

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ  
РОЛЬ КОАГУЛОПАТИИ ПРИ МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ  
КРОВОТЕЧЕНИЯХ И АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**  
Мусуралиев М.С., Макенжан уулу А., Омурбекова М.М.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме:** В данном сообщении обсуждается роль коагулопатии в причинах массивных акушерских кровотечений и опыт 258 (из них 51, 5% без удаления матки) операций с перевязкой сосудов и проведением антифибринолитической терапии (транексамовая кислота) при критических ситуациях в родовспомогательных учреждениях Кыргызской Республики.

**Ключевые слова:** акушерские кровотечения, коагулопатия, перевязка маточных и/или внутренних подвздошных артерий, рекомбинантный фактор, транексамовая кислота.

**АКУШЕРЛИК КАТУУ КАН АГУУДА КОАГУЛОПАТИЯНЫН ОРДУ  
ЖАНА АНТИФИБРИНОЛИТИКАЛЫК ДАРЫЛОО**  
Мусуралиев М.С., Макенжан уулу А., Омурбекова М.М.

И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,  
Бишкек, Кыргыз Республикасы.

**Корутунду:** Бул иште акушерлик кан агуу себептеринде кан коюлануусунун өзгөрүүсүнүн орду жана 258 аялдын төрөттө катаал шартта (анын ичинде 51, 5% жатынды сактоо менен) коштолгон коагулопатиялык кан агуусун антифибринолитикалык дарылоо жана жатын кан тамырын байлоо менен аялдын төрөт жөндөмүн сактап калуу мүмкүнчүлүгүн иликтөө жүргүзүлгөн

**Өзөктүү сөздөр:** акушерлик кан агуу, коагулопатия, жатын кан тамырын жана ички жайык артериясын байлоо, рекомбинанттык фактор, транексам кислотасы.

**THE ROLE OF COAGULOPATHY IN MASSIVE OBSTETRIC  
HEMORRHAGE AND ANTIFIBRINOLYTIC THERAPY**  
Musuraliev M. S., Makenjan uulu A., Omurbekova M.M.

Kyrgyz State Medical Academy by I.K.Akhunbaev, department of obstetrics and gynecology №1,  
Bishkek, Kyrgyz Republic.

**Resume:** In this report discussed the role of coagulopathy in the causes of massive obstetric hemorrhage and experience of 258 (of which 51, 5% non-removal of the uterus) operations with ligation of vessels and holding antifibrinolytic therapy (tranexamic acid) in critical situations in maternity institutions of the Kyrgyz Republic.

**Keywords:** massive obstetric hemorrhage, coagulopathy, uterine and/or hypogastric artery ligation, recombinant factor, tranexamic acid.

Проблемы охраны репродуктивного здоровья женщин являются приоритетной задачей медицины. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений беременности, родов и послеродового периода является кровотечение. В Кыргызской Республике за последние годы по данным обзоров частота материнской смертности несколько изменились [1-3], и в структуре частота акушерских кровотечений от 27,6% (2009 г) по итогам 2010 г увеличилась до 44,2% и находится на первом месте, а второе занимают гипертензивные нарушения - 23,1% и доля септических осложнений составила 3,8% [4]. Результаты конфиденциального аудита проведенный в Республике Казахстан

за 2010 г, основными причинами материнской смертности в акушерской практике явились также кровотечения - 29,0%, сепсис -19,9% а гипертензивные нарушения беременности - 11,8% [19]. Массивные акушерские кровотечения (МАК) в мировом масштабе остаются причиной более 50% случаев предполагаемых 500 000 материнских смертей каждый год [32], и, как правило одной из главных причин материнской смертности в развивающихся странах [29, 31, 37, 38, 56].

В последние годы в медицинской практике оказалось значимым изучение больных, оказавшихся на грани смерти «near-miss», «едва выживших» или «чуть не умерших». Ситуации

опасные для жизни «критические случаи» происходят значительно чаще, нежели случаи материнской смертности, поэтому анализ этих ситуаций способствует улучшению службы оказания неотложной помощи и разработке инновационных технологий [5, 6, 7, 11, 34, 40, 41, 56].

Результаты внедрения системы аудита угрожающих жизни осложнений в Казахстане за 2009-2010 годы показали, что основную группу составляли кровотечения, септические осложнения, гипертензивные нарушения [20], в наших наблюдениях эти же состояния также являются предметом экстренной неотложной помощи [10].

Свод данных за последние годы соответствующих РКИ, систематических обзоров и мета-анализов и данные содержащие обновленные доказательные базы, стран дальнего и ближнего зарубежья, показал основные группы причин тяжелых кровотечений:

а) массивные акушерские кровотечения (МАК) обусловлены рядом причин, но ведущее место занимают изменения системы гемостаза (*более 2/3 из всех причин*), с первичными коагулопатическими проявлениями ДВС-синдрома и, как правило, сопровождаются шоком и являются причиной материнской смертности [15, 16, 21, 42, 51];

б) в клинической практике для этих резистентных к фармакотерапии МАК традиционно доступно - удаление матки с потерей будущего репродуктивного потенциала [22, 23, 44]. По данным *Smith J, Mousa H.A (2007)* частота гистерэктомий находится от 1:331 до 1:6978 родов по причине: а) отслойка и/или вращение плаценты; б) травматические повреждения матки; в) атония матки [50]. По данным эпидемиологических исследований *UKOSS* частота гистерэктомий в среднем равна 0,41:1000 живорождений. Это говорит о том, что на одну женщину, умершую от кровотечения, приходится свыше 60 женщин, перенесших гистерэктомию [34]. В клинической практике остается мнение о необходимости проведения гистерэктомии во избежание массивного кровотечения при кесаревом сечении без попыток отделения плаценты у пациенток с *placenta accreta*. Риск гистерэктомии возрастает при кесаревом сечении у женщин при

предлежании плаценты с признаками вращаения и составляет от 0,65%, с 2-мя рубцами в анамнезе до 0,9%; и от 2,4% (с 3-мя) до 8,99% у рожениц при 5-м кесаревом сечении [45]. Высока материнская смертность, связанная с предлежанием плаценты [26, 42, 49, 52];

в) тромбоцитопатические заболевания и развитие острого ДВС (тяжелая преэклампсия, эклампсия), лабораторно подтвержденное внутрисосудистое свертывание, фибринолиз или тяжелое неконтролируемое кровотечение, амниотическая эмболия, ТЭЛА, HELLP- синдром [5, 8, 9, 14, 24].

Анализ 73 случаев материнской смерти в Кыргызской Республике за последние десятилетия наступивших от МАК явился результатом: во-первых, тяжелой преэклампсии осложненной отслойкой плаценты (53,4%), амнио- или тромбоэмболическими осложнениями (ЭАЖ/ТЭЛА - 17,8%); во-вторых, антенатальной гибелью плода (замершая беременность, мертвый плод (72,6%); в третьих, развитием фибринолиза и их в сочетании с тромбоцитопенией (76, 7%). В совокупности критическая ситуация приведшая к смерти матери в 84,9% случаев проявилась коагулопатическим кровотечением [13].

Отсюда, проблема охраны репродуктивной функции с применением инновационных подходов с исходом не только сохранения жизни, кровосберегающие и органосохраняющие методы лечения без удаления детородного органа является архиважным. В профилактике послеродовых кровотечений ведущая роль принадлежит утеротоническим средствам [25], а терапия массивной кровопотери в акушерстве включает в себя комплекс мероприятий, среди которых по-прежнему доминируют хирургические методы остановки кровотечения. В клинической практике обсуждаются разные хирургические методы: гистерэктомию, лигирование сосудов, селективная эндоваскулярная эмболизация маточных артерий [28, 52, 58, 59].

По данным современных исследований патогенез коагулопатических кровотечений связан с развитием генерализованного синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) и причины смерти связаны с

гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), являющихся ключевыми в развитии шока, РДС взрослых, ДВС-синдрома и обуславливающих раннюю летальность [16]. Кроме этого, при патологических состояниях, таких как преждевременные роды, тяжелая преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, жировая дистрофия печени, отслойка плаценты, антифосфолипидный синдром и/или тромбоцитопенические состояния, гемостаз может смещаться в сторону активации тканевых активаторов плазминогена (t-PA), и если не на системном уровне, то на локальном уровне – в плаценте развивается гиперфибринолиз. В активации системы протеолиза и фибринолиза играет роль и системная воспалительная реакция (СВР), характерная для осложненной беременности. Этим и можно объяснить, что при структурной целостности матки и её нормальном тоне очень часто продолжается кровотечение, резистентное к традиционной терапии [21, 23, 27, 32, 44].

Это объясняет актуальность разработки эффективных и своевременных консервативных мероприятий, которые во многих случаях могут предотвратить развитие критического состояния и удаление матки. По мнению многих авторов, патогенетическое лечение коагулопатических акушерских кровотечений должно проводиться хирургическими методами лечения (билатеральная деваскулиризация сосудов матки и/или внутренних подвздошных артерий, рентгено-эндоваскулярная эмболизация сосудов). [11, 12, 32, 33, 34]. Одним из основных принципов консервативного лечения коагулопатических кровотечений является активная тактика трансфузионной терапии – раннее и быстрое введение адекватных объемов свежзамороженной плазмы для восстановления гемостатического потенциала крови, использование ингибиторов протеаз, антиплазминовых препаратов и ингибиторов фибринолиза [15, 18, 30]. В настоящее время консервативная терапия с применением ингибиторов фибринолиза включает рекомбинантный фактор и транексамовую кислоту [35, 54, 57].

Согласно международным рекомендациям и больничным соглашениям,

пациентам с риском массивных кровотечений назначают свежзамороженную плазму, концентраты факторов свертываемости крови (фибриноген, VII активированный рекомбинантный фактор) и гемостатические средства (антифибринолитические препараты, десмопрессин).

Имеются опубликованные данные обзора международной литературы обобщения опыта применения рекомбинантного фактора (rFY11a) в клинических центрах Австралии и Новой Зеландии по данным центра гемостатического регистра Университета Monash (F.Welsh et al., 2008), где обобщены обзоры статей по 65 случаям применения rFY11a при акушерских кровотечениях (Llewelin C. et al, 2004), Европейские (Wkly, 1996) и Американские обзоры (Waterstone M. и соавт., 2001). В руководствах указано, что применение rFY11a должно быть после выполнения хирургических (лигирования маточных и/или внутренних подвздошных артерий) или радиологических мероприятий (селективная рентгенологическая эмболизация маточных артерий), соответственно принятой в местной практике и имеющихся местных ресурсов [57].

Рекомбинантный активированный фактор – rFV11a (Novo Seven, Novo Nordisk) является продуктом генно-инженерной технологии – рекомбинантная форма естественной протеазы и применяется в клинической гематологии с 1998 года для гемостаза привычных кровотечений (гемофилия). По рекомендации гемостатического регистра Университета Monash (A.Welsh et al., 2008) в акушерской практике применяется при послеродовых кровотечениях, и показанием может быть коррекция коагулопатии. Трансфузионная цель коррекции коагулопатии включают уровень тромбоцитов более 50 тыс, АЧТВ >1,5 раза выше верхней границы нормы, Нб >70 г/л и фибриноген не менее 1 г/л. Режим применения: 90 мкг/кг Новосэвен (рекомбинантный фактор – rFV11a) должен вводиться разовой болюсной инъекцией в течение 3-5 мин, и если через 20 мин не отмечается гемостатического эффекта и продолжается кровотечение, то назначается вторая доза и перед применением необходимо коррегировать уровень тромбоцитов, фибриногена. По данным

обзоров, rFVIIa является как дополнительный способ гемостаза при хирургических операциях, связанные с массивными кровотечениями. Дороговизна и малодоступность данного препарата является препятствием для его широкого использования в акушерской практике. Однако, с точки зрения возможности сохранения матки, эта экономическая эффективность может быть безусловна, хотя к настоящему времени нет контролируемых исследований по этому вопросу. С другой стороны во всех обзорах обращают внимание на относительную редкость, внезапность проявления крайне ургентной критической ситуации и отсутствие опыта применения рекомбинантного фактора для радикального гемостаза из-за риска тромбозмболических осложнений.

Большой научно-практический интерес вызывает поиск доступного эффективного антифибринолитического средства. В мировой клинической практике для уменьшения объема кровопотери используют лекарственные средства, блокирующие избыточный фибринолиз — антифибринолитические препараты. Таким средством в клинической медицине зарекомендовала себя транексамовая кислота. Транексамовая кислота (ТК), являющаяся трансформой 8-аминокапроновой кислоты (транс-4-аминометилциклогексанкарбоновая кислота), в 8 раз более активна *in vitro* по сравнению с 8-аминокапроновой кислотой. Препарат оказывает антифибринолитическое, противоаллергическое, противовоспалительное действие, конкурентно ингибирует превращение пламиногена в плазмин и нейтрализует фибринолитическую активность в эндометрии, увеличивает синтез коллагена, который сохраняет матрицу фибрина и увеличивает предел прочности сгустка. Транексамовая кислота тормозит образование кининов и др. пептидов, участвующих в воспалительных, болевых и аллергических реакциях, основной путь экскреции - гломерулярная фильтрация. Длительное время оставался не решенным вопрос о кратности, способе введения, времени введения и режиме дозирования транексамовой кислоты. Статистически достоверный кровосберегающий эффект транексамовой кислоты был достигнут при ее внутривенном введении в дозе от 10

до 15 мг/кг непосредственно перед началом операции, повторные введения препарата варьировали от однократного в дозе 10 мг/кг до 12 часов с постоянного внутривенного введения со скоростью 10 мг/кг/час. В настоящее время препарат применяется с высоким клиническим эффектом для лечения геморрагических заболеваний и синдромов в клинической медицине (хирургической, терапевтической и педиатрической), в том числе в акушерско-гинекологической практике [11, 12, 43, 46, 54, 55].

В недавнем систематическом обзоре, включившем данные 211 рандомизированных контролируемых испытаний (20781 участник), отмечено, что ингибиторы фибринолиза значительно уменьшают объем кровопотери и потребность больных в гемотрансфузиях [54].

Клиническое исследование CRASH-2 проводилось в 274 клиниках в 40 странах мира. Были рандомизированы 20211 взрослых больных со значительными травматическими кровотечениями или их риском, которым в течение 8 часов после получения травмы была назначена ТК (ударная доза 1 г в течение 10 мин, а затем вливание 1 г в течение 8 часов) или плацебо. Клиническое исследование CRASH-2 показало, что назначение ТК взрослым больным со значительными травматическими кровотечениями или их риском в течение 8 часов после получения травмы существенно снижает общую летальность (относительный риск 0,91 при 95% ДИ 0,85-0,97;  $p=0,0035$ ) без видимого увеличения частоты сосудистой окклюзии. Из 3076 смертей по всем причинам смерть от кровотечения составила 1063 случаев (35%). Риск смерти от кровотечения значительно снижался с использованием транексамовой кислоты. 489 из 10 060 пациентов (4,9%) умерли от кровотечения в группе транексамовой кислоты против 574 из 10 067 (5,7) в группе плацебо (относительный риск 0,85 при 95% ДИ 0,76-0,96;  $p=0,0077$ ).

Мета анализ 34 научных работ с 1976 года по 2010 годы проведенный Peitsidis P., Kadir R.A. [43] и оценка эффективности по применению ТК в акушерской практике показал достоверное снижение кровопотери (95% ДИ-4.1-69.13,  $p=0,08$ ). Таким образом, на основании анализа научных исследований и публикаций можно однозначно сказать, что в акушерской практике ТК является

эффективным антифибринолитическим средством, оказывающим гемостатическое и кровосберегающее действие. Рекомендуемая доза 10 мг на 1кг веса пациента (1г при весе 60 кг), доза инъекционного препарата – однократно 1 г транексамовой кислоты (4 ампулы по 250 мг), препарат вводят внутривенно капельно растворенным во флаконе 200 мл физиологического раствора. Возможно болюсное введение препарата, пациенту в лежачем положении (ортостатический коллапс), максимальная суточная доза 4 г транексамовой кислоты. По данным обзоров ТК сокращает объём периперационной кровопотери на 40%, снижает потребность в трансфузии донорских эритроцитов на 30%. При этом крайне низок риск тромботических осложнений [16, 43]. По рекомендации НЦ АГ ИП Росмедтехнологий «Современные принципы лечения акушерских кровотечений» применение транексамовой кислоты с целью профилактики кровопотери в родах показано в следующих группах: женщины, имеющие изокоагуляцию, не характерную для срока беременности (по данным тромбозластограммы), а также женщины, имеющие гипокоагуляцию (250-500 мг в начале первого периода родов); беременные с болезнью Виллебранта, беременные с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (250 мг накануне родов и 500 мг в первом периоде родов) [17].

Наш опыт применения алгоритма органосберегающих операций и компонентной инфузионно-трансфузионной антифибринолитической терапии при коагулопатических кровотечениях (транексамовая кислота, rFVIIa) изложен в методических рекомендациях МЗ Кыргызской Республики («Малоинвазивная органосберегающая технология при коагулопатических массивных акушерских кровотечениях»- Бишкек 2010-36с. Авторы: проф Мусуралиев М.С., Бошкоев Ж.Б., Кангельдиева А.А., к.м.н. асс. Макенжан у. А. и др.). В материалах 2 съезда акушеров-гинекологов Кыргызской Республики М.С.Мусуралиевым и Макенжан уулу А. (2009) из 212 случаев критических ситуаций с билатеральной перевязкой внутренних подвздошных артерий

удалось провести органосберегающие операции в 40% случаев [10]. При послеродовом гипотоническом МАК - из 124 женщин у 42 или 33,9% случаев без гистерэктомии (в последующем у 4-х наступила беременность и завершилась рождением ребенка); при отслойке плаценты из 46 случаев у 30/65,2% (в т.ч. у 18 с «маткой Кювелера», в 1-м случае использования rFVIIa); при травматических повреждениях матки из 26 случаев у 9 родильниц (у 6 - разрыв и в 3-х случаях выворот матки) операции закончились без гистерэктомии;

В последующем показаниями к применению компонентной (использования СЗП) антифибринолитической терапии с применением ТК были: послеродовые и/или послеоперационные кровотечения (после кесарева сечения, или гистерэктомия на предыдущих этапах оказания неотложной помощи) и геморрагии обусловленные острым ДВС с фибринолизом (отслойка плаценты и/или предлежание с признаками врастания плаценты, эклампсия, болезнь Виллебранта, тромбоцитопенические состояния). В отличие от других работ органосберегающая технология дала более детальные результаты, а именно в зависимости от причин ведущей к рефрактерным традиционным методам остановки массивных кровотечений, в т.ч:

- в случаях тяжелых кровотечений из 125 случаев критических ситуаций завершившейся гистерэктомией (2/3 случаев в предыдущих этапах неотложной помощи) лишь у 23 пациентов (18,4%) требовалось проведение перевязки подвздошных артерий, а в остальных 102 случаях (81,6%), удалось остановить МАК с проведением антифибринолитической компонентной терапии.

Следует отметить, что своевременная деваскулиризация матки (перевязка маточных сосудов) и антифибринолитическая терапия может быть достаточной для остановки тяжелой МАК. В наших наблюдениях из 133 критических ситуаций завершившихся сохранением матки, перевязка подвздошных сосудов требовалась у 18 рожениц (13,5%), а в остальных случаях удалось остановить кровотечение (115/86,5%) с применением компонентной антифибринолитической терапии (в среднем доза



ТК 1,5 г) и перевязкой маточных артерий, так же завершить операции без удаления матки

Отсутствие единого подхода по оказанию неотложной помощи (диагностика, лечения) беременным женщинам при критических ситуациях связанных с кровотечением (т.е. основных причин материнской смерти) среди акушеров-гинекологов, анестезиологов и реаниматологов родильных стационаров (даже на уровне областей) не позволяет полностью реализовать гемостатический потенциал инфузионно-трансфузионной терапии, и приводит к преждевременным радикальным хирургическим вмешательствам для достижения гемостаза (удаление матки).

Таким образом, проведение компонентной антифибринолитической терапии и деваскуляризации матки при наличии коагулопатических кровотечений (особенно в условиях регионарных родовспомогательных учреждений) может существенно снизить частоту тяжелых кровотечений, но и завершить операции без удаления матки.

### Литература:

1. Бутта З.А., Хан Я.П. Здоровье женщин и новорожденных детей в Кыргызстане и Чуйской области: оценка и обоснование вмешательств.- Бишкек, 2009, - С.51.
2. Ешходжаева А.С., Калиева А.С., Абазбекова Н.С., Аскеров А.А. Краткий обзор ситуации в сфере охраны здоровья матери и ребенка в Кыргызской Республике за 2008-2009 гг. - Бишкек, 2010, - С.46.
3. Кудаяров Д.К. Охрана материнства и детства в Республике и вклад Объединения (Ассоциации) врачей педиатров Кыргызстана//Ж. Здоровья матери и ребенка, 2011, Т. 3, №1.- С.13-16.
4. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики в 2010 году.- Бишкек 2011, С.7.
5. Ан А.В., Пахомова Ж.Е. Критические состояния при акушерских кровотечениях/ Вопросы гинекол., акуш и перинат., 2010, т.9, №4, С.33-36.
6. Айлямазьян Э.К., Репина М.А., Кузьминых Т.У. Еще один взгляд на проблему акушерских кровотечений. // Журнал акушерства

и женских болезней. - 2008, - №3, - С.3-11.

7. Баев О.Р., Давыдов А.И. Послеродовое кровотечение: акушерская тактика и интенсивная терапия.//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии., 2011,- Т. 10,- №6 - С.65-69.

8. Грищенко О.В., С.В. Коровой. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике. //Акушерство, гинекология, репродуктология.- (381) 2011 (тематический номер)

9. Джаманаева К.Б, Ли С.И. Тромбоцитопения при беременности. Возможные осложнения родов, послеродового периода. // Ж. Денсаулык сактауды дамыту журналы.- Спец выпуск №1, 2012, - Часть 1- С.62-65.

10. Мусуралиев М.С., Макенжан уулу А. Улучшения качества жизни и проблемы безопасного материнства.// Ж. Здоровье матери и ребенка.- 2009, Т.1, Приложение 1. - С.49-53.

11. Мусуралиев М.С, Макенжан уулу А. Инновации лечения массивных кровотечений в акушерстве.//Вестник НАН КР. - 2011, №1,- С.110-118.

12. Мусуралиев М.С., Макенжан уулу А. Качество и проблемы оказания неотложной помощи при критических состояниях в акушерстве.// Ж. Здоровье матери и ребенка, 2011, Том 3, №1,- С. 139-142.

13. Мусуралиев М.С., Макенжан уулу А., Омурбекова М.М. Проблемы материнской смертности при кровотечении в акушерстве.//Ж. Вестник КГМА, 2012, №4, - С. 126-130.

14. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М. Симпозиум: Тромбоэмболия легочной артерии: алгоритмы диагностики и лечения.// Ж. Медицина неотложных состояний.- 2011, -3 (34.)

15. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве - М., 2003,- С. 526-527 (704 с).

16. Серов В.Н., Савелева Г.М., Стрижаков А.Н. и др. Профилактика и терапия массивной кровопотери в акушерстве. (Медицинская технология). - М., 2011, С. 23.

17. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Федорова Т.А. и др. Инфузионно-трансфузионная терапия при коагулопатических послеродовых кровотечениях. (Медицинская технология) - М., 2009, - С.15.

18. Федорова Т.А. Рогачевский О.В. Ан

- А.В Принципы инфузионно-трансфузионной терапии массивного акушерского коагулопатического кровотечения. // Акушерство и гинекология, 2010, № 6, -С.142-148.
19. Вараяева G., An Z., Vacci A. Основные причины материнской смертности в акушерской практике: первый опыт и итоги конфиденциального аудита в Республике Казахстан. // *Entre Nous*. Европейский журнал по сексуальному и репродуктивному здоровью, 2011, № 74,- С.168-17.
20. Sukhanberdiyev K., Ayazbekov A., Issina A., et al. Опыт внедрения аудита «Анализа угрожающих жизни акушерских осложнений» в Казахстане: улучшение практики ведения кровотечений. // *Entre Nous*. Европейский журнал по сексуальному и репродуктивному здоровью, 2011, № 74,- С.18-19.
21. Ananth CV, Nath CA, Philipp C. The normal anticoagulant system and risk of placental abruption: protein C, protein S and resistance to activated protein C. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23:1377–83.
22. Angstmann T., Gard G., Harrington T. et al. Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach // *Am J. Obstet. Gynecol.* - 2010. - Vol. 202. - №1.- P.38.
23. Antepartum Haemorrhage Green-top guideline №60, 1<sup>st</sup> edition, November 2011.- 23 p.
24. American Thoracic Society Documents An Official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline: Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism In Pregnancy / 2011. - *Am J Respir Crit Care Med* Vol 184. pp 1200–1208, 2011. // (Ann N. Leung, Todd M. Bull, Roman Jaeschke, et al.) DOI: 0.1164/rccm.201108-1575ST
25. Begley CM, Gyte GM, Murphy DJ, et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (7):CD007412
26. Bhide A, Thilaganathan B. Recent advances in the management of placenta previa. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 447-51
27. Bolliger D, Gorlinger K, Tanaka K. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010; 11: 1205–19.
28. Camuzcuoglu H, Toy H, Vural M, et al. Internal iliac artery ligation for severe postpartum hemorrhage and severe hemorrhage after postpartum hysterectomy/ *Obstet Gynaecol Res.* 2010 Jun;36(3):538-43.
29. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer, 2006–08. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118:1–203.
30. Davenport R, Curry N, Manson J, et al. Hemostatic effects of fresh frozen plasma may be maximal at red cell ratios of 1:2. *J Trauma* 2011; 70: 90–95.
31. Department of Health. Saving Mothers 2005–2007. Fourth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in South Africa. Pretoria: Department of Health; 2009.
32. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066–74.
33. Khan K, Zamora J, Lamont RF, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23:1030–8.
34. Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P; United Kingdom Obstetric Surveillance System Steering Committee. Cesarean delivery and peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2008; 111:97–105
35. Levy JH. Antifibrinolytic therapy: new data and new concepts. *Lancet* 2010; 376: 3–4.
36. Lonkhuijzen Luc, Stekelenburg Jelle, van Roosmalen Jos. Maternity waiting facilities for improving maternal and neonatal outcome in low-resource countries. // *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*, 2009. - Issue 3 John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.cd06759. - pub2, 2009.
37. Maternal mortality in India: a 20-year study from a large referral medical college hospital West Bengal / S. K. Bhattacharyya, A. K. Majhi, S. L. Seal et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008. - Vol. 34, № 4. - P. 499-503
38. Maternal mortality and severe morbidity from sepsis in the Netherlands / H. M. Kramer, J. M. Schutte, J. J. Zwart et al. // *Acta Obstet. Gynecol.*

Scand. -2009. Vol. 88, № 6. - P. 647-653.

39. Mukherjee S & Arulkumaran S. Post-partum haemorrhage. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2009; 19: 121–126. doi:10.1016/j.ogrm.2009.01.005. ).

40. Hussian R., Dlugacz Y.,D. Good catery finding near-misses and preventing errors// Internft. Forum on Guality and Safery. April 2008; Paris, France abstr. 29: 2008.

41. Horton R. What will it rake to stop maternal death? Sep 23, 2009 *The Lancet*.

42. Pariente G, Wiznitzer A, Sergienko R, et al. Placental abruption: critical analysis of risk factors and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 24:698–702.

43. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Mar;12(4):503-16. Epub 2011 Feb 4.

44. Placenta praevia, placenta praevia accrete and vas praevia: diagnosis and management. *Green-top guideline №27*, January 2011. - 26 p

45. Rasmussen S, Albrechtsen S, Dalaker K. Obstetric history and the risk of placenta previa. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:502–7.

46. Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD004896 .

47. Royal College of Obstet. and Gynaecol. Maternal Collapse in Pregnancy and the Puerperium. *Green-top Guideline No. 56*. London: RCOG; 2011.

48. Sekhavat L, Tabatabaai A, Dalili M et al. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after caesarean section./ *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 72–75.

49. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:1226–32.

50. Smith J, Mousa HA. Peripartum hysterectomy for primary postpartum haemorrhage: Incidence and material morbidity. *J Obstet Gyn.*

2007; 27: 44-47

51. Stein PD, Matta F, Yaekoub AY. Incidence of amniotic fluid embolism: relation to cesarean section and to age. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18 (3): 327-9.

52. Iwata A, Murayama Y , Itakura A , et al. Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Apr; 36(2):254-9.

53. Tocce IK, Thomas V & Teal S. Scheduled hysterectomy for second-trimester abortion in a patient with placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 568–570.

54. The CRASH-2 Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23–32.

55. The CRASH-2 collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; published online March 24. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60278-X.

56. Van Roosmalen J., Zwart J. Severe acute maternal morbidity in high-incom countries. *Best Practiice&Research Clinical Obstretrics and Gynaecology*, 2009; Vol.23, P.297-304.

57. Welsh A., C. McLintock, S. Gatt et al. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII in massive obstetric haemorrhage// *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008; 48: 12-16

58. Wise A., V. Clark. Challenges of major obstetric haemorrhage/ *Best Practice & Research Clinical Obstet. and Gynaec.* 24 (2010) 353–365

59. Orhan U.; Kars, Bulent; Buyukbayrak, et al. The effectiveness of bilateral hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage in three different underlying conditions and its impact on future fertility /*Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, Volume 24, Number 10, October 2011, pp. 1273-1276(4)