається з тканинного фактора (ТФ) і активованого фактора VII. Більше того, прикріплення rFVIIa до активованих тромбоцитів може пояснити, чому rFVIIa локалізується виключно в місці кровотечі. Введення rFVIIa у високих дозах призводить до сильного росту концентрації фактора VIIa, значно перевершує нормальний фізіологічний рівень, що призводить до більш швидкого, і більш інтенсивного утворення тромбіну. У порівнянні зі звичайним тромбом, фібринові згустки, утворені при наявності тромбіну у високій концентрації, мають іншу будову,

що забезпечує більш високу міцність і стійкість щодо деградації під дією фібринолітичних ферментів. Хоча rFVIIa не робить ефекту на тонус матки, цей препарат у поєднанні з утеротоніками, можливо, перериває порочне коло атонії матки і тяжкої кровотечі, неконтрольованого за допомогою консервативної трансфузійної терапії.

В Україні для лікування коагулопатичної акушерської кровотечі rFVIIa (Ново-Севен®) вперше був нами використаний в 2004 році. За минулі роки нами був накопичений певний досвід його застосування в акушерській практиці (більше 120 випадків), який дозволяє узагальнити і рекомендувати наступний алгоритм його використання в акушерській практиці.

За можливості, рекомендовано введення **рекомбінантного VIIa фактора 90 мкг (4,5-5 КОД)/кг** внутрішньовенно струминно впродовж 2–5 хвилин, кожні 30 хв - 2 години до зупинки кровотечі. Препарат вводять за умови досягнення хоча б мінімального ефекту від замісної терапії (фібриноген $\geq 0,5$ г/л; тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9$ /л, на фоні рН крові $\geq 7,2$).

NB! Ми рекомендуємо розглядати rFVIIa тільки в якості терапії останньої лінії через можливий ризик тромбоемболії!!!

Інфузійно-трансфузійна терапія

Інфузійна терапія є потужним інструментом лікаря і може дати хороший ефект за умови, що лікар чітко знає мету застосування препарату і має уявлення про його механізми дії. На жаль, при виборі розчинів для проведення інфузійної терапії ми часто керуємося емоціями і звичками, а не документованими доказами. Основні аргументи на користь вибору того чи іншого розчину повинні ґрунтуватися на правильній інтерпретації різних показників, що характеризують дану клінічну ситуацію, і порівнянність з нею фізико-хімічних властивостей препарату. Важливою є також оцінка критерію «вартість - ефективність».

Основу схеми інфузійної терапії спрямованої на відновлення ОЦК і тканинної перфузії становить комбінація кристалоїдів і колоїдів. Результати контрольованих рандомізованих досліджень і подальшого мета-аналізу не довели переваг ізольованого використання як колоїдів, так і кристалоїдів. Одним із сучасних вимог до застосування інфузійних середовищ є використання принципів збалансованої інфузійної терапії, тобто використовувати препарати за своїм складом повинні бути максимально наближеними до плазми крові, а саме бути ізотонічними, ізоонкотичними, ізоіонними і містити носії резервної лужності. Проведення традиційної інфузійної терапії із застосуванням ізотонічних розчинів на основі 0,9% розчину NaCl призводить до розвитку гіпернатріємії, гіперхлоремії, гіперхлоремічного і дилуційного ацидозу, внаслідок чого виникає підвищення опору судин нирок, зниження клубочкової

фільтрації і темпу діурезу. Дослідженнями Silva Junior J.M. et al. (2009) показано, що розвиток метаболічного гіперхлоремічного ацидозу з рівнем хлору більше 114 ммоль/л підвищує летальність в 2 рази у пацієнтів після великих абдомінальних операцій. Для попередження розвитку цих ускладнень в комплексній інфузійній терапії необхідно використовувати нові збалансовані інфузійні розчини, які повністю відповідають принципам збалансованої інфузійної терапії та максимально наближені за своїм електролітним складом до плазми крові. Вважається, що найбільш збалансованими препаратами, які відповідають вимогам концепції збалансованої інфузійної терапії, є Стерофундін® ізотонічний і Тетраспан®. Слід зазначити, що введення ГЕКів обмежене у зв'язку з ризиком виникнення ниркової недостатності. Ми рекомендуємо використовувати ГЕКи III генерації 130/0,42. Максимальний обсяг інфузії ГЕКів не повинна перевищувати 1000 мл/добу.

NB! Сьогодні існують докази, що одноразове введення гіперосмотичних розчинів (4 мл/кг) сприяє гіршому утворенню згустку, ніж традиційне лікування гіповолемії колоїдами.

У випадках крововтрати більше 2000 мл або зниженні рівня загального білка менше 50 г/л показано введення альбуміну. Якщо використовується концентрований 20% альбумін для запобігання ризику розвитку набряку легень швидкість його введення не повинна перевищувати 5 мл/хв.

Трансфузію крові проводять при крововтраті більше 1500 мл або при наявності вихідної анемії чи профузної (незупиненої) кровотечі. Показання до гемотрансфузії визначають індивідуально в кожному окремому випадку, але орієнтуються на показники вмісту гемоглобіну та гематокриту ($Hb < 70$ г / л; $Ht < 0,20$ л/л), рівня лактату крові ($> 2,5$ ммоль/л) і сатурації крові з центральної вени < 70 %.

У випадках, коли крововтрата $\geq 4,5$ л або 80 % від ОЦК емпірично (ще до отримання параметрів коагулограми) призначають 1000 мл СЗП або 1500 ОД КПК і 10 доз кріопреципітату. Співвідношення СЗП і еритроцитарної маси має бути 1: 1.

У крайніх невідкладних випадках (подальше прогресування гіпокоагуляції, кровотечі ($Hb < 60$ г/л, $Ht < 0,25$ л/л), тільки за життєвих показань у відповідності до рішення консилиуму, згоди хворої або її родичів (за наявності умови) та у разі відсутності препаратів чи компонентів крові у медичній установі і на станції (пункті) переливання крові, можливо введення **теплої донорської крові** у половинній дозі від обсягу крововтрати.

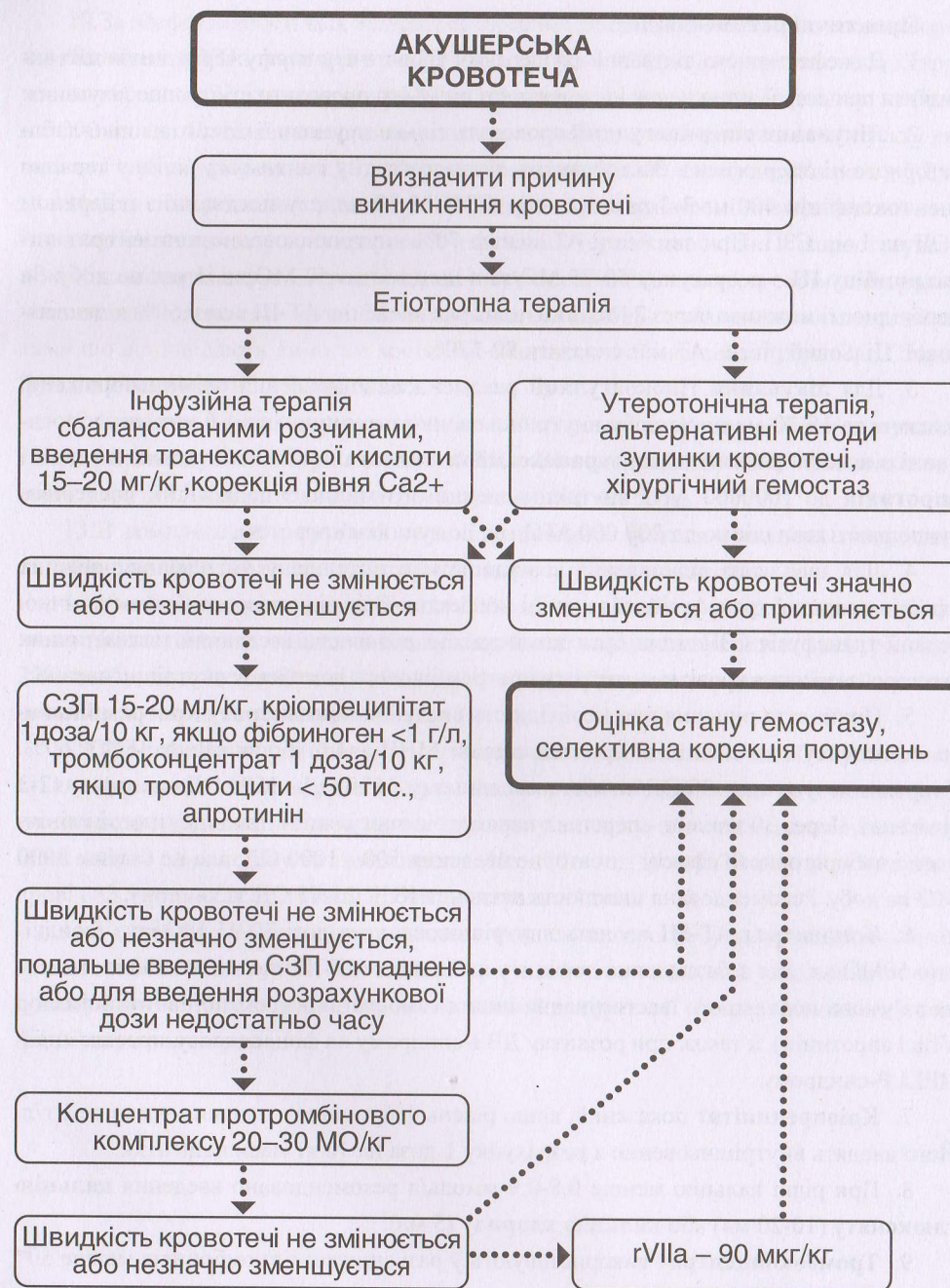
Таким чином, проведення адекватної комплексної інтенсивної терапії при лікуванні коагулопатичних кровотеч в акушерстві не тільки дозволяє сприяє зниженню обсягів крововтрати і трансфузійних середовищ, зменшення глибини метаболічних порушень і найбільш швидкому темпу відновлення параметрів гомеостазу.

Цільові показники терапії:

- Гемоглобін > 90 г/л
- Тромбоцити > 75 x 10⁹ /л
- Фібриноген > 1.5 г/л
- Ca⁺⁺ > 1,0 ммоль/л
- рН > 7,2
- лактат < 2,0 ммоль / л
- Температура тіла > 35.5 ° C
- САТ > 65 mm Hg
- ЦВТ > 6 mm Hg
- ScvO₂ > 70% або SûO₂ ≥ 65%
- Діурез > 0,5 мл / кг / год

Алгоритм лікування коагулопатичної акушерської кровотечі.

За рекомендаціями ESA (2013) для прийняття швидкого рішення при критичних ситуаціях потрібно розробляти та впроваджувати у повсякденну клінічну практику чіткі і прості алгоритми дій, які забезпечують високу швидкість надання допомоги. Такі алгоритми слід використовувати в ситуаціях, коли люба затримка пов'язана з ризиком для життя пацієнтки. Враховуючи вищезазначене ми пропонуємо наступний алгоритм лікування коагулопатичної акушерської кровотечі. Цей алгоритм дозволяє діяти в тій ситуації, коли стан пацієнтки змінюється настільки швидко, що своєчасна діагностика ускладнена, а результати дослідження вже не відбивають поточного стану гемостазу. Не зважаючи на швидку зміну і перебіг порушень гемостазу в акушерстві, тим не менше слід докладати всіх зусиль для лабораторної діагностики виникаючих порушень і вибіркової їх корекції.



Практичні рекомендації

1. Для ефективного лікування акушерської кровотечі, в першу чергу, необхідно визначити причину її виникнення і в залежності від цього проводити етіотропне лікування.

2. **Лікування гіперкоагуляції** проводять тільки за умови її чіткого клініко-лабораторного підтвердження. Застосовують антиагрегантну і антикоагуляційну терапію (**пентоксифілін** 400 мг 3-4 рази на добу, **СЗП** 15-20 мл/кг у поєднанні з гепарином 1 ОД на 1 мл СЗП. При зниженні АТ менше 70% внутрішньовенно **концентрат антитромбіну III** з розрахунку 50-75 МО/кг з швидкістю 50 МО/хв. 1 раз на добу. За необхідності можливо через 24 години повторне введення АТ-III в дозі 60% від початкової. Цільовий рівень АТ має складати 80-120%.

3. Для **лікування гіпокоагуляції** рекомендовано введення **свіжозамороженої плазми** до 15-20 мл/кг на добу внутрішньовенно струминно за 4-6 введень у поєднанні з антифібринолітиками (**транексамова кислота** 15-20 мг/кг кожні 8 годин і **апротинін** до 1000000 АТО внутрішньовенно струминно з подальшим введенням крапельно з швидкістю до 200 000 АТО/год до зупинки кровотечі.

4. Для швидкого відновлення коагуляційного потенціалу зменшення побічних ефектів масивної трансфузійної терапії і неефективності від проведеної гемостатичної терапії трансфузія СЗП може бути замінена або доповнена введенням плазматичних факторів згортання крові: концентрату протромбінового комплексу внутрішньовенно.

5. Прийняття рішення про необхідність введення **концентрату протромбінового комплексу** слід починати при підвищенні МНВ > 1,6 або зниженні ПТІ ≤ 60%. Стартова дозування – 20 ОД/кг або, в середньому, 1000 ОД - 1500 ОД препарату (2-3 флакона). Через 30 хвилин - перегляд параметрів коагуляції і при відсутності клінічного і лабораторного ефекту - повторне введення 500 - 1000 ОД, але не більше 3000 МО на добу. Рекомендована швидкість введення КПК 25-75 ОД за хвилину.

6. **Концентрат АТ-III** вводять внутрішньовенно в дозі 30-45 МО/кг з швидкістю 50МО/хв. для забезпечення дефіциту лабільного АТ-III, що має важливе значення за умов подальшого застосування інших гемостатиків (рекомбінантний фактор VIIa і апротинін), а також при розвитку ДВЗ-синдрому на фоні сепсису, прееклампсії, HELLP-синдрому.

7. **Кріопреципітат** показаний, якщо рівень фібриногену плазми — менше 1 г/л. Його вводять внутрішньовенно з розрахунку 1 доза на 10 кг маси пацієнтки.

8. При рівні кальцію менше 0,8-0,9 ммоль/л рекомендовано введення **кальцію глюконату** (10-20 мл) або **кальцію хлориду** (5 мл).

9. **Тромбоконцентрат** використовують у разі зниження тромбоцитів менше 50×10^9 /л. Дозу тромбоконцентрату обирають у залежності від клінічної ситуації з розрахунку 1 доза тромбоконцентрату на 10 кг маси пацієнтки.

10. За неефективності всіх вищеперерахованих заходів рекомендовано введення **рекомбінантного VIIa фактора** в дозі 90 мкг/кг ($4,5-5 \text{ КОД/кг}$) внутрішньовенно струминно впродовж 2–5 хвилин, кожні 30 хв - 2 години до зупинки кровотечі, але не більше 200 мкг/кг. Препарат вводять за умови досягнення хоча б мінімального ефекту від замісної терапії (фібриноген $\geq 0,5 \text{ г/л}$; тромбоцитів $\geq 50 \times 10^9$ /л, на фоні рН крові $\geq 7,2$).

11. Для попередження розвитку гіпернатріємії, гіперхлоремії, гіперхлоремічного і дилуційного ацидозу в комплексній інфузійній терапії необхідно використовувати нові збалансовані інфузійні розчини, які максимально наближені за своїм електролітного складом до плазми крові. Ми вважаємо, що найбільш збалансованими препаратами що відповідають вимогам концепції збалансованої інфузійної терапії, є **Стерофундін ізотонічний®** і **Тетраспан®**.

12. В зв'язку з ризиком розвитку ниркової недостатності та посилення коагулопатії ми рекомендуємо використовувати **ГЕКи III генерації 130/0,42**. Максимальний обсяг інфузії ГЕКів не повинен перевищувати 1000 мл/добу.

13. В комплексній інфузійній терапії **не рекомендується введення гіперосмотичних розчинів** (4 мл/кг), що сприяє гіршому утворенню згустку.

14. У випадках крововтрати більше 2000 мл або зниженні рівня загального білка менше 50 г/л показано введення **альбуміну**. Якщо використовується концентрований 20% альбумін для запобігання ризику розвитку набряку легень швидкість його введення не повинна перевищувати 5 мл/хв.

15. **Трансфузію крові** проводять при крововтраті більше 1500 мл або при наявності вихідної анемії чи профузної (незупиненої) кровотечі. Показання до гемотрансфузії визначають індивідуально в кожному окремому випадку, але орієнтуються на показники вмісту гемоглобіну та гематокриту ($\text{Hb} < 70 \text{ г/л}$; $\text{Ht} < 0,20 \text{ л/л}$), рівня лактату крові ($> 2,5 \text{ ммоль/л}$) і сатурації крові з центральної вени $< 70 \%$.

16. У крайніх невідкладних випадках (подальше прогресування гіпокоагуляції, кровотечі ($\text{Hb} < 60 \text{ г/л}$, $\text{Ht} < 0,25 \text{ л/л}$), тільки за життєвих показань у відповідності до рішення консиліуму можливо введення **теплої донорської крові** у половинній дозі від обсягу крововтрати.

Перелік рекомендованої літератури

1. Айламян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Руководство. – 3-е изд. перераб. и доп. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 432 с.
2. Дашкевич В.Е., Перехрестенко П.М., Медведь В.И. и др. Опыт родоразрешения больных с гипопроконвертинемией // Здоровье женщины. – 2002. – № 4. – С. 13 – 15.
3. Дзись Е.И., Томашевская А.Я. Основы гемостазиологии. – К.: Гидромакс, 2007. – С. 142.
4. Кулаков В.Н., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии // М.: Триада-Х, 2001. – 336 с.
5. Руководство по интенсивной терапии. Пособие. Под ред. Проф. Трещинского А.И., проф. Глумчера Ф.С. – К.: Вища школа, 2004. – 582 с.
6. Тарабрин О.А., Туренко А.В., Ткаченко Р.А. и др. Современные подходы к контролю периперационной кровопотери у больных с гистерэктомией // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 1. – С. 59-64.
7. Ткаченко Р.А. Возможности применения рекомбинантного VIIa фактора в терапии акушерских кровотечений // «Критические состояния в акушерстве и неонатологии». Мат. III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции. Петрозаводск, 23 – 26 мая 2005 года. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. – С. 186 – 190.
8. Ткаченко Р.А., Никитенко В.С. Опыт применения рекомбинантного активированного фактора VII при жизнеугрожающих послеродовых кровотечениях // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія – 2010. – № 2(д). – С. 230 – 231.
9. Ткаченко Р.А., Венцовский Б.М., Белая В.В., Мазманишвили С.А., Лакатош В.П., Дубов А.М. Применение концентрата протромбинового комплекса в комплексной терапии массивной акушерской кровопотери // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс. – 2012. – С. 404 – 407.
10. Цхай В.Б. Современные технологии в лечении массивных акушерских кровотечений // Журнал РОАГ. – 2009. – № 1. – С. 3 – 7.
11. Энкин М., Кейрс М., Ренфрю М., Нейлон Дж. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. Изд-е второе. С-Пб. Нордмед-Издат.1999. – 544 с.
12. Carl-Erik Dempfle. PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATES (PCC) USAGE IN PERIOPERATIVE BLEEDING. – Budapest. – 2010.
13. Cosgriff N., Moore E.E., Sauaia A., et al. // J. Trauma. – 1997. – 42. – P. 857-862.
14. Holland L.L., Brooks J.P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion // Am. J. Clin. Pathol. – 2006. – vol. 126. – P.133-139.
15. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology // European Journal of Anaesthesiology. – 2013. – Vol. 30. – Issue 6. – P. 270–382
16. Lindoff C., Rybo G., Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy and the risk of thromboembolic complications // J. Thromb. Hemost. – 1993. – Vol. 70, N 3. – P. 238–240.
17. Levy J. Antiinflammatory strategies and hemostatic agents: old drugs, new ideas // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2007. – Vol. 21, N 1. – P. 89–101
18. Reyat F., Sibony O., Oury J.F., Luton D., Bang J., Blot P. Criteria for transfusion in severe postpartum hemorrhage: analysis of practice and risk factors. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – vol. 15. – N 112(1). – P. 61-64.
19. Silva Junior J.M., Neves E.F., Santana T.C. et al. The Importance of Intraoperative Hyperchloremia // Rev. Bras. Anesthesiol. – 2009. – V. 59. – P. 304 – 313.
20. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders // Treatment of Hemophilia. – 2007. – N 42. – P. 15 – 18.
21. Wilcox C.S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride // Crit. Care. Med. – 1983. – vol. 23. – P. 72 – 78.