

Говсєєв Д. О.
Бенюк В. О.
Мартич А. М.

АКУШЕРСЬКІ КРОВОТЕЧІ

Київ
«Книга-плюс»
2024

УДК 618-005.1

Г 57

Рецензенти:

Жабченко Ірина Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка, відділення патології вагітності та пологів, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»;

Венцківський Борис Михайлович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (1990-2019 рр.).

Говсєєв Д. О., Бенюк В. О., Мартич А. М. Акушерські кровотечі. – К.: Книга-плюс, 2024. – 157 с.

Монографія “Акушерські кровотечі”, детально висвітлює проблематику допологових та післяпологових акушерських кровотеч, що є однією з провідних причин материнської смертності. Видання поєднує сучасні клінічні методи з еволюційним аналізом фізіологічних процесів, які впливають на ризик виникнення кровотеч. Особлива увага приділяється особливостям плацентазії у людини, що створюють додаткові фактори ризику під час вагітності та пологів. У монографії розглядаються новітні методи діагностики, такі як ультразвукові дослідження та доплерівське картування, а також питання прогнозування і профілактики акушерських кровотеч. Книга охоплює широкий спектр питань: від етіології та патофізіології до клінічного менеджменту, що робить її корисною для студентів, інтернів, лікарів-практиків і науковців, зацікавлених у глибшому розумінні механізмів акушерських ускладнень та шляхів їх вирішення.

Підп. до друку 20.10.2024. Формат 60x84/16.

Папір офсет. Гарн. Newton C. Друк офсет. Наклад 300.

Видавництво «Книга-плюс»

03057, Київ, пр. Берестейський, 34.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру видавців

і розповсюджувачів видавничої продукції

серія ДК № 4904 від 20.05.2015 р.

тел.: +38 067 403 55 05

ISBN 978-966-460-176-1

© Говсєєв Д. О., Бенюк В. О., Мартич А. М., 2024

© Видавництво “Книга-плюс”, 2024

Зміст

Розділ 1. Еволюційні передумови післяпологової кровотечі	4
1.1 Інвазивні патерни людської плацентації	6
1.2 Співзалежність плацентації та ППК	8
1.3 Наслідки ППК в еволюційній перспективі	12
1.4 Докази на користь тривалої історії ППК у людини	17
Розділ 2. Сьогодення ППК.....	20
2.1 ППК: Етіологія, визначення та глобальний контекст.....	23
2.2 Проблеми вимірювання об'єму та ідентифікації ППК.....	30
2.3 Висновки	35
Розділ 3. Адаптація вагітної до крововтрати	37
3.1 Класифікація кровотеч	38
Розділ 4. Допологові кровотечі.....	40
4.1 Відшарування плаценти	40
4.2 Передлежання плаценти	51
4.3 Синдром прирощення плаценти	58
4.4 Vasa previa.....	71
Розділ 5. Післяпологова кровотеча.....	74
5.1 Нормальна крововтрата і післяпологова кровотеча.....	74
5.2 Розриви статевих шляхів	75
5.3 Залишки плацентарної тканини	83
5.4 Коагулопатія	84
5.5 Атонія матки	111
Список літератури	137

Розділ 1

Еволюційні передумови післяпологової кровотечі

З точки зору еволюційної теорії, досить цікавим і загадковим явищем є явище післяпологової кровотечі (ППК) та поширеність цього ускладнення. Ця проблема завжди була в центрі уваги дослідників, які прагнули зрозуміти причини, що спричиняють ППК, та її зв'язок з еволюційним розвитком. Наукове обґрунтування свідчить про підвищений ризик ППК у людини, порівняно з іншими приматами є побічним результатом природного відбору на користь збільшення розмірів мозку.

В процесі еволюції людини відслідковується тенденція до збільшення розмірів мозку новонароджених. Цей ріст став можливим завдяки інвазивній природі процесу плацентації в людини, що призвело до ускладнень при відділенні плаценти від стінки матки під час пологів.

За даними ВООЗ, щорічно в усьому світі реєструється приблизно 350 000 випадків материнської смертності. Водночас більшість таких випадків трапляється у країнах, які розвиваються [1]. Загальний ризик смерті жінок під час пологів становить одну з 74 жінок, а в регіоні Південної Сахари цей показник може становити одну з шести жінок [2]. Важливо зазначити, що оцінки, які базуються на історичних даних та враховують вплив релігійних груп, які відмовляються від медичної допомоги, свідчать, що без втручання рівень материнської смертності був би надзвичайно високим і можна припустити, що він становив би від 1000 до 1500 випадків на 100 000 народжень [3]. Ці значення практично відповідають поточному рівню материнської смертності в країнах Південної Сахари, таких як Чад, Малаві та Центральноафриканська Республіка, де кількість материнських смертей становить відповідно 1065, 1140 та 1570 на 100 000 пологів [1]. Необхідно відзначити, що медичні втручання, такі як кесарів розтин, є явищем, яке з'яви-

лося в історії людства нещодавно, тому є підстави для припущень, що рівень материнської смерті в минулому був на такому ж або навіть вищому рівні.

Наукові дослідження також показують, що високий рівень материнської смертності в людини в певній мірі пов'язаний із двома унікальними адаптаціями в еволюційному розвитку. Перша адаптація – це двоногість (біпедальність), яка виникла приблизно 7 мільйонів років тому і стала важливим фактором у розвитку виду *Номо*. Ця адаптація дозволила давнім людям більш успішно реагувати на зміни клімату та середовища шляхом полегшення здатності до ефективного наземного руху, покращеного теплообміну через випаровування та здатності переносити інструменти праці під час сезонних міграцій.

Однак, еволюційне впровадження біпедального руху призвело до значних змін у будові кісткового тазу, включаючи бічне розширення його частин. Це спричинило певні анатомічні відмінності в процесі пологів. У мавп довжина тазу в передньо-задньому розмірі приблизно однакова, що сприяє проходженню голівки новонародженого через пологовий канал без потреби в обертанні, навіть при відносно близьких розмірах голівки та тазу. Проте в людини зміни розмірів тазу, зумовлені біпедальністю, призвели до того, що довжина входу та виходу тазу стали розташованими перпендикулярно одне до одного. Таким чином, людські плоди змушені обертатися двічі, спочатку для збільшення відповідності розмірів голівки та тазу матері, а потім для проходження плічок, з чого можна зробити висновок, що компоненти біомеханізму пологів виникли як адаптаційна відповідь на появу двоногого пересування у виду *Номо* [4-6].

Ризик ускладнених пологів став ще вищим при раптовому зростанні розмірів мозку, яке відбулося приблизно у той же час, коли спостерігалася компресія тазу на голівку плода під час пологів. Ця адаптація, відома як цефалопельвічна невідповідність, є ключовим чинником, який пояснює високу поширеність усклад-

нених пологів в сучасних людей, і, на жаль, вона призводить до 8% випадків материнської смертності [4, 5, 7].

1.1 Інвазивні патерни людської плацентації

Останні дослідження в галузі плацентації людини викликають зацікавленість через виявлені зміни, порівняно з шаблонами плацентації у приматів. У приматів плацента формується всього через декілька днів після запліднення із трофобластичних клітин плода [8-11]. Ці зміни спрямовані на сприяння переносу корисних речовин у материнській утробі та підтримку зростання розмірів мозку плода під час вагітності. Трофобласти складають зовнішню масу клітин (ЗМК) ранньої бластоцисти, порожньої кулі клітин, що походить від заплідненого яйця. Внутрішня маса бластоцисти стає зародком плода [10, 11]. Оскільки плацента і плід мають спільне походження, її можна розглядати як фетальний орган поза організмом, що функціонує як «логістичний хаб» поживних речовин з материнського кровообігу та калібрує ріст плода [12].

Плаценти різних видів приматів відрізняються ступенем їх інвазивності та виявляють три основні фенотипи [13]. Епітеліохоріальна плацента, яку виявлено у румінантів (жвачних), коней і свиней, є найменш інвазивною формою. Вона прикріплюється до епітеліального покриття стінки матки, не проникаючи в неї і, таким чином, не взаємодіючи з материнськими судинами. Перенос поживних речовин у кровообіг плода відбувається за допомогою дифузії через декілька шарів тканин: стінки материнських судин, навколишню ендометріальну строму, епітелій матки та, нарешті, хоріон, який складається з трофобластів ЗМК та фетальної мезодерми, тканини, що походить від одного з трьох основних шарів клітин ембріона. Наступною за ступенем інвазивності є ендотеліохоріальна плацентація (яка спостерігається у собак та кішок). У цьому випадку хоріон проникає у поверхню ендометрію та контактує з ендотелієм материнських судин, але не безпосередньо з

материнською кров'ю. Найбільш інвазивним видом плацентації є гемохоріальна плацентація, що спостерігається у гризунів та приматів. У цьому випадку хоріон проникає в ендометріальний епітелій та глибоку ендометріальну строму, набуваючи безпосереднього контакту з материнськими судинами, з наступним проникненням через стінки судин. Як результат, тканина плаценти безпосередньо контактує з материнською кров'ю.

Диференціювання в гемохоріальній плацентації також відбувається на рівні глибини імплантації. У випадку мавп імплантація є поверхневою, і хоріон помірно проникає в стінку матки [9]. Трофобластичні клітини оточують материнські судини всередині ендометрію і змушують їх втратити частину свого м'язового шару, що в свою чергу знижує судинний опір та збільшує кровоплин до ембріона. У цьому випадку плацента мавпи утворює трофобластичну оболонку, яка в основному обмежує інвазію трофобластів в міометрії [14, 15]. На відміну від цього, людська плацента є набагато більш інвазивною. Вона не має трофобластичної оболонки і глибоко проникає в ендометріальний епітелій матки. Більше того, вона мігрує через ендометріальну строму настільки глибоко, що досягає верхньої третини міометрію, цей процес носить назву інтерстиційна імплантація [11, 16, 17]. Людські трофобласти розширюють материнські спіральні артеріоли для живлення ендометрію. Менше відомо про плацентацію інших гоміноїдів, у порівнянні з людиною, але останні звіти свідчать про більш інвазивну інтерстиційну плацентацію в африканських великих мавп, хоча наявні дані наразі засновані тільки на двох плацентах шимпанзе [18, 19].

Для досягнення результату, а саме глибокої інвазії в матку та трансформації її судин, трофобластичні клітини набувають інвазивний фенотип. Деякі з них розвиваються у ворсинковий цитотрофобласт (ВЦТ), який покриває мезодермальні ядра та перетворюється на хоріонічні ворсинки. Ці ворсинки знаходяться в безпосередньому контакті з материнською кров'ю, яка циркулює по всій плаценті. З плином вагітності цитотрофобласт об'єднуєть-

ся, утворюючи постійний багатоядерний шар, відомий як синціотрофобласт (СТБ), через який відбувається транспорт поживних речовин, газів та відходів життєдіяльності плода. Інші трофобластичні клітини служать посередниками для прикріплення плаценти до стінки матки, утворюючи структури, що фіксують її, відомі як закріплюючі ворсинки (ЗВ) [20]. Завершальна група цитотрофобластичних клітин набуває високоінвазивний фенотип. Ці цитотрофобласти, які є екстраворсинковими інвазивними клітинами, відрізняються від інших клітин трофобласту та проникають глибше в матку. Вони оточують материнські спіральні артеріоли та ініціюють руйнування їх внутрішньом'язового шару. Це призводить до заміни м'язової та еластичної тканини стінки артеріоли товстим шаром фібриноподібного матеріалу, що в свою чергу знижує судинний опір. Форма судини також перетворюється таким чином, що її діаметр збільшується, а її дистальна частина перетворюється в лікоподібний вихід у плаценту. Усі ці зміни комбінуються для максимізації кровоплину, підвищення гемодинамічної ефективності та зниження можливого впливу вазоконстрикторів [21]. Інвазія та наступне перетворення глибоких судин в матці людини відбувається на ранньому етапі другого триместру, приблизно на 15-му тижні [19]. У підсумку ці зміни збільшують площу поверхні синціотрофобласта та пригнічують здатність материнських судин обмежувати фізичний кровоплин до плаценти. Ці стратегії спрямовані на забезпечення максимального надходження поживних речовин і кисню до новонароджених гоміоїдів, включаючи людину.

1.2 Співзалежність плацентації та ППК

Процеси диференціації трофобласта, його проникнення в тканини та зміни у судинах є критично важливими для нормального перебігу вагітності у людини, проте ці процеси також можуть нести значний ризик. Преєклампсія, що проявляється недостат-

ньою глибиною інвазії трофобласта та неповною реконструкцією материнських судин, є прикладом тонкого порушення рівноваги гемостазу в утробі. У разі розвитку преєклампсії, спіральні артерії матері залишаються в незміненому стані, зберігаючи свою звивисту форму та м'язові стінки, замість того, щоб перетворюватися на широкі прямі канали, здатні ефективно доставляти кров матері до плаценти і плода [22]. Це призводить до плацентарної недостатності, яка може супроводжуватися такими симптомами, як підвищений артеріальний тиск, наявність білка в сечі та порушення функції нирок, а у випадку розвитку еклампсії може викликати судоми та навіть становити загрозу для життя. Преєклампсію часто розглядають як розлад, властивий тільки людині, через особливості інвазії трофобласта та змін судин [23].

Дослідження Carter і Martin принесли певні сумніви щодо загальноприйнятого уявлення про преєклампсію як винятково людську проблему, наголошуючи на тому, що ця гіпотеза не була належним чином досліджена. В їхньому дослідженні розглядалися фізіологічні зміни у вагітних приматів, які вказують на глибшу еволюційну історію преєклампсії. Наприклад, вони спостерігали симптоми, подібні до преєклампсії, у вагітних мавп бабуїнів, яким лігували маткові артерії, такі як зміни в мікроскопічній структурі нирок, протеїнурія та підвищений артеріальний тиск [24]. Hennessy et al. також описали схожі симптоми порушень нирок та артерій у вагітних самок бабуїнів з двома плодами. Подібні зміни в структурі нирок були зафіксовані у шимпанзе, і деякі симптоми, які можна було б вважати еклампсією, були виявлені в двох горил з однієї групи. Хоча ці дані мають обмежений обсяг ($n = 9$), проте, вони вказують на можливість симптомів преєклампсії у приматів, загальний механізм цього розладу - блокування глибокої інвазії та широкої реконструкції судин материнського організму - здається особливим для людини або, принаймні, ще не був належним чином доведений як складова причини гестаційної гіпертензії у неприматів [25].

Окрім преєклампсії, існує різноманіття патологічних порушень,

пов'язаних із інвазією плаценти у людини. З одного боку спектру – відшарування плаценти, що може вказувати на поверхневе прикріплення. З іншого боку спектру – група інвазивних порушень, до яких відносять плаценту accreta, коли інвазія трофобластів серйозно порушена, і плацента прикріплюється далеко за межами своєї нормальної локалізації [26]. Найбільш інвазивним варіантом є плацента percreta, коли плацента повністю проникає в міометрій і, в деяких випадках, може проростати навіть на органи за межами репродуктивного тракту, такі як пряма кишка чи сечовий міхур. Плацента percreta може викликати спонтанний розрив матки і часто уражує ділянки з попередніми рубцями на стінці матки, оскільки фіброзна тканина, що заміщує м'язову, може створити умови для такого проростання [27].

Висока інвазивність трофобластів у людини також може призвести до розвитку гестаційних трофобластичних захворювань, таких як хоріонкарцинома, новоутворення, яке може метастазувати до легень і викликати смерть через декілька років після вагітності [28].

Схоже, що так само, як прееклампсія, ППК може бути наслідком надмірної агресивної інвазії плаценти та реконструкції судин. На користь цієї гіпотези може вказувати, що одним із клінічних факторів ризику ППК є великий розмір плода, що може свідчити про високу інтенсивність постачання поживних речовин до плода, якщо судини, які живлять плаценту, збільшені за розміром, кількістю або функціональною активністю. Декілька факторів можуть сприяти цій надмірній реконструкції. Наприклад, імунна система материнського організму може недостатньо реагувати на інвазивну діяльність трофобластів в артеріолах, що залишає ці судини вразливими перед надмірною реконструкцією, і, отже, занадто проникними для материнської крові, яка живить фетоплацентарний комплекс [29]. Ці інвазивні клітини також можуть повністю редукувати материнські клітини, які вистилають реконструйовані судини, в основному створюючи нові кровоносні судини плацентарного походження всередині матки. Поміж корис-

ними наслідками збільшення кровопостачання плаценти та плода можуть виникнути проблеми, якщо не контролювати такі процеси. Наприклад, можливе заміщення або обмеження м'язової тканини матки, що призведе до неправильного співвідношення між скорочувальними і нескорочувальними тканинами у міометрії та може послабити здатність матки до скорочень після пологів [30]. Крім того, висока швидкість обміну речовин та запалення може супроводжуватися накопиченням субклінічних ушкоджень матки та формуванням рубців, що також може ускладнити скорочення в той момент, коли вони найбільш необхідні. Наведена вище інформація надає стійкі підстави для висновку, що характер інвазії трофобласту у людини та/або інтенсивна реконструкція судин матки можуть ускладнювати нормальний процес скорочення міометрію та утворення згортків після пологів. Під час нормальних пологів плацента, зазвичай, відокремлюється від стінки матки після народження дитини. Кровотік в місці відокремлення плаценти, зазвичай, припиняється завдяки механічному стисненню судин за допомогою скорочень маткової м'язової тканини і згортків, які затискають сире покриття на місці впровадження плаценти в маткове ложе. Проте, якщо ці механізми не працюють належним чином під час пологів або негайно після народження дитини, і кровотік матки не припиняється, існує серйозна загроза материнської смерті від надмірної кровотечі [31].

Два основних фактори, що підвищують ризик виникнення ППК, – це атонія матки та пролонгована тривалість третього періоду пологів. Разом вони пояснюють 93% випадків ППК. Маткова атонія – це відсутність належних скорочень матки, необхідних для стиснення маткових судин та зупинки кровотечі з рани на стінці матки, коли плацента відокремлюється. Це є провідним фактором ризику для ППК в 70% випадків [32, 33]. Причини маткової атонії наразі не вивчені повністю. Хоча ця проблема часто пов'язується з затримкою або залишками плаценти, напрямок цієї залежності залишається невизначеним. Є припущення, що затримана плацен-

та та її судинні зв'язки можуть перешкоджати нормальним скороченням міометрію, і навпаки, маткова атонія може ускладнити відокремлення та народження плаценти. Поза фізичними і фізіологічними факторами, які можуть впливати на скорочення матки, існують інші чинники ризику, які сприяють розтягненню матки, такі як багатоплідна вагітність, великий плід і збільшена кількість амніотичної рідини [33].

Беручи до уваги важливість репродукції для процесу еволюції природним відбором, інтеграція клінічної медицини та еволюційної біології стає логічним напрямком для дослідження, незважаючи на наше неповне розуміння остаточних причин ППК.

1.3 Наслідки ППК в еволюційній перспективі

Науковий аналіз вказує на рідкість випадків ППК у домашніх тварин, для яких доступні наукові дані. Згідно з дослідженням Noakes et al., це пов'язано з тим, що багато домашніх тварин, таких як свині, коні та інша худоба, мають плаценти епітеліохоріального типу, які характеризуються низьким рівнем інвазивності. У цих випадках кровотеча під час пологів є ймовірною лише у разі надмірного застосування сили для відділення плаценти [34]. Важливим чинником виникнення серйозної кровотечі є травмування судин матки внаслідок застосування акушерського інструменту чи іншого втручання. Зауважимо, що згідно з даними Rooney, було зафіксовано десять фатальних випадків ППК у старіючих кобил, і всі вони були пов'язані з розривами артерій. У хижаків, які належать до видів з помірною інвазивністю плаценти, таких як домашня кішка, існує підвищений ризик крововтрати під час пологів, особливо при стрімкому відділенні плаценти під час кесарева розтину [35]. Ці дані, навіть якщо вони обмежені, вказують на пряму залежність між рівнем інвазивності плаценти і обсягом крововтрати під час пологів. Так, у тварин з малоінвазивними плацентами має місце мала ймовірність кровотечі при народженні, за винятком

випадків індукованої судинної травми, тоді як у тварин з помірно інвазивними плацентами може розпочатись кровотеча, якщо плаценту передчасно відокремлюють від стінки матки.

Якщо ми дійсно враховуємо широкі категорії інвазивності плаценти, як передбачувані чинники ймовірності і обсягу крововтрати під час пологів, то очікується, що примати з гемохоріальною плацентацією, яка передбачає перебудову щонайменше судин ендометрію, будуть схильні до невеликої крововтрати після пологів. На жаль, даних про ППК та її фактори ризику в не-гомінідних приматів наразі дуже мало, за винятком двох опублікованих звітів про затримку плаценти [36, 37]. З іншого боку, дуже мало приматів виявляє такий високий рівень диспропорції між головою та тазом, який є характерним для людини, що свідчить про те, що загалом процес пологів в негомінідних приматів є менш складним та потенційно травматичним.

Зважаючи на важливість вагітності та пологів у зоопарках, а також в наукових установах зі збереження та розведення тварин, відсутність доказів щодо ППК у негомінідних приматів може слугувати як певний підтримуючий аргумент для гіпотези, що підвищена поширеність ППК є характерною особливістю для людини. Однак безумовно, для підтвердження цієї гіпотези необхідні докладні системні дослідження, особливо серед великих антропоморфних приматів.

Якщо ППК не є типовим явищем у багатьох ссавців, включаючи приматів, то виникає питання, коли ця вразливість виникла в еволюційній історії людства? Такі вчені, як Rockwell et al., вказують на те, що перехід від квадрипедальної до біпедальної локомоції приблизно сім мільйонів років тому та її вплив на структуру тазу могли призвести до змін у інвазивності плаценти та перебудови судин для компенсації гравітаційних впливів [38]. Постійна вертикальна постава та біпедальна локомоція підвищують навантаження на великі черевні судини (наприклад, черевну аорту та нижню порожнисту вену) через стискання, яке виникає від зростання об'єму

матки вагітної жінки. Це обмежує кровопостачання та, відповідно, доступ кисню до матково-плацентарного комплексу, що може мати потенційно негативний вплив на плід [39]. У відповідь на це, плацента людини, можливо, змінила попередній сценарій плацентації у приматів, шляхом ще глибшої інвазії в міометрій та активної трансформації судин матері з метою поліпшення перфузії плаценти, забезпечуючи тим самим захист плода від гравітаційних впливів. Оскільки збільшення інвазивності розширює поверхню плаценти, доступну для транспорту поживних речовин від матері до плідного кровообігу розумно припустити, що зміни в анатомії плаценти дозволили підвищити трафік поживних речовин для плода, що розвивається [40, 41].

Поява представників роду *Ното*, яка відбулася приблизно 2 мільйони років тому, супроводжувалася рядом важливих морфологічних змін у гомінідів, із енергетичної точки зору найбільш суттєвими змінами були значне збільшення розмірів тіла і подвоєння об'єму мозку. У найстаріших предків людини об'єм мозку становив близько 400 кубічних сантиметрів, в той час як у сучасних людей він досягає приблизно 1400 кубічних сантиметрів. Останній показник втричі перевищує обсяг мозку, який можна було б очікувати для великих мавп інших видів [42, 43]. Подібні зміни у пропорціях дорослих особин супроводжувалися відповідними змінами у пропорціях новонароджених. Таким чином, інвестиції в енергетичні ресурси на підтримку плодів та немовлят у роді *Ното* також значно зросли.

Новонароджені сучасних людей є найбільшими серед всіх приматів, навіть при тому, що люди не є найбільшими приматами з точки зору антропометрії. Якщо порівняти масу новонароджених з масою матері, виявляється, що відношення маси новонароджених до маси матері є вищим у людей, ніж у більшості інших приматів [44]. Якщо врахувати, що витрати на обмін речовин мозку плода відповідає витратам на обмін речовин мозку новонародженого під час періоду лактації (які становлять 60–74% від енергетичного

споживання в порівнянні з 20% – у дорослих), то збільшення абсолютного розміру мозку новонароджених і метаболізму свідчать про зростання кількості енергії, необхідної під час вагітності для підтримки плода [45]. Крім того, новонароджені люди сучасного типу ймовірно мають більше жиру, ніж більшість інших ссавців, за винятком деяких морських свинок та певних водних видів. Ймовірно, значні зміни в харчуванні, зокрема збільшення споживання продуктів тваринного походження, таких як м'ясо, порівняно з іншими джерелами їжі, відзначаються у появі роду *Номо* [46]. Отже, підвищені метаболічні потреби під час вагітності, обумовлені зростанням маси новонароджених, активністю жирових запасів та, зокрема, розміром мозку, свідчать про те, що поява роду *Номо* супроводжувалася значним збільшенням енергетичних витрат для завершення вагітності [47]. Скелетна анатомія, яка властива звичній двоногій ході людини, належить до чинників, що накладають обмеження на інвестиції в зростання мозку в утробі [7]. Ця анатомічна особливість визначає жорсткість та структуру кісток тазу, впливаючи таким чином на розмір пологового каналу та, в кінцевому результаті, визначає максимальний розмір плода під час народження. Людські адаптації включають механізми, що сприяють можливості народжувати немовлят з більшим розміром голівки, такі як можливість розширення лонного симфізу і можливість конфігурації голівки плода [48, 49]. Додатково, традиційні позиції під час пологів, які використовують гравітацію, дозволяють тазу відкриватися на максимальну ширину. Крім цього, унікальна для людини модель допомоги під час пологів передбачає можливість мануального впливу та маніпулювання плодом під час процесу народження [7].

Пологи у людини відбуваються на тому етапі розвитку, коли імовірність смерті як немовляти, так і матері, стає надто високою для того, щоб було можливо припускати можливість вибору більш великого розміру голівки плода. Велика голівка плода просто не могла би пройти через пологовий канал. На основі цього обмеження

людину часто характеризують як вид з найбільш незрілим новонародженим серед приматів, незважаючи на це, вона має найбільший абсолютний розмір головного мозку [50]. Високий рівень розвитку головного мозку в новонароджених людей, порівняно з масою матері, свідчить про те, що додаткові ресурси спрямовуються до плода під час внутрішньоутробного розвитку [51]. Особливо слід відзначити, що жирні кислоти матері, такі як докозагексаєнова кислота, відіграють важливу роль як ключові компоненти у внутрішньоутробному та постнатальному розвитку мозку [52]. Особливо це стосується виробництва мієліну, жирової оболонки, що оточує аксони та сприяє підвищенню когнітивних функцій. Кількість жирних кислот у кровообігу плаценти визначається двома ключовими факторами: рівнем жирних кислот у матері та ефективністю їх переносу через плаценту [53]. Недавні наукові дослідження підкреслюють важливу роль транспортних та зв'язуючих білків, розташованих у плацентарній мембрані, у процесі передачі цих жирних кислот. Важливо зауважити, що транспортні білки, які існують на плацентарній мембрані, мають обмежену насиченість, і тому швидкість транспорту досягає максимуму, коли всі місця для зв'язування зайняті. Оскільки швидкість переносу жирних кислот через плаценту залежить як від пасивного процесу дифузії (який прямо залежить від поверхні), так і від активного переносу через транспортні білки (кількість яких збільшується зі збільшенням площі мембрани), збільшення площі плаценти може покращити ефективність переносу жирних кислот через неї. Такий підхід до збільшення ефективності переносу поживних речовин до плода у гомінідних приматів (без необхідності якісних змін в калорійному прийомі порівняно з іншими приматами), може бути однією з ефективних стратегій [54].

Науковці Rutherford та Tardif представили результати власного дослідження, в якому довели, що плаценти трійні мармозеток мають значно більшу площу для транспорту, у порівнянні з плацентами двійні мармозеток, незважаючи на зменшення співвідношення маси матері до маси плода. Це свідчить про те, що збіль-

шення площі для транспорту є ефективною стратегією підтримки зростання маси плода в приматів. Крім того, припущення про зміни у харчуванні давніх гомінідів, такі як збільшене споживання продуктів тваринного походження, можуть підвищити рівень жирних кислот та кетонів у матері. Це, в свою чергу, може збільшити запаси поживних речовин для плода. Збільшення переносу жирних кислот через плаценту стає ключовим фактором для еволюційного розвитку мозку гомінідів [55].

Нещодавно було висловлено припущення, що без змін у гомінідному процесі прикріплення плаценти до стінки матки та розширення поверхні контакту з материнською кров'ю, спільно зі змінами в якості раціону харчування, розвиток великого та високомієлінованого мозку плода гомінідів став би дуже витратним для матері, що потребувало б значних анатомічних модифікацій в черевній та тазовій анатомії для забезпечення пологів [46].

1.4 Докази на користь тривалої історії ППК у людини

Надходження генетичних та етнографічних доказів відкриває перед нами багато підказок, що свідчать про тривалу історію ППК у людини. Дослідження Lindqvist et al. приводять аргументи на користь існування тромбофілій, тобто поліморфізмів, що сприяють процесу згортання крові, які були обрані через їхню здатність компенсувати ризик виникнення ППК. Наприклад, мутація V фактора Лейдена, одна з найкраще досліджених мутацій, яка стимулює згортання крові, викликає стійку інгібіцію антикоагуляційної дії активованого протеїну C. Це дозволяє особам з мутацією V фактора Лейдена утворювати згортки крові значно швидше [56]. Приблизно 5% європейців несуть ген V фактора Лейдена, і ця мутація може досягати частоти у 10-15% на півночі Європи, де мутація, ймовірно, з'явилася близько 21 000 років тому [57]. В шведському ретроспективному дослідженні Lindqvist et al. встановили, що жінки, які були гомозиготними або гетерозиготними за мутацією

V фактора Лейдена, втрачали значно менше крові при пологах (в середньому на 60 мл менше крові; $p = 0,001$) та істотно рідше піддавалися кровотечам, в порівнянні з особами без цієї мутації (у цьому дослідженні визначено як втрата 600 мл крові та більше; 2% серед тих, у кого є мутація, порівняно з 14% серед тих, у кого її немає; $p = 0,01$) [56]. Хоча тромбофілії надають умовний захист від ППК, носії цих мутацій можуть зазнати інших ускладнень. Серед них найбільш клінічно значимим є збільшений ризик тромбоемболій під час вагітності, який складає приблизно 15% від усіх випадків материнської смертності [33]. Систематичний огляд літератури та мета-аналіз ризику тромбозу вагітних осіб, які є носіями мутації V фактора Лейдена, показав, що гомозиготи мають відносний ризик на рівні 34,4%, порівняно з 8,3% ризику серед гетерозиготів, що незважаючи на це, не відображає особливо високого абсолютного ризику (3,4% серед гомозигот та 0,8% серед гетерозигот в контексті рідкості випадків тромбозу серед загальної популяції (1:1000)). Також слід зауважити, що збільшені шанси на мутацію V фактора Лейдена, яка відповідає за понад 40% випадків тромбозів, проявляються майже повною її відсутністю у тубільців Африки та Азії, регіонах світу, де смертність від ППК особливо висока [58]. Lindqvist et al. колеги прийшли до висновку, що збереження алелі V фактора Лейдена на такому високому рівні частоти, незважаючи на пов'язані ризики, свідчить про міцний балансуючий відбір на користь захисту від ППК [56].

Додатково до генетичних факторів варто відзначити, що люди розвинули численні методи втручань для запобігання післяпологової кровотечі та зменшення її ризику. Широкий огляд літератури Lefèber та Voorhoeve стосовно звичаїв народження включає докладний огляд різних заходів, які використовують традиційні акушерки, що, наслідують ефекти активного ведення третього періоду пологів. По-перше, у випадку затримки посліду, традиційні акушерки можуть застосовувати різні речовини або виконувати дії, спрямовані на виклик чхання, кашлю або блювання у жінки, що призводить до напруження її черевних м'язів та, можливо, ско-

рочення матки. Наприклад, одні з них можуть вводити часник або волосся в рот жінки, подавати солону воду для виклику чхання або блювання. На Ямайці жінкам можуть радити глибоко вдихати, а потім видихати силою в пляшку, що створює внутрішній тиск на матку та сприяє стимуляції її скорочень. По-друге, звітується про широке застосування тиску на живіт та масажу матки, включаючи притискання та натирання. В Західній Меланезії можуть застосовувати гарячий компрес з дерева на вульву та живіт з метою зупинки кровотечі. По-третє, дані про "контрольоване витягування пуповини", Lefèber та Voorhoeve наводять приклади з Індії, Малайзії, Гани та Індонезії, де акушерки витягують за пуповину та ручним чином відділяють плаценту та видаляють послід [59]. Ці приклади свідчать про те, що традиційні акушерки можуть реагувати на сигнали можливої післяпологової кровотечі та, можливо, застосовувати методи, що можуть реплікувати механізми активного ведення третього періоду пологів, які рекомендує ВООЗ. Культурна різниця в таких втручаннях показує, що ці традиції мають глибокі коріння в культурі, а мінімальні матеріальні затрати на такі втручання вказують на те, що їх можливо було застосовувати раніше нашими предками.

Незважаючи на глибокі філогенетичні корені людської плаценти, спільні з гемохоріальною плацентою у приматів, морфологія сучасної людської плаценти, здається, відрізняється від тієї, яка має місце в інших приматів, як свідчать наявні гістологічні та фізіологічні дослідження плаценти, порівняльні дані про вагітність та глибина часу існування ППК, запропонована дистрибуція поліморфізмів факторів коагуляції та етнографічна імплементація у практиці пологів. Оскільки наразі більше 50% випадків ППК не мають ідентифікованих факторів ризику, розуміння основної причини збільшеного ризику ППК в людини є важливим кроком до виявлення нових методів лікування і, в кінцевому рахунку, профілактики на світовому рівні.

Розділ 2

Сьогодні ППК

Дружина Шаха Джахана з Індії, імператриця Мумтаз, народила 14 дітей і померла після останніх пологів внаслідок ППК в 1630 році. Шах Джахан побудував найкрасивіший у світі мавзолей на її пам'ять – Тадж-Махал. У далекій північній країні в цей час відбувалася інша історія: у 1663 році було створено Шведський Колегіум Медицини. Шведське духовенство створило інформаційну систему, яка до 1749 року надала перший національний реєстр вітальних статистичних даних в Європі; до 1757 року королева Елеонора Швеції затвердила національну підготовку медсестер-акушерок у всіх парафіях. У 1860-х роках парламент прийняв закон, згідно з яким у всіх шведських парафіях повинен був бути лікар-акушер, і протягом наступних трьох десятиліть материнська смертність різко знизилася. Результатом став розвиток акушерської інфраструктури – комплексної системи медичної допомоги в громаді, з фаховою підтримкою лікарів і системою звітності про результати, головним досягненням якого стало зниження рівня материнської смертності (РМС) в Швеції з 900 до 230 на 100 000 новонароджених період між 1751 і 1900 [60]. Важливо зазначити, що такий РМС був досягнутий ще до існування кесарева розтину, переливання крові та антибіотиків. До сьогодні Швеція має найнижчу материнську смертність у світі, і акушерська ланка залишається сильною та розвинутою, навіть попри перехід на повну госпітальну модель надання акушерської допомоги.

У 2024 році кожній державі необхідно визначитися: чи створювати монументи на честь випробувань і бід, чи приймати міри для їх недопущення. На основі звіту з (The Millenium Development Goals) MDG Monitor, можна зазначити, що до 2015 року не всі країни з низьким рівнем ресурсів досягли мети щодо зниження материнської смертності на 75%, як передбачалося у цілях MDG №5 [61, 62].

Втім, загальносвітовий прогрес у цій сфері є помітним. З 1990 до 2013 року спостерігалось зниження рівня материнської смертності на 45%. Проте, найвищий рівень смертності залишається у Західній Сахарі та Південній Азії. Найчастішою причиною смертей є кровотечі, які становлять понад 27% випадків у країнах, що розвиваються. Отже, хоча деякі країни не досягли запланованої мети, глобальний прогрес у сфері материнського здоров'я є відчутним [62].

Згідно з даними зі звіту ВООЗ "Тенденції материнської смертності: 2000-2020", РМС в Україні знизився з 36 на 100000 пологів у 2000 році до 17 на 100000 пологів у 2020 році, що становить загальне зниження на 53.5% за цей період. Це свідчить про позитивний прогрес в охороні здоров'я жінок в Україні. Для порівняння, в Австралії, країні з високим рівнем розвитку, РМС знизився з 7 на 100000 пологів у 2000 році до 3 на 100000 пологів у 2020 році, що становить 55.9% зниження. Це показує, що в розвинутих країнах також спостерігається значне зниження РМС, хоча вони й мали більш низькі вихідні показники, порівняно з країнами, що розвиваються. В той же час, в США РМС зріс до 12 на 100000 пологів у 2000 році до 21 на 100000 пологів у 2020 році, що відображає негативну тенденцію зі зміною на 77.9% [63]. Ці дані підкреслюють, що навіть у розвинених країнах існують виклики, пов'язані з материнським здоров'ям, і важливість продовження зусиль для покращення медичного обслуговування та профілактичних заходів.

На сьогоднішній день дані про материнську смертність в Україні, які були зафіксовані до 2020 року, можуть бути неактуальними через вплив російсько-української війни. Військові дії, пошкодження медичної інфраструктури та обмеження у доступі до медичної допомоги можуть суттєво вплинути на рівень материнської смертності. Актуальна ситуація в країні ставить під сумнів можливість точного вимірювання та відстеження змін у цій сфері, що робить реальні показники невизначеними. В таких умовах, важливо прагнути до постійного вдосконалення якості надання акушерської допомоги, зокрема, акцентувати увагу на запобіганні та ефективному лікуван-

ні післяпологових ускладнень. Раціональне та доказове лікування, а також удосконалення системи охорони здоров'я є ключовими факторами для зниження ризиків та поліпшення результатів материнського здоров'я у складних умовах військового конфлікту.

Більшість випадків смертності та інвалідності, пов'язаних з пологами, можна потенційно уникнути, оскільки відповідні медичні стратегії та рішення вже відомі. Згідно з даними досліджень, 99% випадків материнської смертності реєструються в країнах, що розвиваються. Ці країни характеризуються недостатністю транспортної інфраструктури, обмеженим доступом до кваліфікованого медичного обслуговування та неефективністю екстрених акушерських послуг [64]. Центральною доктриною в охороні материнського здоров'я є забезпечення доступного, культурно-чутливого та якісного медичного обслуговування, що надається кваліфікованими фахівцями, готовими до швидкого реагування на непередбачувані ускладнення як для матері, так і для новонародженого. Проблеми, які залишаються на міжнародному рівні, пов'язані не стільки з технологічними, скільки зі стратегічними та організаційними аспектами.

ППК визначається як провідна причина материнської смертності у світовому масштабі, становлячи приблизно 35% випадків смерті матерів. У певних регіонах цей показник може досягати 55%. Профілактичні заходи перед пологами, такі як забезпечення адекватного стану здоров'я жінок для перенесення можливої ППК та лікування анемії, є ключовими для зниження ризику таких трагедій. Під час пологів рекомендується застосування активного ведення третього періоду пологів, стратегії, ефективність якої залежить від ряду чинників, включаючи доступність утеротоніків першого ряду [65].

Варто зазначити, що з 2003 року Міжнародна конфедерація акушерок (МКА) та Міжнародна федерація гінекології та акушерства (ФІГО) активно залучають своїх членів до всесвітньої кампанії, спрямованої на боротьбу з ППК. Ця ініціатива відіграє важли-

ву роль у підвищенні обізнаності щодо методів профілактики та лікування ППК, а також у розробці та впровадженні ефективних стратегій управління цим станом на глобальному рівні.

2.1 ППК: Етіологія, визначення та глобальний контекст

2.1.1 Термінологія

ППК класифікується як втрата крові понад 500 мл після вагінальних пологів і більше 1000 мл після кесарева розтину. З клінічної точки зору, будь-яка крововтрата, здатна спричинити гемодинамічну нестабільність, вважається ППК. Існує відмінність у підходах до акушерської допомоги та кровотеч, залежно від спеціалізації медичних працівників, включаючи клініцистів, акушерок, гематологів, лабораторних дослідників та анестезіологів, що часто призводить до відсутності налагодженої комунікації та розуміння. Різноманітність у визначенні загальних акушерських термінів, зокрема, кровотечі та великої кровотечі, як у підручниках, так і в клінічній практиці, створює додаткові перешкоди для ефективного спілкування між фахівцями [66]. Для акушерок крововтрата понад 500 мл є значущою, в той час як більшість анестезіологів вважають за потрібне реагувати тільки при втраті крові понад 1000–1500 мл. З іншого боку, для клініцистів загальний стан породіллі є важливішим, ніж кількість втраченої крові, тоді як для дослідників крововтрата є ключовим показником [67].

Королівський коледж акушерів і гінекологів (RCOG) у 2011 році класифікував акушерську кровотечу як незначну (<1000 мл) або значну (≥ 1000 мл), додавши, що менший обсяг кровотечі з клінічними ознаками шоку також вимагає класифікації. Рекомендується "готовність до реанімації" при крововтраті 500–1000 мл, але "повний протокол заходів" необхідний при досягненні 1000 мл або наявності клінічних ознак шоку [68, 69]. У свою чергу, Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) з 2014 року визначає ППК як крововтрату, що "дорівнює або перевищує 1000 мл, або

кровотрату з ознаками або симптомами гіповолемії" [68]. Інші рекомендації розділяють РРН на незначну (500–1000 мл) та велику, з подальшим поділом на помірну (1000–2000 мл) та важку (>2000 мл), або на помірну кровотрату (≤ 1000 мл), серйозну (>1000 мл) та небезпечну для життя, останню визначають як швидко зростаючу кровотрату, клінічно оцінену як >1500 мл, або будь-яку кровотрату, що супроводжується клінічними та/або лабораторними ознаками шоку/гіпоперфузії [70, 71].

ППК являє собою комплексний термін, що охоплює різноманіття клінічних сценаріїв, що ускладнює його однозначне визначення. Проте, чітке розуміння цього поняття є необхідним для ефективної комунікації між різними членами клінічної команди.

Незважаючи на те, що найсильніша кровотеча виникає після народження та ускладнює близько 5% всіх пологів, передпологова кровотеча також може бути серйозною, зустрічаючись у 2–5% всіх вагітностей [72, 73]. Традиційно ППК використовується для позначення значної кровотечі під час пологів, включаючи передпологову (наприклад, відшарування плаценти), під час пологів (наприклад, травма пологових шляхів чи розрив матки), та післяпологову (атонія/гіпотонія матки) [74]. Усі ці періоди кровотечі відповідають традиційному визначенню великої акушерської кровотечі, тому більш точним терміном буде "кровотеча навколо пологів", який уже використовується в деяких настановах та відноситься до будь-якої кровотечі до, під час і після народження [70, 75].

2.1.2 Класифікація

Первинна ППК

Відбувається протягом перших 24 годин після пологів, приблизно 70% випадків первинної ППК асоційовано з атонією матки, яка визначається як недостатня скорочувальна здатність матки після народження дитини.

Вторинна ППК

Розвивається від 24 годин до 6 тижнів після пологів, зазвичай

виникає через затримку в матці залишків продуктів зачаття, інфекцію або поєднання обох цих факторів [76].

2.1.3 Етіологія ППК

ППК продовжує бути важливим викликом, вимагаючи глибокого розуміння її потенційних причин для ефективного лікування. Незважаючи на наявність визначених факторів ризику, більшість випадків ППК відбуваються несподівано, що акцентує на важливості готовності та настороженості в акушерській практиці [77, 78].

Чотири основні причини ППК, відомі як "4 T" – це тонус (атонія/гіпотонія матки), травма (розриви), тканина (затримка плаценти) та тромбін (коагулопатія) [79]. Атонія матки характеризується нездатністю гладкої маткової мускулатури активно скорочуватися, власне, атонічна/гіпотонічна ППК є найбільш значимою в структурі кровотеч, становлячи близько 70-80% випадків [80-82]. До факторів, що сприяють атонічній/гіпотонічній ППК, відносяться тривалі пологи, (понад 12 годин, часто пов'язані з використанням окситоцину); перерозтягнення матки (при багатоплідних вагітностях, полігідрамніоні та макросомії плода); оперативне втручання (кесарів розтин, використання щипців/ вакуум-екстракції чи ручне видалення плаценти); багатоплідність, зокрема багатоплідність більше ніж двома плодами збільшує ризик ППК у чотири рази. Інфекції, зокрема хоріонамніоніт, та попередній анамнез ППК, незалежно від їх причини, також є клінічно та статистично значущими факторами ризику [78, 82-84].

Окремі фактори ризику, такі як травма статевих шляхів або аномальна плацентажія, можуть незалежно спричиняти ППК, але часто вони підсилюють ризик атонії матки [85]. Останні дослідження також вказують на додаткові змінні, які можуть бути потенційно пов'язані з атонічною/гіпотонічною ППК, включаючи індукцію пологів, перші пологи, гіпертензивні розлади під час вагітності та належність до азійських або латиноамериканських етнічних груп [85].

Традиційно визнані фактори ризику атонічної ППК, такі як вік матері, попередній кесарів розтин в анамнезі чи прийом антидепресантів, залишаються об'єктами дискусії через їх неоднозначний чи недостатньо доведений вплив (наприклад, 0 група крові, прийом блокаторів кальцієвих каналів, аспірину чи інших нестероїдних протизапальних препаратів) [85]. Проте, значна частина випадків ППК виникає при відсутності визначених факторів ризику, що підкреслює потребу подальшого дослідження та розробки ефективних стратегій профілактики.

Вважається, що зростання рівня ППК в країнах з високим рівнем доходу в останні роки, в основному, пов'язано зі збільшенням частки атонічної кровотечі в загальній структурі цього ускладнення [86-89]. Проте, причини цього зростання залишаються недостатньо з'ясованими. Популяційні зміни у факторах ризику, таких як вік матері, ожиріння, багатоплідна вагітність, індукція пологів, кесарів розтин або серйозні супутні захворювання, не можуть повністю пояснити зростання атонічної ППК [87, 90]. Тому деякі дослідники вказують на можливість проблеми в неправильній класифікації та діагностиці атонічної ППК, а також в наданні несвоєчасного лікування.

Існує значна розбіжність між діагнозом атонічної ППК та об'ємом крововтрати, зазначеним у медичній документації [91]. Ця розбіжність може свідчити про складність оцінки об'єму крововтрати під час пологів та наголошує на суб'єктивному характері діагностики ППК. Хоча інформація про ППК регулярно фіксується у медичних записах, на достовірність інформації можуть суттєво впливати зміни в рівні підготовки медичного персоналу або підвищений страх перед можливою надмірною кровотечею.

Однак такі діагностичні фактори не можуть повністю пояснити зростання частоти кровотеч, які вимагають переливання крові або хірургічних процедур для зупинки кровотечі, і ця проблема також спостерігається в розвинених країнах [86-90]. Відхилення від рекомендацій, зокрема на індивідуальному рівні, затримка у

виявленні кровотечі, надмірна затримка лікування або пізніє транспортування породіль до спеціалізованих центрів - усе це призводить до високих рівнів материнської смертності та захворюваності внаслідок ППК [91-93].

Іншою проблемою є невідповідність рекомендаціям стосовно активного ведення третього періоду пологів, навіть у випадках активної кровотечі або у групі з підвищеним ризиком [92-94]. Незважаючи на рекомендації ВООЗ щодо застосування утеротоніків у третьому періоді пологів для профілактики ППК у всіх пологах, а також рутинного призначення окситоцину [67, 95]. Кілька досліджень показали, що оперативне введення окситоцину, як першої лінії лікування ППК, відкладається до 50% випадків ППК, де об'єм крововтрати перевищує 500 мл [94]. З іншого боку, збільшення частоти ППК і важких ППК може бути наслідком покращеної ідентифікації та класифікації кровотеч завдяки посиленню культури безпеки, яка характеризує акушерство у останні роки [91].

У випадках, коли причиною ППК є не атонія/гіпотонія матки, іншим потенційним чинником інтенсивної кровотечі може бути травма пологових шляхів. Травма, яка включає у себе пошкодження судин і м'яких тканин, становить 15-20% випадків ППК і, в основному, пов'язана з розривами промежини, шийки матки, епізіотомією або розривом матки [82, 96]. Найвища частота пошкоджень тканин спостерігається, переважно, під час проактивного ведення першого та другого періодів пологів. Травма статевих шляхів також може виникнути під час кесарева розтину або інструментальних вагінальних пологів, особливо, якщо їх проводить недосвідчений акушер чи акушерка [97].

Інвазивна плацентажія, а саме аномально прикріплена плацента та ущемлена плацента, можуть бути об'єднані під терміном "затримка плаценти". Дане ускладнення може викликати недостатнє скорочення матки та є поширеною причиною ППК, виникаючи у 0,5-3% випадків вагінальних пологів [82, 97]. Частка значно зростає разом зі збільшенням об'єму крововтрати – від 12% жі-

нок із крововтратою понад 500 мл до 53% жінок із крововтратою понад 2000 мл [98].

Аномальна плацентажія (accreta, increta, percreta, previa, succenturiate lobe та інші варіанти) може підвищити ризик ППК в 3,5 рази [99]. Фактори ризику затримки плаценти включають тривале застосування окситоцину, високий паритет, передчасні пологи, анамнез попередніх випадків затримки плаценти, попередні операції на матці, вроджені аномалії матки та застосування методів штучного запліднення [100]. Ці фактори можуть викликати атонію/гіпотонію матки або безпосередньо призвести до кровотечі.

Проблеми, пов'язані з порушенням згортання крові, можна поділити на спадкові, такі як хвороба Віллебранда, гемофілія та ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, і набуті, такі як використання антикоагулянтної терапії та виникнення дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) [82]. ДВЗ-синдром найчастіше виникає через неконтрольовану активацію системи згортання крові після відшарування плаценти, важкої прееклампсії, внутрішньоутробної загибелі плода, сепсису або емболії навколоплідними водами [74, 82]. Досліджено, що рівні фібриногену мають прогностичну цінність при ППК, прогнозуючи розвиток і тяжкість кровотечі та необхідність в переливанні кровозамінників або компонентів крові [101]. Ще одним фактором, який впливає на тяжкість ППК, є рівень іонізованого кальцію (Ca^{2+}), важливого кофактора коагуляції. Встановлено, що рівень кальцію в плазмі на момент діагностики кровотечі пов'язаний з ризиком значної крововтрати, і тому моніторинг рівня Ca^{2+} може полегшити ідентифікацію та лікування пацієнтів із високим ризиком [102].

Крім того, коагулопатія може розвиватися через запізнє виявлення крововтрати, що триває. Порушення гемостазу було виявлено після втрати понад 2000 мл крові під час пологів, але може розпочатись і значно раніше [103].

2.1.4 Глобальний контекст ППК

У країнах із низьким і середнім рівнем доходу в останні роки було відзначено значне зниження випадків акушерської кровотечі та пов'язаної з нею смертності, що можна пов'язати з поліпшенням медичних послуг та загального рівня охорони здоров'я. Натомість, у регіонах із високим рівнем доходу, незважаючи на значний прогрес у сфері охорони здоров'я, спостерігається погіршення ситуації, зі зростанням частоти випадків ППК у багатьох країнах [88, 89]. Наприклад, у США в період з 1993 по 2014 роки частота важких випадків ППК (визначених як крововтрата >1000 мл, що потребує переливання крові) зростає приблизно з 8 до 40 на 10 000 пологів [104]. Підвищення ризиків, пов'язаних зі старшим віком матері, ожирінням, більш частими та серйозними супутніми захворюваннями, зокрема серцево-судинними, або збільшенням частоти кесаревих розтинів, не може повністю пояснити це зростання [87, 90].

Зростаюча захворюваність на ППК свідчить про недостатнє виконання клінічних рекомендацій [105-107], що може призводити до затримки лікування або надання неоптимального догляду, як повідомляється у 30-90% випадків ППК [108-111]. Крім того, звіти з конфіденційних розслідувань показали, що до 67% смертей у Сполучених Штатах і до 85% смертей у Франції можна було б уникнути за умови своєчасного та адекватного лікування [112-114]. Вважається, що затримка в діагностиці та лікуванні ППК безпосередньо впливає на тяжкість кровотечі та розвиток ускладнень, таких як коагулопатія, що призводить до збільшення захворюваності та смертності. Такі затримки зазвичай спричинені неправильним оцінюванням обсягу крововтрати, її фізіологічних наслідків, нездатністю розпізнати приховану кровотечу та нездатністю своєчасно залучити більш досвідчених колег до процесу лікування.

2.2 Проблеми вимірювання об'єму та ідентифікації ППК

Раннє, своєчасне та точне розпізнавання значної крововтрати є критичним фактором для ефективного лікування та менеджменту ППК [75, 115]. Хоча стандартне клінічне визначення ППК є обмежене через відсутність точних методів вимірювання крововтрати, воно залишається необхідним інструментом для ранньої ідентифікації ППК, а також для виявлення дихотомії між помірною та масивною кровотечею. Також важливо розуміти, коли розпочати лікування та коли застосувати більш інтенсивні заходи лікування ППК [116, 117]. Однак досягнення глобального консенсусу та узгодження універсального визначення ППК, заснованого на обсязі крововтрати або інших параметрах, є складним завданням. Було запропоновано різні дефініції ППК, проте єдине універсально прийняте визначення досі відсутнє – терміни ППК відрізняються в різних країнах, медичних спеціальностях, рекомендаціях наукових товариств та варіюються від клініциста до клініциста.

Точно виміряна крововтрата 500 мл при народженні, зазвичай, є нормальною, легко переносимою та не асоціюється з негайними або відтермінованими ускладненнями [118]. Дійсно, нормальна крововтрата значно варіює в різних популяціях, і має залежність від факторів, таких як навколишнє середовище, етнічна приналежність, особливості вагітності (наприклад, багатоплідна вагітність) та фактори охорони здоров'я, включаючи акушерські втручання та профілактичні заходи [69]. Більшість здорових жінок у розвинених країнах можуть перенести крововтрату понад 500 мл без гемодинамічних ускладнень, тоді як у жінок з важкою анемією навіть невелика крововтрата може мати фатальні наслідки.

2.2.1 Ідентифікація за об'ємом крововтрати

Найбільш вживане визначення ППК базується на кількості крововтрати після пологів і було встановлено технічною робочою групою ВООЗ у 1989 році як крововтрата ≥ 500 мл зі статевих

шляхів після вагінальних пологів [119]. Це визначення базувалося на загальноприйнятому порозі, який був виведений з урахуванням того, що вважалося нормальною післяпологовою крововтратою, та заснований на попередніх дослідженнях, які вказували на те, що середня крововтрата при вагінальних пологах становить 300-550 мл, а при кесаревому розтині – 500-1100 мл [120]. Незважаючи на відсутність достатніх підтверджуючих доказів для використання такого обсягу крововтрати як порогового значення, оскільки це не завжди клінічно значуще, 500 мл було обрано як об'єм крововтрати для діагностики ППК. Це обмеження було вибрано незважаючи на те, що у звіті робочої групи ВООЗ зазначено, що 500 мл є «довільним значенням» і «не завжди має велике клінічне значення» [121]. Останнє визначення ВООЗ для ППК (2012 рік) залишається при початковій крововтраті 500 мл або більше протягом 24 годин після пологів, включаючи важку ППК, визначену як крововтрата 1000 мл або більше [63]. Для кесаревих розтинів обмеження для ППК, зазвичай, збільшується до 1000 мл [67], хоча чітких доказів цієї диференціації немає [122, 123].

Опубліковані дослідження результатів ППК показують, що хоча крововтрата ≥ 500 мл була найпоширенішим первинним критерієм включення у рандомізовані контрольовані дослідження, це визначення використовувалося лише у 29% досліджень [32, 121]. В інших рандомізованих дослідженнях лікування ППК використовувався діапазон об'ємів крововтрати: 700 мл [124, 125], 800 мл [126], 1000 мл [127], або 1500 мл [128]. У систематичних оглядах найпоширенішим визначенням ППК була крововтрата ≥ 1000 мл, але це зазначалося лише у 13% досліджень [121]. Перевага крововтрати до 500 мл у багатьох дослідженнях та до 1000 мл у систематичних оглядах, відображає бажання авторів дослідження максимізувати статистичну потужність, порівняно з перевагою рецензентів першочергово оцінювати клінічно значущі результати.

Початковий стан здоров'я жінки є ключовим фактором, що визначає її здатність переносити крововтрату. У більшості здорових

жінок без анемії ознаки гемодинамічної нестабільності не з'являться, доки крововтрата не досягне ≥ 1000 мл [32, 129, 130]. У здоровій популяції така кількість крововтрати часто вважається фізіологічною і може не потребувати втручань. У порівнянні з цим фактом, у жінок зі скомпрометованими органами і системами, через супутні захворювання може виникнути потреба у ранньому втручанні при меншому об'ємі крововтрати для уникнення погіршення перфузії кінцевих органів [123]. Важливо розуміти, що кількість втраченої крові не завжди повною мірою відображає тяжкість кровотечі, тому використання різних "обсягів" для визначення РРН ускладнює оцінку та порівняння втручань у клінічних дослідженнях.

Точність в оцінці крововтрати залишається ключовим аспектом у наданні допомоги жінкам під час пологів. У клінічній практиці застосовуються різноманітні методики вимірювання крововтрати, включаючи візуальну оцінку, гравіметричні методи та аналіз гемоглобіну, але жоден з них не є універсально прийнятним для точного визначення крововтрати [123]. Однак, немає переконливих доказів, що використання одного методу над іншим покращує клінічні результати [131, 132]. Ініціативи з використанням каліброваних покривал для збору крові та її прямого вимірювання не принесли значних поліпшень, оскільки їх практичне застосування обмежене і не пов'язане зі зниженням важких випадків ППК [132, 133]. Крім того, не було доведено, що точна оцінка крововтрати сама по собі покращує лікування ППК. Велике рандомізоване дослідження, проведене в 78 лікарнях по всій Європі, яке порівнювало візуальну оцінку крововтрати з об'єктивною оцінкою за допомогою каліброваних пов'язок, продемонструвало, що частота важкої ППК та застосування додаткових втручань суттєво не відрізнялися між цими методами оцінки [133].

2.2.2 Ідентифікація за клінічними проявами

Якісні дослідження серед досвідчених клініцистів вказують, що ініціація лікування часто базується на індивідуальній суб'єк-

тивній оцінці швидкості крововтрати та клінічної реакції на кровотечу, а не на заздалегідь визначеному об'ємі крововтрати [131]. Такий підхід підкреслює альтернативу неточній оцінці крововтрати, а саме виявлення ППК за більш клінічно значущими показниками, включаючи життєві ознаки та/або лабораторні зміни. Клінічні симптоми, які можуть свідчити про початок або невиявлену ППК, включають тахікардію, гіпотензію, блідість, запаморочення, слабкість, олігурію, надмірну потребу в об'ємі рідин, неадекватний страх або неспокій [134]. Використання клінічних ознак як тригерів для підвищеної уваги може допомогти у виявленні прихованої внутрішньої кровотечі. Кілька рекомендацій включають клінічні ознаки шоку в означення важкої ППК [69, 70, 135]. Однак, не існує адекватної кореляції між різними ступенями гіповолемії та клінічними симптомами в акушерських популяціях, що ускладнює встановлення конкретних граничних точок для втручань [136].

Вагітні жінки можуть втратити більше 1000 мл крові без клінічних ознак гіповолемії, при цьому тахікардія часто є єдиною ознакою гіповолемії, навіть при крововтраті до 25-35% від загального об'єму крові [136]. Тахікардія може бути невірно інтерпретована як інший діагноз, такий як стрес, біль, лихоманка, сепсис, тромбоемболія легеневої артерії. Звичайне фізіологічне збільшення частоти серцевих скорочень у стані спокою під час вагітності на 10-20 ударів/хв робить синусову тахікардію нерідкісною в перинатальному періоді [137], що може маскувати ступінь кровотечі.

Для раннього виявлення ППК, було запропоновано використання таких інструментів, як постійний неінвазивний моніторинг гемоглобіну (SpHb) і, зокрема, шоківий індекс [136, 138]. Попри те, що тенденція змін SpHb є пізньою ознакою кровотечі, індекс шоку виявився більш раннім, чутливим та специфічним показником для виявлення ППК [139]. Шоківий індекс > 1 вважається корисним для прогнозування потреби в лікуванні ППК [140], хоча сам по собі індекс має низьку специфічність для ППК, і наразі недостатньо доказів для рекомендації його використання як складової офіційної ідентифікації ППК [141].

Зниження гематокриту більше ніж на 10% або концентрації гемоглобіну більше ніж на 20 г/л у зразках крові, зібраних до та після пологів, розглядається як альтернативний підхід для оцінки клінічної значущості ППК [142]. Цей метод має певні переваги і, в теорії, зниження рівня гемоглобіну може служити об'єктивним показником для діагностики. Однак, цей показник надзвичайно залежить від різноманітних факторів, таких як дефіцит внутрішньосудинної рідини (через прееклампсію або зневоднення), інфузію або переливання рідин, а також фізіологічний післяпологовий підйом гемоглобіну. Використання цього методу вимагає наявності лабораторного обладнання та дозволяє провести лише ретроспективну діагностику, оскільки максимальне зниження гемоглобіну, зазвичай, спостерігається протягом перших 6-12 годин після пологів, досягаючи плато через 24-48 годин [143]. Додатковою проблемою є відсутність миттєвого доступу до лабораторних тестів або аналізу газів крові в деяких пологових відділеннях, що може спричинити затримки у ідентифікації ППК [136].

2.2.3 Ідентифікація на основі потреби у втручанні

Втручання при ППК, такі як потреба у додаткових утеротоніках або переливанні крові, розглядаються як практичний спосіб діагностики. Проте, клініцисти часто ініціюють лікування на ранній стадії кровотечі, реагуючи на її швидкість, а не на заздалегідь визначений об'єм крововтрати [131]. Ідентифікація ППК, яка ґрунтується на введенні медикаментів або крові, сильно залежить від індивідуальної оцінки та підходу кожного клініциста. Дослідження показали, що якість лікування впливає на смертність, проте, висока доступність основних втручань не завжди знижує материнську смертність [144]. Незначна кореляція була виявлена між використанням додаткових утеротоніків та кінцевою крововтратою, зокрема більшість жінок, які отримували додаткові утеротоніки, мали кінцеву крововтрату менше 500 мл [121, 131]. Такий підхід може бути корисним для аудиту чи наукових досліджень,

але не для виявлення розвитку ППК. Ретроспективне виявлення випадків також може бути проблематичним, оскільки незрозуміло, чи призначалися медикаментозні засоби для профілактики або лікування [131].

Хоча окситоцин є утеротоніком з найбільш поширеним застосуванням, він є термочутливою молекулою, що вимагає зберігання при низьких температурах (від +2 °С до +8 °С) та чутливістю до теплової деградації [145]. Короткі коливання температури, як правило, не завдають шкоди якості продукту [146, 147], однак дослідження показали, що від 46 до 74% флаконів з окситоцином, вироблених у країнах з обмеженими ресурсами, не пройшли перевірку якості, найчастіше через недостатню кількість активного інгредієнта [148]. Підозри щодо серії окситоцину низької якості, які призвели до раптового зростання випадків ППК, також були висловлені у Франції [149].

Міжнародна експертна група запропонувала включити відповідь на лікування як показник тяжкості ППК, пропонуючи визначати важку ППК як постійну кровотечу понад 1000 мл протягом 24 годин після пологів, яка продовжується, незважаючи на застосування початкових заходів для зупинки кровотечі [117]. Включення «рефрактерності» до початкових заходів може мати перевагу раннього виявлення жінок із високим ризиком ускладнень [96, 138]. Проте, наразі залишається незрозумілим, чи таке коригування визначення величини крововтрати призведе до покращення материнських результатів.

2.3 Висновки

У світлі сучасних знань та досліджень, існує визначення ППК, яке було вперше встановлене ВООЗ у 1989 році вимагає обережного та глибокого переосмислення. Згідно з цим визначенням, ППК характеризується як крововтрата, що перевищує 500 мл після вагінальних пологів та 1000 мл після кесарева розтину. Проте,

з огляду на різноманітність клінічних сценаріїв, ці цифри більше не вважаються абсолютно визначальними, а скоріше довільними орієнтирами, які не завжди мають значну клінічну вагу [73].

Методи оцінки крововтрати, які застосовуються у клінічній практиці, варіюють від візуальних оцінок до більш точних гравіметричних методів і аналізу гемоглобіну. Кожен з цих методів має свої обмеження та особливості, що підкреслює потребу у аналітичності та адаптивності у підходах до вимірювання крововтрати. На сьогоднішній день відсутність єдиного стандарту означає, що ніякий метод не може бути універсально прийнятим для точного визначення крововтрати. [120]

Клінічні прояви, такі як тахікардія, гіпотензія та блідість, заслуговують на особливу увагу. Ці симптоми часто спонукають лікарів до ініціювання лікування, заснованого не стільки на кількісних показниках, скільки на суб'єктивній оцінці швидкості та характеру кровотечі. Такий підхід наголошує на значущості клінічного судження та досвіду у виявленні та лікуванні кровотечі.

Проблематика якості медикаментів, зокрема окситоцину, який широко використовується у лікуванні, є ще одним важливим аспектом. Дослідження виявили, що значна частина постачання окситоцину, особливо в країнах з обмеженими ресурсами, не відповідає встановленим стандартам якості, що може впливати на ефективність лікування. Це підкреслює потребу в посиленні контролю якості медикаментів та забезпеченні їх надійності та ефективності.

У сукупності, ці дані вказують на складність та багатогранність проблеми ППК. Вони підкреслюють необхідність подальших досліджень та розвитку інноваційних підходів у діагностиці та лікуванні цього стану, які враховують як кількісні показники, так і клінічні прояви.

Розділ 3

Адаптація вагітної до крововтрати

Вагітність пов'язана з п'ятьма значними гемодинамічними змінами. Першою такою зміною може розглядатись розширення об'єму плазми. Вже на четвертому тижні вагітності обсяг плазми починає збільшуватись. Він виходить на пік та стає на плато на 40-50% вище вихідного рівня до 30 тижня вагітності. Збільшення маси еритроцитів супроводжує це розширення. При наявності відповідного субстрату можна очікувати збільшення маси еритроцитів на 20-30% до закінчення вагітності. Оскільки збільшення маси еритроцитів менше, ніж збільшення об'єму плазми, фізіологічна анемія виникає на початку третього триместру. Серцевий викид матері підвищується до кінця другого триместру через збільшення ударного об'єму та збільшення частоти серцевих скорочень. Середнє збільшення серцевого викиду на 30-50% вище рівня невагітних. Зі збільшенням серцевого викиду та збільшенням об'єму плазми системний судинний опір знижується. Це зниження пов'язане з системною вазодилатацією через гормональний вплив і зміни постави матері, пов'язані з вагітною маткою. Нарешті, фібриноген та інші прокоагулянтні фактори крові (II, V, VII, VIII, X і XII) підвищуються під час вагітності. Ці п'ять гемодинамічних змін захищають матір і дозволяють їй адаптуватися до акушерської кровотечі.

Коли виникає акушерська кровотеча, відбувається певна послідовність фізіологічних адаптацій, так коли жінка втрачає 10% об'єму циркулюючої крові, відбувається звуження судин як в артеріальному, так і в венозному судинних руслах. Ця вазоконстрикція підтримує артеріальний тиск і зберігає приплив крові до основних органів. Коли крововтрата перевищує 20% загального об'єму крові, підвищений системний судинний опір більше не може компенсувати втрачений внутрішньосудинний об'єм. Артеріальний тиск буде знижуватися з відповідним збільшенням частоти серцевих

скорочень. Коли це відбувається, серцевий викид падає паралельно через втрату попереднього навантаження. Таке зниження серцевого викиду може призвести до погіршення перфузії кінцевих органів і шоку у матері, якщо внутрішньосудинний об'єм не замінено належним чином.

3.1 Класифікація кровотеч

Кровотеча 1 ступеня відповідає приблизно 1000 мл крововтрати. Ця втрата крові дорівнює дефіциту об'єму від 10% до 15%. У жінок з таким дефіцитом об'єму спостерігаються легкі фізіологічні зміни, такі як запаморочення та серцебиття, як наслідок гемодинамічних адаптацій, які супроводжують нормальну вагітність.

Кровотеча 2 ступеня характеризується втратою 1500 мл крові або дефіцитом об'єму від 20% до 25%. Ранні фізичні зміни, які відбуваються під час кровотечі 2 ступеню, включають тахікардію та тахіпное. Зниження пульсового тиску є ще однією ознакою кровотечі 2 ступеню. Пульсовий тиск являє собою різницю між систолічним і діастолічним тиском крові. Систолічний артеріальний тиск є хорошим відображенням ударного об'єму та стимуляції β 1 адренорецепторів. Діастолічний артеріальний тиск відображає системну вазоконстрикцію; тому пульсовий тиск представляє взаємозв'язок між цими об'єктами. При дефіциті об'єму циркулюючої крові активізується симпатoadреналова система, що призводить до обходу кровотоку від органів, що не є життєво важливими (шкіри, м'язів і нирок) і перерозподілу кровообігу до життєво важливих органів тіла (мозку і серця). Результатом цієї активації є посилення вазоконстрикції, підвищення діастолічного артеріального тиску, підтримання систолічного артеріального тиску та звуження пульсового тиску. Остаточною фізіологічною реакцією на кровотечу 2 ступеню є ортостатична гіпотензія. Хоча порівняння артеріального тиску можна проводити в положенні лежачи, сидячи та стоячи, щоб задокументувати цю реакцію, практичний підхід полягає в

тому, щоб оцінити час, необхідний для заповнення блідого вогнища гіпотенара на руці пацієнтки. Зазвичай, жінка з нормальним об'ємом крові може відновити свій гіпотенар протягом 1-2 секунд після застосування тиску. Пацієнт з кровотечею 2 ступеня та ортостатичною гіпотензією матиме значну затримку реперфузії.

Кровотеча 3 ступеня визначається як втрата крові 2000 мл і відповідає дефіциту об'єму циркулюючої крові від 30% до 35%. У межах цього ступеня кровотеч, фізіологічні реакції, відзначені при кровотечі 2 ступеня, є більш вираженими. Пацієнтки демонструють значну тахікардію (120-160 ударів/хв), тахіпное (30-50 вдихів/хв), наявну гіпотензію, неспокій, блідість і холодні кінцівки.

Кровотеча 4 ступеня характеризується втратою крові понад 2500 мл. Ця кількість крововтрати перевищує 40% загального об'єму крові пацієнтки. Клінічні прояви цього дефіциту об'єму включають відсутність дистального пульсу, шок, відчуття нестачі повітря та олігурію або анурію.

Узагальнені та стислі дані подані в табл.1.

Таблиця 1

Класифікація кровотеч за класами [134]

Клас	Об'єм крововтрати (мл)	% ОЦК	Фізіологічна реакція
1	1000	10-15	Запаморочення, відчуття серцебиття, мінімальні зміни гемодинаміки
2	1500	20-25	Тахікардія, тахіпное, пітливість, слабкість,
3	2000	30-35	Виражена тахікардія та тахіпное, неспокій, блідість, холодні кінцівки, артеріальна гіпотензія
4	≥2500	40	Шок, відчуття нестачі повітря, олігурія або анурія

Розділ 4

Допологові кровотечі

4.1 Відшарування плаценти

Відшарування плаценти, або *abruptio placentae*, відноситься до передчасного відділення нормально імплантованої плаценти від матки до народження плода. Діагноз, зазвичай, застосовується для вагітних з терміном більше 20 тижнів. Відшарування характеризується дефектом материнських судин у базальній децидуальній оболонці, які розриваються і викликають відрив та відділення. У рідких випадках відрив може бути викликаний порушенням фетально-плацентарних судин. Ці пошкоджені судини викликають кровотечу, яка призводить до децидуальної гематоми, що може сприяти відділенню плаценти, руйнуванню плацентарної тканини та втрати цілісності спільної поверхні матері та плода для обміну поживними речовинами, киснем та вуглекислим газом.

Хоча деякі відшарування плаценти виникають гостро після раптової механічної події (наприклад, тупа травма, раптова декомпресія матки або автомобільна аварія), більшість випадків є результатом хронічних процесів.[150, 151]

Аномальний розвиток спіральних артерій може призвести до децидуального некрозу, запалення, інфаркту плаценти та кровотечі через судинні порушення [150-153].

Тромбін, який виділяється у відповідь на децидуальну кровотечу або гіпоксію, вочевидь, відіграє активну роль у патогенезі відшарування плаценти. Тромбін діє як прямий утеротонік, посилює дію матриксних металопротеїназ, активує гени апоптозу, збільшує експресію запальних цитокінів, запускає каскад згортання та ініціює функціональну інгібіцію прогестерону[154-158]. Ці тромбін-опосередковані події поширюють циклічний шлях судинних порушень, крововиливів, запалення, скорочень і розривів мембран.

4.1.1 Патогенез

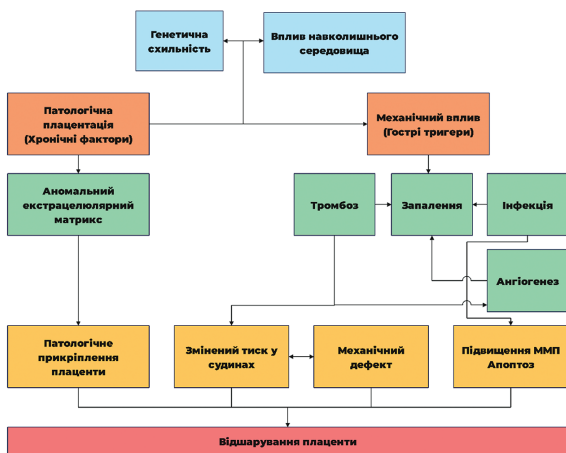
Патофізіологія відшарування плаценти передбачає поєднання довготривалих хронічних факторів і гострих тригерів із динамічною взаємодією між цими двома процесами (мал.1) [150, 151]. До хронічних станів, що сприяють відшаруванню, належать тромбоз, запалення, інфекція та аномалії децидуальної та матково-плацентарної судинної системи. Ці хронічні зміни призводять до зниження кровоплину до плаценти, неадекватного ремоделювання спіральних артерій, інфаркту плаценти та неглибокої інвазії трофобласта [26]. Відносна гіпоксія, що виникає в результаті, стимулює експресію фактора росту ендотелію судин, потенційно змінюючи запальну відповідь на децидуальну кровотечу [159]. Ці зміни, що тривають, збільшують ризик відшарування та інших плацентарно-опосередкованих ускладнень, таких як затримка росту розвитку плода (ЗРП) і прееклампсія, які часто проявляються за тижні або місяці до появи клінічних симптомів [150].

Гострі фактори, що сприяють відшаруванню, часто включають механічні та зсувні сили, що здійснюють вплив на живіт вагітної. Таке відшарування може бути спровоковано таким інцидентом, як травма живота [160], або швидкою декомпресією матки після амніотомії чи вагінального народження першого плода з двійні. Розрив децидуальних судин матері на межі децидуально-плацентарної тканини призводить до крововиливу [26]. Ця кровотеча викликає відшарування плаценти від матки, часто супроводжується спазмом дрібних судин.

Децидуальна кровотеча також може спричинити розшарування та розриви в децидуальній площині, що призводить до ретроплацентарної, субхоріальної та субамніотичної кровотеч [161]. Кров також може накопичуватися внутрішньоплацентарно через розрив васкулопатичних децидуальних артеріол на тлі гіперперфузії судин матері [162]. Неадекватне скорочення міометрія, якому перешкоджає розтягнення матки плодом, не стискає кровоточиві судини та синуси в плацентарному ложі, що в свою чергу продов-

жує кровотечу та зберігає внутрішньосудинні канали відкритими для тромбопластичних матеріалів.

На клінічні результати відшарування значною мірою впливає тромбін, який є ключовою ланкою у запаленні, і відповідь судин на пошкодження ендотелію. Децидуальна кровотеча викликає надмірне вивільнення тромбіну, що виробляється тканинним фактором на децидуальних клітинах для сприяння гемостазу [157, 163]. Підвищений рівень васкулярного ендотеліального фактора росту стимулює децидуальні ендотеліальні клітини виробляти більше тканинного фактора та тромбіну [159]. Це призводить до руйнування позаклітинного матриксу та подальшого пошкодження ендотелію через посилення експресії матриксної металопротеїнази [157] і вивільнення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін 8 [164]. Ці фактори в поєднанні з утеротонічними властивостями тромбіну [158] можуть спричинити розрив оболонки та скорочення матки. Надмірна концентрація внутрішньосудинного тромбіну може призвести до коагулопатії або дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), підвищуючи і без того значний ризик материнської захворюваності та смертності [165].



Мал. 1. Патогенез відшарування плаценти

4.1.2 Епідеміологія

Загальна частота відшарування плаценти становить 1 на 100 пологів. Захворюваність змінюється в різних країнах, причому в Сполучених Штатах її показники вищі в порівнянні з іншими країнами [166].

Приблизно одну третину всіх передпологових кровотеч можна пояснити відшаруванням плаценти. Більшість випадків відбувається в третьому триместрі до 37 тижня вагітності [167].

4.1.3 Клінічні прояви

Клінічні прояви відшарування плаценти визначаються кількома факторами, включаючи часовий характер відшарування (гострий або хронічний), клінічну картину (явне або приховане) і тяжкість. Гостре явне відшарування, як правило, проявляється вагінальною кровотечею, болем у животі та/або спині та скороченнями матки. У міру погіршення відшарування плаценти можуть виникати тахісистолія, гіпоксична частота серцевих скорочень плода (ЧСС), гіпотензія матері, коагулопатія та загибель плода. Обсяг вагінальних кровотеч майже не корелює зі ступенем відшарування плаценти. Від 10 до 20% пацієток з відшаруванням плаценти мають стерту клінічну картину [168].

Біль у животі часто є найбільш інформативним провісником поганого стану матері та плода [169]. Хронічне відшарування часто буває схожим у своїх проявах з асоційованою ішемічною хворобою плаценти [170]. Зазвичай, ці випадки супроводжуються невеликою періодичною вагінальною кровотечею та ознаками хронічного плацентарного запалення та дисфункції, такими як маловоддя, обмеження росту плода, передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок та прееклампсія.

4.1.4 Фактори ризику

Було виявлено ряд факторів ризику відшарування плаценти

Відшарування в анамнезі

Жінки, у яких раніше були відшарування, піддаються значному ризику повторного відшарування [171]. Після одного відшарування ризик рецидиву становить 5-10%, тоді як після двох відшарувань, ризик збільшується до 20-25%. [172]

Збільшення паритету та віку матері

Деякі дослідження відзначають більш високу частоту відшарування плаценти зі збільшенням паритету та віку матері. Серед впершенароджуючих жінок частота відшарування плаценти становить менше 1%; однак частота відшарування при багатоплідній вагітності становить 2-3% [173].

Шкідливі звички

Паління цигарок постійно асоціювалося зі збільшенням частоти відшарування плаценти та загибелі плода. Існує залежність доза-реакція з кількістю випалених цигарок. На кожну викурєну пачку цигарок ризик загибелі плода від відшарування плаценти підвищується на 40%. Окрім того, паління та гіпертонічна хвороба мають сукупний вплив на ймовірність відшарування плаценти [174]. Запропонована етіологія пояснює вищеописану реакцію гіпоперфузією плаценти, що в свою чергу призводить до децидуальної ішемії та некрозу.

Зловживання кокаїном та метамфетаміном у третьому триместрі також асоціюється з відшаруванням плаценти. Патогенез, пов'язано зі спричиненим психоактивною речовиною вазоспазмом із подальшою децидуальною ішемією, рефлекторною вазодилатацією та судинним порушенням у плацентарному руслі.

Травма

Відшарування плаценти тісно пов'язано з тупою або проникаючою травмою вагітного живота. Дві найпоширеніші причини материнської травми – це автомобільні аварії та домашнє насильство. При автотранспортних пригодах причиною є розтягнення матки, пряме проникнення та/або зсув плаценти від сил прискорєння-гальмування.

Материнські хвороби

Артеріальна гіпертензія матері є визначним фактором ризику відшарування плаценти [174]. Цей зв'язок спостерігався як при хронічній гіпертонічній хворобі, так і при підвищенні артеріального тиску під час вагітності. Порівняно з жінками з нормальним тиском, у жінок з гіпертонією ризик відшарування плаценти в п'ять разів більший. На жаль, не має доказів, що антигіпертензивна терапія знижує ризик відшарування плаценти у жінок з хронічною гіпертензією [175]. У деяких дослідженнях, крім гіпертонічної хвороби, субклінічний гіпотиреоз та астму у матері пов'язували з відшаруванням плаценти [176, 177].

Передчасний розрив плідних оболонок та хоріонамніоніт

Відшарування плаценти зустрічається у 2-5% вагітних з передчасним розривом плодових оболонок. Внутрішньоутробна інфекція та маловоддя значно збільшують ризик відшарування плаценти [178]. Не до кінця зрозуміло, чи є відшарування плаценти причиною чи наслідком передчасного розриву плодових оболонок. Крововилив і пов'язане з ним утворення тромбіну можуть стимулювати синтез цитокінів і протеази, що призводить до розриву оболонок. Окрім того, цитокін-протеазний каскад, який слідує за розривом оболонок, може призвести до пошкодження децидуальної судинної системи, що спричиняє відшарування плаценти.

Швидка декомпресія матки, пов'язана з багатоплідної вагітністю та багатоводдям

Швидка декомпресія надмірно розтягнутої матки може призвести до гострого відшарування плаценти. Це може статися при багатоплідній вагітності або багатоводді. У порівнянні з одноплідною вагітністю, багатоплідна вагітність має майже втричі більший ризик відшарування плаценти. Хоча точний час відшарування плаценти при багатоплідній вагітності встановити важко, це пов'язано з швидкою декомпресією матки після пологів першої двійні. Так само, швидка втрата амніотичної рідини під час вагітності, ускладненої багатоводдям, пов'язана з відшаруванням пла-

центи. Це може статися при спонтанному розриві оболонок або після терапевтичного амніоцентезу.

Маткові, плацентарні та фетальні фактори

Неоптимальна імплантація плаценти у пацієток з аномаліями матки, синехіями, фібромами та рубцями після кесарева розтину пов'язана з відшаруванням. Крім того, аномальне формування плаценти або хронічна ішемія плаценти, прееклампсія та затримка внутрішньоутробного росту плода, можуть бути причетні до відшарування плаценти [179].

Дослідження «випадок-контроль» вагітностей, ускладнених великими вродженими вадами розвитку плода, також свідчить про підвищений ризик відшарування плаценти.

4.1.5 Діагностика

Відшарування плаценти – це насамперед клінічний діагноз, який підтверджується інструментальними, лабораторними та патоморфологічними дослідженнями. Будь-які ознаки вагінальної кровотечі, скорочення матки, болі в животі та/або спині або травми повинні спонукати до пошуку можливого відшарування плаценти. Вагінальна кровотеча може варіюватися від незначної до масивної. На жаль, кровотечу можна недооцінити, оскільки значна кількість крові може утримуватися позаду плаценти. Типова модель перейм при відшаруванні – це висока частота і низька тривалість; однак за деяких обставин вони можуть бути схожі на пологові перейми.

Ультразвукова діагностика

Хоча ранні дослідження, що оцінюють використання ультразвуку для діагностики відшарування плаценти, виявили невеликий відсоток випадків, останні досягнення в області візуалізації та її інтерпретації покращили показники виявлення ознак відшарування. Ранні кровотечі, як правило, гіперехогенні або ізоехогенні, тоді як гематоми, що розсмоктуються, є гіпоехогенними протягом 1 тижня і прозорими протягом 2 тижнів після відшарування.

Гостре відшарування може бути неправильно інтерпретоване - як однорідна потовщена плацента або фіброма. Ультразвукове дослідження дозволяє визначити три переважні місця відшарування плаценти: субхоріальне (між плацентою і оболонками), ретроплацентарне (між плацентою і міометрієм) і преплацентарне (між плацентою і навколоплідними водами). Розташування та ступінь відшарування плаценти, виявлене при ультразвуковому дослідженні має клінічне значення. Ретроплацентарні гематоми асоціюються з гіршим прогнозом для виживання плода, ніж субхоріальні гематоми. Розмір крововиливу також є передвісником виживання плода. Великі ретроплацентарні гематоми (>60 мл) асоціюються з 50% ризиком фетальної смертності, тоді як субхоріальні гематоми такого ж розміру несуть ризик менше 10%. [180, 181]

Лабораторна діагностика

Цілий ряд лабораторних досліджень допомагають діагностувати відшарування плаценти. Гіпофібриногенемія та ознаки коагулопатії споживання можуть супроводжувати тяжкі відшарування, однак клінічна кореляція необхідна. Більш того, більшість відшарування не супроводжується коагулопатією у матері.

Аномальні маркери анеуплоїдії в сироватці матері на ранніх термінах вагітності, такі як підвищений α -фетопротейн у сироватці матері або хоріонічний гонадотропін людини, знижений асоційований з вагітністю білок плазми крові А або некон'югований естріол, а також зниження або підвищений інгібін-А, пов'язаний із підвищеним ризиком для подальшого відшарування плаценти [182-184].

Патоморфологічні дослідження

Макроскопічний огляд плаценти може продемонструвати прилиплий згортки і вдавнення плацентарної поверхні. Гостре відшарування плаценти може не мати жодних ідентифікованих доказів при загальному патологоанатомічному дослідженні, але гістологічний аналіз може показати збереження строми ворсинок, еозинофільну дегенерацію синцитіотрофобласта та розсіяні нейтрофіли з аглютинацією ворсинок [153].

Хронічні відшарування можуть продемонструвати гістологічні ознаки хронічного децидуїту, децидуального некрозу дна матері, запалення ворсинчастого апарату, децидуальної васкулопатії, інфаркту, міжворсинкового тромбозу, порушення розвитку ворсинок та відкладення гемосидерину [153].

4.1.6. Лікування

При відшаруванні плаценти можуть виникнути ускладнення як у матері, так і у плода. Ускладнення у матері включають втрату крові, коагулопатію вжитку, необхідність переливання крові, пошкодження кінцевих органів, кесарів розтин, перипологову гістеректомію та смерть. Останні дані також свідчать про підвищений ризик майбутніх передчасних серцево-судинних захворювань і смерті у жінок з відшаруванням плаценти в анамнезі [185, 186].

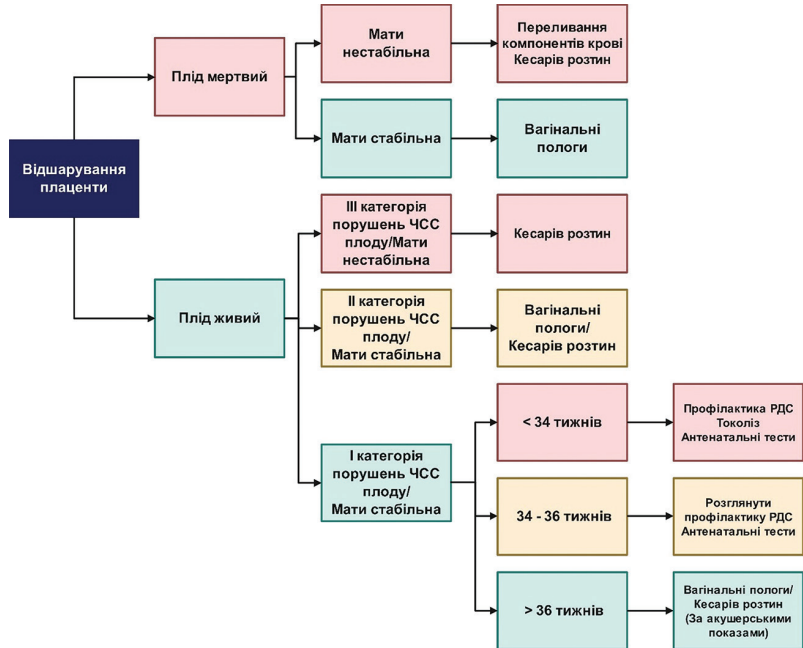
Ускладнення плода включають обмеження росту плода, маловоддя, недоношеність, гіпоксемію та мертвонародженість. Хоча ускладнення у матері пов'язані з тяжкістю відшарування, а ускладнення у плода пов'язані як із тяжкістю, так і з часом кровотечі [167].

Лікування відшарування плаценти залежить від її тяжкості, а також від гестаційного віку та стану матері та плода (Рисунок 2). Після встановлення діагнозу відшарування плаценти слід вжити заходів, щоб передбачити можливі небезпечні для життя наслідки як для матері, так і для плода. Ці запобіжні заходи включають базову лабораторну оцінку (гемоглобін, гематокрит, кількість тромбоцитів, тип і скринінг, фібриноген, дослідження коагуляції, повний метаболічний профіль і токсикологічний скринінг сечі), відповідний внутрішньовенний доступ (один або два катетера великого діаметру). Моніторинг гемодинаміки матері, інфузійна терапія, кількісна оцінка крововтрати, наявність продуктів крові, постійний моніторинг частоти серцевих скорочень і перейм, а також спілкування з анестезіологом, операційною бригадою та персоналом відділення новонароджених.

Початкова оцінка стану плода диктує подальше лікування. Якщо плід мертвий, необхідно швидко оцінити материнський статус. У нестабільній матері часто спостерігається нестабільність гемодинаміки та/або коагулопатія. У цих сценаріях необхідна негайна заміна внутрішньосудинного об'єму та препаратів крові. Часто кесарів розтин є перевагою для прискорення одужання; проте рекомендується клінічна розсудливість, оскільки хірургічне втручання може призвести до неконтрольованої кровотечі та підвищеної потреби в гістеректомії. Якщо вдається досягти стабільності гемодинаміки матері, перевагу віддають вагінальним пологам. Рекомендується проводити серійні оцінки досліджень коагуляції з заміною препаратів крові за клінічними показаннями.

Якщо плід живий, а мати стабільна, лікування залежить від клінічної картини ЧСС плода та гестаційного віку. Незадовільні показники ЧСС плода є показанням для негайного розродження. У ряді випадків перевага надається пологам PVN, надання переваги такому методу залежить від клінічних обставин (наприклад, гемодинамічного статусу матері, зрілості шийки матки та картини ЧСС плода). Невеликі відшарування плаценти віддалені від терміну доношеної вагітності (<34 тижні) можна лікувати вичікувально. У більшості випадків рекомендується госпіталізація, щоб можна було надати антенатальні кортикостероїди, магнієву нейропротекцію та антенатальне тестування. При хронічному відшаруванні відбувається цикл послідовних подій: кровотеча, утворення тромбіну, перейми і подальше відшарування плаценти. У цих умовах короткий курс токолізу (48 годин) може допомогти запобігти скороченням і, таким чином, порушити цикл відшарування [154, 187]. Якщо жінка з'являється на більш пізніх термінах (34–36 тижнів вагітності), лікування залежить як від стану плода, так і від стану матері. Якщо стан плода та матері стабільний, можна розглянути призначення антенатальних кортикостероїдів та антенатальне тестування. Якщо є якісь ознаки декомпенсації, рекомендується негайне розродження. Іноді під час кесарева розтину може діагно-

стуватись матка Кувелера. Це характеризується екстравазацією крові в міометрій і часто пов'язано з атонією матки. Необхідно застосувати швидку утеротонічну терапію та хірургічне втручання, при цьому гістеректомія зарезервована для рефрактерних до утеротонічної терапії випадків.



Мал. 2. Алгоритм менеджменту при відшаруванні плаценти

4.1.7. Перинатальні наслідки

Відшарування плаценти асоціюється з підвищенням перинатальної захворюваності та смертності. У порівнянні зі звичайною вагітністю, вагітність, яка ускладнена перериванням, має в 10 разів підвищений ризик перинатальної смертності [188]. Крім того, інші дослідження результатів новонароджених після відшарування плаценти припускають, що існує більший ризик несприятливого довгострокового нейроповедінкового розвитку, перивентрику-

лярної лейкомаляції, пов'язаної з гіпоксією та синдрому раптової смерті немовляти [189-191].

4.2 Передлежання плаценти

4.2.1. Визначення та патогенез

Передлежання плаценти визначається як наявність тканини плаценти над внутрішнім вічком шийки матки. Сучасна класифікація передлежання плаценти складається з двох варіантів: передлежання плаценти, при якому внутрішнє вічко шийки матки покрите тканиною плаценти, і низько розташована плацента, при якій плацента лежить в межах 2 см від вічка, але не закриває його [192]. Хоча це не є справжнім передлежанням плаценти, низько розташована плацента пов'язана з підвищеним ризиком кровотечі та інших ускладнень вагітності.

4.2.2. Епідеміологія

Загальна частота передлежання плаценти під час пологів становить 1 випадок на 200-300 пологів. У другому триместрі передлежання плаценти зустрічається у 2-6% вагітностей; тому більше 90% родорозрішується до моменту пологів [193].

Термін «міграція плаценти» був використаний для пояснення розміщення плаценти, описаного вище. Було запропоновано дві теорії для пояснення цього явища. Перша припускає, що в міру розвитку вагітності нерухомий нижній край плаценти відходить від шийки матки з розвитком нижнього сегменту матки. Друга теорія свідчить, що трофотропізм, або розростання трофобластної тканини від шийкового вічка до дна матки, призводить до усунення передлежання плаценти.

4.2.3. Клінічні прояви

Передлежання плаценти, зазвичай, проявляється як безболісна вагінальна кровотеча в другому або третьому триместрі. Вважа-

ється, що кровотеча виникає внаслідок порушення кровоносних судин плаценти у зв'язку з розвитком і витонченням нижнього сегмента матки. Майже у 90% пацієнток із передлежанням плаценти буде принаймні один епізод кровотечі [194].

Близько 10-20% вагітних мають скорочення матки до початку кровотечі, і менше ніж у 10% жінок перебіг передлежання безсимптомний. З тих, у кого є кровотеча, одна третина з'являється до 30 тижнів вагітності, одна третина між 30 і 36 тижнями і одна третина після 36 тижнів. Ранній початок кровотечі (<30 тижнів) несе найбільший ризик для переливання крові та пов'язаної з цим перинатальної захворюваності та смертності. Окрім того, кількість епізодів передпологової кровотечі та потреба в переливанні були незалежно пов'язані з необхідністю термінового кесарева розтину [195].

4.2.4. Фактори ризику

Було відзначено декілька факторів ризику передлежання плаценти. Крім того, деякі звіти задокументували більш високий зв'язок неправильного передлежання плода, передчасних пологів, передчасного розриву плодових оболонок, затримки внутрішньоутробного росту, вроджених аномалій та емболії навколоплідними водами з передлежанням плаценти [196, 197].

Передлежання плаценти в анамнезі

Наявність попереднього передлежання плаценти підвищує ризик розвитку передлежання під час наступної вагітності. Повідомляється, що ця асоціація досягає 4-8% [198]. Точна етіологія цього підвищеного ризику неясна.

Кесарів розтин та операції на матці в анамнезі

Попередня операція на матці була асоційована з утворенням передлежання плаценти. Хоча кюретаж та/або міомектомія в анамнезі зумовлює дещо підвищений ризик передлежання, попередній кесарів розтин був найбільш постійним фактором ризику. Виявляється, що існує лінійне збільшення ризику виникнення

передлежання плаценти з кількістю попередніх кесаревих розтинів [199]. Вважається, що етіологічним фактором цього підвищеного ризику є рубці ендометрію.

Материнські фактори

Дослідження повідомляють про збільшення частоти випадків передлежання плаценти зі збільшенням паритету [200]. Вік матері також може впливати на виникнення передлежання плаценти. Жінки старші за 35 років мають більший ніж у чотири рази ризик виникнення передлежання плаценти, а жінки старші за 40 років мають у 9 разів більший ризик.

Шкідливі звички

Паління цигарок асоційоване з втричі більшим ризиком виникнення передлежання [201]. Аналогічно, вживання кокаїну матір'ю збільшує ризик передлежання плаценти в чотири рази [202]. Також, вагітність, яка сталася в результаті допоміжних репродуктивних технологій, статистично пов'язана з більш високою частотою виникнення рівнем передлежання плаценти [203].

Плодові фактори

Більшість досліджень продемонстрували підвищений ризик передлежання плаценти при багатоплідній вагітності [200]. Дихоріальні близнюки мають значно вищий ризик передлежання плаценти, ніж монохоріальні гестації [204]. Також є дані, що свідчать про більшу кількість передлежань у плодів чоловічої статі [205]. Ця асоціація не пояснена; однак дві теорії припускають більші розміри плаценти у плодів чоловічої статі та затримку імплантації чоловічої бластоцисти в нижньому сегменті матки.

4.2.5. Діагностика

Терміни діагностики передлежання плаценти зазнали значних змін за останні п'ять десятиліть. Безболісні кровотечі в третьому триместрі були поширеним проявом передлежання плаценти в минулому, тоді як більшість випадків передлежання плаценти зараз виявляються антенатально за допомогою ультразвуку до початку значної кровотечі.

Ультразвукова діагностика

Трансабдомінальне та трансвагінальне ультразвукове дослідження є найкращим засобом для діагностики передлежання плаценти. Хоча трансабдомінальне ультразвукове дослідження може виявити більшість випадків передлежання плаценти, трансвагінальне ультразвукове дослідження має діагностичну точність, яка наближається до 100%. Трансвагінальне ультразвукове дослідження безпечне і не протипоказано в цих випадках. Слід зазначити, що зображення хорошої якості можна отримати за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження без будь-якого контакту між зондом і шийкою матки.

Якщо у другому триместрі діагностовано передлежання або низько розташована плацента, повторне УЗД необхідно зробити на початку третього триместру або на 32 тижні [192].

Понад 90% випадків передлежання плаценти, діагностованих у другому триместрі, зникають до кінця третього триместру. Можливість усунення передлежання плаценти залежить від часу діагностики, розширення над шийкою матки та розташування плаценти. Наприклад, в одному з досліджень, 714 жінкам за допомогою ультразвукового дослідження було діагностовано передлежання плаценти зазначено, що чим раніше встановлений діагноз, тим більша ймовірність, що передлежання зникне до терміну пологів. Окрім того, передлежання плаценти більше ніж на 2,5 см над вічком шийки матки в другому триместрі з більшою ймовірністю зберігається в третьому триместрі, тоді як низько розташована плацента зберігається менше ніж у 5% випадків. Нарешті, розташована плацента по передній стінці матки з більшою ймовірністю мігрує від шийкового вічка, ніж та, що розташована по задній стінці [206].

4.2.6. Лікування

Загальні принципи лікування вагітних із передлежанням плаценти в третьому триместрі включають серійне ультразвукове дослідження для оцінки розташування плаценти та росту плода,

уникнення оглядів шийки матки та статевих актів, обмеження активності, консультування щодо симптомів пологів та вагінальних кровотеч, дієти та харчові добавки, щоб уникнути анемії у матері, і рання медична допомога у разі виникнення вагінальних кровотеч (мал. 3).

Безсимптомне передлежання плаценти

При вагітності у терміні більше 16 тижнів з низько розташованою плацентою або передлежанням плаценти рекомендується повторне УЗД для оцінки розташування плаценти на 32 тижні. Якщо низько розташована плацента або передлежання плаценти зберігаються на 32 тижні, повторне дослідження проводиться повторно у 36 тижнів.

Жінки з безсимптомним передлежанням плаценти можуть проходити очікуване лікування в амбулаторних умовах. Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком передпологової кровотечі, включають повне плацентарне покриття шийки матки, потовщений край плаценти, вільний плацентарний простір над шийкою матки та довжину шийки матки менше 3 см. Незважаючи на ці результати ультразвукового дослідження, неможливо передбачити всі випадки кровотечі внаслідок передлежання плаценти. Пам'ятаючи про це, безсимптомних пацієнтів слід проінструктувати уникати діяльності, яка може стимулювати скорочення матки та/або подразнення шийки матки, наприклад, фізичні навантаження, статевий акт та пальцеве обстеження шийки матки.

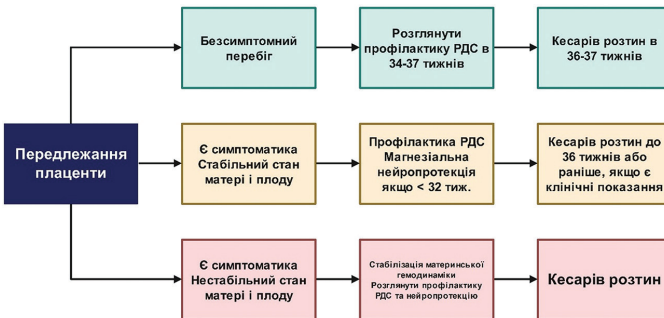
Кровотеча при передлежання плаценти

Жінки з передлежанням плаценти з гострою вагінальною кровотечею потребують госпіталізації та негайного обстеження для оцінки стабільності матері та плода. Спочатку вони повинні проходити в пологовому відділенні з гемодинамічним наглядом матері та безперервним моніторингом ЧСС плода. Необхідно отримати венозний доступ та провести базові лабораторні дослідження (гемоглобін, гематокрит, кількість тромбоцитів, група крові та скринінг, а також дослідження коагуляції). Якщо вагітність терміном

менше, ніж 32 тижні, слід розглянути можливість нейропротекції сульфатом магнію. Крім того, введення антенатальних кортикостероїдів слід проводити протягом усіх термінів вагітності менше 34 тижнів. Необхідна оцінка ресурсів закладу невідкладної допомоги як для матері, так і для новонародженого. Токоліз можна розглядати в окремих випадках, якщо вагінальній кровотечі передують маткові скорочення.

Після стабілізації більшість жінок із симптоматичним передлежанням плаценти можуть знаходитись на стаціонарному ліжковому режимі та вестись вичікувально. Рекомендується мінімізувати анемію матері за допомогою методів консервації крові. Незважаючи на те, що деяким жінкам може знадобитися переливання крові, багатьом з них можна призначити антианемічну терапію (перорально або внутрішньовенно), вітамін С для покращення перорального всмоктування заліза та вітамінами групи В. У деяких випадках для прискорення утворення еритроцитів можна використовувати еритропоєтин. Нарешті, аутологічне донорство може розглядатися у пацієнтів із концентрацією гемоглобіну понад 110 г/л.

Передлежання плаценти, що кровить, може призвести до порушення взаємодії в системі мати-плацента-плід і потенційно спричинити втрату крові плода. Імуноглобулін анти-D слід вводити всім резус-негативним несенсибілізованим жінкам з передлежанням плаценти, що кровить.



Мал. 3. Алгоритм менеджменту передлежання плаценти

Пологи

Кесарів розтин показаний всім жінкам з ультразвуковими ознаками передлежання плаценти і багатьом жінкам з низько розташованими плацентами. Частота кесарева розтину та кровотеча перед початком пологів є вищою у жінок із низько розташованими плацентами в межах 10 мм від шийки матки, ніж у жінок із краєм плаценти більше ніж 10 мм від шийки матки.[207]

Якщо проводиться вагінальна проба пологів для низько розташованої плаценти, слід вжити заходів щодо можливості невідкладного кесарева розтину та необхідності переливання крові.

Згідно з консенсусною групою Національного інституту здоров'я дітей та людського розвитку, кесарів розтин при безсимптомному передлежанні плаценти з нормальним зростанням плода та без інших медичних показань не повинен відбуватися між 36 та 37 тижнями вагітності [192].

У випадках ускладненого передлежання плаценти розродження має відбуватися негайно, незалежно від терміну вагітності. Ускладнене передлежання плаценти включає кровотечу, пов'язану з негативними результатами ЧСС плода, незважаючи на реанімаційні заходи, небезпечні для життя, кровотечі у матері та/або рефрактерні пологи.

Коли виконується кесарів розтин з приводу передлежання плаценти, хірург повинен знати про можливість швидкої втрати крові під час операції. Продукти крові, повинні бути легко доступні для використання. Крім того, перед розрізом нижнього сегмента матки, хірург повинен оцінити васкуляризації цієї ділянки. Хоча низький поперечний розріз не протипоказаний пацієнтам з передлежанням плаценти, у деяких випадках може бути кращим виконання вертикального розрізу матки. Особливо це стосується переднього передлежання плаценти. В ідеалі плацента не повинна бути порушена при введенні в матку. Враховуючи можливість інвазивної плацентадії, лікар повинен дозволити плаценті спонтанно народитися. Якщо вона не відокремлюється легко, слід вжити

запобіжних заходів для лікування синдрому вроснення плаценти. Після того, як плацента відокремилася, кровотеча контролюється скороченням волокон міометрія матки навколо спіральних артерій. Оскільки нижній сегмент матки часто скорочується погано, може виникнути значна кровотеча з місця імплантації плаценти. Для швидкої зупинки кровотечі слід застосовувати агресивну утеротонічну терапію, введення транексамової кислоти, хірургічне втручання та/або тампонаду. Деякі дослідження показали зменшення кровотечі в місці плацентації при введенні вазопресину після пологів та/або тампонаду слід застосовувати для швидкої зупинки кровотечі. Нарешті, деякі дослідження показали зменшення кровотечі в місці плацентації при введенні вазопресину після пологів, та/або тампонаду слід застосовувати для швидкої зупинки кровотечі. Також, деякі дослідження показали зменшення кровотечі в місці плацентації при введенні вазопресину після пологів [208].

4.3 Синдром вроснення плаценти

4.3.1. Визначення

Синдром вроснення плаценти (СПП) являє собою аномальне прикріплення плаценти до слизової оболонки матки через дефект розвитку децидуального базального та фібриноїдного шару. СПП включає плаценту accreta, при якій плацента аномально прилягає до міометрію; placenta increta, в якій вона прилипає до міометрію; і placenta percreta, в якій вона поширюється через міометрій до серозної оболонки матки та/або прилеглих органів.

4.3.2. Патогенез

Плацентація людини вважається фізіологічно інвазивною через міграцію незалежних трофобластичних клітин у поверхневий міометрій [209]. Після імплантації мононуклеарні клітини цитотрофобласту на кінчиках ворсинок, що закріплюються, проліферують

і утворюють колони, зливаючись, створюючи оболонку навколо раннього гестаційного мішка [209-211]. Ці клітини цитотрофобласта на зовнішній поверхні оболонки зазнають епітеліально-мезенхімального переходу, втрачаючи свій проліферативний потенціал і набуваючи інвазивних можливостей для міграції за межі децидуальної строми [211]. Ці клітини, відомі як «позаворсинчастий трофобласт» (ПВТ), диференціюються на ендovasкулярні та інтерстиціальні субпопуляції. Ендovasкулярні ПВТ рухаються вздовж стінок і просвітів спіральних артерій, тоді як інтерстиціальні ПВТ мігрують через строму ендометрію до внутрішньої третини міометрія або зони з'єднання (33), де вони припиняють міграцію та утворюють багатоядерні гігантські клітини трофобласта. На міграцію ПВТ впливає градієнт кисню між тканинами матері та плаценти, що регулюється сигналами від імунних та стромальних клітин у навколишньому децидуальному та поверхневому міометрії [209-211].

Плацента accreta характеризується глибшою та чисельнішою міграцією клітин ПВТ у стінку матки [212-216]. Ця «глибока» міграція ПВТ, яка часто поширюється на периферичний матковий кровообіг і покриває серозну оболонку, історично неправильно інтерпретувалася як гістологічне свідчення інвазивної плацентациї [217-222]. Показано, що індуковане пошкодження децидуальної оболонки збільшує інвазивний потенціал трофобластичних клітин, підкреслюючи регуляторну роль децидуальної оболонки [223]. Великі рубцеві дефекти після кесарева розтину часто виявляються на УЗД без повторної епітелізації [224]. У цих випадках більша частина нормальної стінки матки втрачається, залишаючи залишкову товщину міометрія лише в кілька міліметрів переважно рубцевої тканини [225]. Кероване взяття зразків ділянок приростів при народженні не виявило ворсинок хоріона, що вторглися в міометрій аж до серозної оболонки або далі [226]. Це свідчить про те, що клітини ПВТ поблизу поверхні матки є результатом втрати субдецидуального міометрія в ділянці рубця, що не вказує на

аномальну інвазивність клітин ПВТ або ворсинчастої тканини на стадіях плацентації accreta.

Систематичний огляд звітів про випадки захворювання, включаючи гістопатологічні зображення placenta percreta, не виявив доказів трансмуральної інвазії ворсинчастої тканини [227]. У важких випадках СПП, коли плацента досягає серозної оболонки матки, тканина ворсинок залишається всередині рубцевої оболонки, а хірургічні маніпуляції та розсічення потенційно можуть ввести патологів в оману при діагностиці плаценти percreta [228]. Глибоке прикріплення ворсинок всередині міометрія, ймовірно, є вторинним по відношенню до розвитку закріплюючих ворсинок через мікроскопічні розриви в рубцевій тканині міометрія, а не через аномальну інвазивність ворсинок. Інтраопераційні ознаки, що свідчать про ураження сечового міхура або ворсинчасту тканину, що виступає через стінку матки гістеректомічного зразка, часто повідомляються як доказ плаценти percreta [227].

4.3.3. Епідеміологія та фактори ризику

Загальна захворюваність на СПП становить 1 на 500-700 пололів. Виходячи з гістологічної діагностики, найпоширенішою формою інвазивної плацентації є плацента accrete (79%), за нею йдуть плацента increta (14%) і плацента percreta (7%), відповідно [229].

Двома найбільш значущими факторами ризику СПП є передлежання плаценти та попередній кесарів розтин. Ризик розвитку СПП у пацієнтів з передлежанням плаценти та маткою без рубців становить приблизно 3% [230]. Цей ризик різко зростає після одного або кількох кесаревих розтинів. Навіть без супутнього передлежання плаценти, СПП частіше зустрічається у жінок, які раніше перенесли кесарів розтин. Інші зареєстровані фактори ризику включають збільшення паритету та віку матері, підслизову міому матки, попередні операції на матці, вагітність після кесарева розтину, допоміжні репродуктивні технології, необхідність ручного видалення плаценти, попередній післяпологовий ендометрит, оп-

роміння таза в анамнезі, вади розвитку матки та дефекти або абляцію ендометрія [231-233]. На відміну від передлежання плаценти, інвазивна плацентажія частіше зустрічається у плодів жіночої статі [234].

4.3.4. Клінічні прояви

Клінічні прояви СПП часто схожі з проявами передлежання плаценти; однак рясна кровотеча, зазвичай, виникає після спроби ручного відділення плаценти. Гематурія може бути ознакою плаценти percreta з інвазією сечового міхура.

4.3.5. Діагностика

Більшість випадків СПП діагностується антенатально за допомогою сучасних променевиx методів. Було показано, що пренатальна діагностика покращує материнські результати, що призводить до меншої крововтрати та зменшення потреби в переливанні крові [235].

Ультразвукова діагностика

Ультразвукове дослідження з кольоровим доплером є методом першого вибору діагностики СПП. Візуалізації, що свідчать про СПП, включають численні великі внутрішньоплацентарні судинні лакуни, втрату нормальної гіпоехогенної ретроплацентарно-міометріальної зони («прозора зона»), витончення та порушення межі серозної оболонки матки та стінки сечового міхура («лінія сечового міхура»), вогнищеві екзофітні утворення всередині плаценти, витончення міометрію, аномальна васкуляризація в або через серозну оболонку матки, помітні субплацентарні венозні комплекси та вип'ячування плаценти в сечовий міхур [236, 237].

Тривимірний доплер також успішно використовується для ідентифікації СПП. Діагностичні критерії включають нерегулярну інтраплацентарну васкуляризацію та гіперваскулярність межі серозної оболонки матки та стінки сечового міхура [238].

МРТ можна використовувати в поєднанні з сонографією для

оцінки СПП. МРТ особливо корисна, коли результати ультразвукового дослідження неоднозначні, наприклад, коли плацента знаходиться позаду, а також для визначення ступеня інвазії плаценти в навколишніх тканинах, таких як параметрій і сечовий міхур.

Лабораторні дослідження

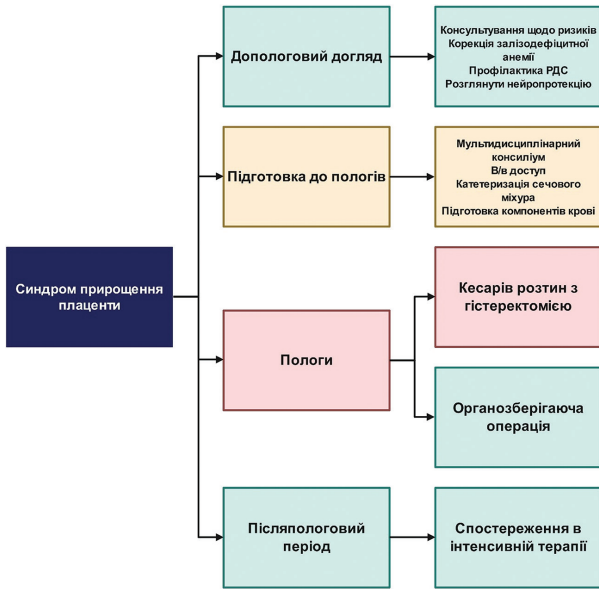
СПП асоціюється з незрозумілим підвищенням α -фетопроतेїну в сироватці матері.

Патоморфологічні дослідження

СПП підтверджується патологоанатомічним дослідженням препарату матки після гістеректомії. Гістологічне дослідження демонструє ворсинки плаценти в міометрії матки та відсутність децидуальної пластинки. У випадках вогнищового приросту, коли матка не видалена, на кюретажних зразках можуть виявлятися клітини міометрія, які прилягають до плаценти.

4.3.6. Лікування

Лікування СПП можна розділити на чотири компоненти: допологовий догляд, підготовка до пологів, пологи та післяпологовий догляд (Рисунок 4). Коли СПП діагностовано антенатально, жінку слід детально проконсультувати щодо потенційних ризиків, включаючи кровотечу, необхідність переливання крові, пошкодження сечового міхура та/або кишечника, гістеректомію, необхідність перебування у відділенні інтенсивної терапії та можливість міхурово-вагінальної фістули. Крім того, необхідно виправити дефіцитну анемію, призначити антенатальні кортикостероїди та розглянути можливість нейропротекції сульфатом магнію, якщо пологи очікуються на терміні гестації менше 32 тижнів. Жінка повинна уникати виснажливої діяльності та статевих актів у середині другого та третього триместру. Також, слід розглянути питання про госпіталізацію, якщо виникає будь-яка вагінальна кровотеча або якщо пацієнтка проживає віддалено від центру надання акушерської допомоги.



Мал. 4. Алгоритм менеджменту синдрому прирощення плаценти

Підготовка до пологів включає консультацію в закладі надання акушерської допомоги. Необхідно отримати інформовану згоду та проконсультуватися з мультидисциплінарною командою спеціалістів у закладі третинної допомоги [239].

До цієї групи часто входять фахівці з медицини матері та плода, анестезіологи, передові тазові хірурги, урологи та/або загальні хірурги, бригади трансфузіологів, інтервенційні радіологи, неонатологи та медсестри. В ідеалі розродження повинно бути запланованим. Більшість керівництв рекомендують розродження в терміні від 34 до 36 тижнів вагітності в залежності від клінічних обставин [240].

Пацієнт повинен мати достатній доступ для внутрішньовенного введення з двома катетерами великого розміру, набраними та перехресно зіставленими на сумісність продуктами крові, та встановленим катетером до сечового міхура. Хоча дослідження спеціально не оцінювали роль профілактичного введення транек-

самової кислоти для СПП, слід розглянути її використання. Також, деякі заклади активно застосовують артеріальні балони та катетери для інтраопераційного використання емболізації.

Найкращим варіантом для пологів з СПП є кесарів розтин. Розріз черевної порожнини повинен забезпечувати адекватний вплив на таз і прилеглі органи (наприклад, вертикальний розріз). Матку слід розрізати над місцем прикріплення плаценти. Після перетискання пуповини плаценту слід залишити на місці, оскільки порушення місця імплантації може призвести до швидкої втрати крові. Після пологів розріз матки слід швидко закрити і провести гістеректомію.

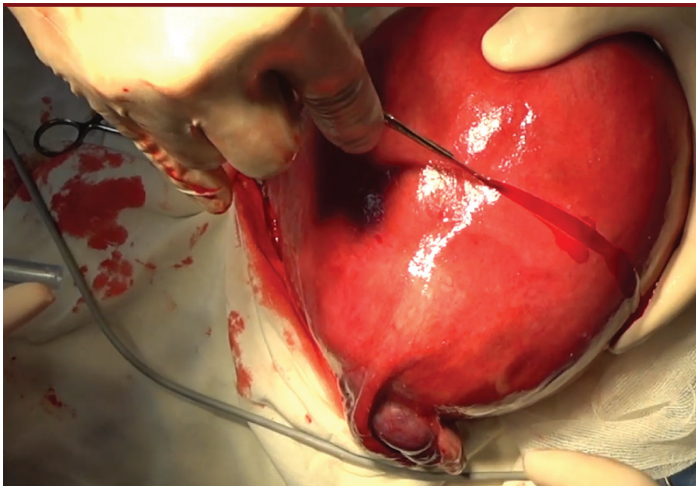
За певних обставин можна спробувати провести органозберігаючу операцію. Ці ситуації включають вогнищевий СПП, бажану майбутню фертильність або високоінвазивну плацентажію, для якої гістеректомія може бути небезпечною для життя. Більшість методів залишають плаценту *in situ* після пологів немовляти з подальшим відновленням гістеротомічного розрізу. Подальша терапія може включати прийом утеротонічних препаратів, проведення балонної тампонади, клиновидну резекцію місця імплантації плаценти, накладення компресійних швів, емболізацію та/або перев'язування маткових артерій, а також відстрочену гістероскопічну резекцію. Ускладнення орагнозберігаючих операцій включають: сепсис, вторинну гістеректомію, утворення норниць, некроз матки та смерть [241].

Післяпологова допомога багатьом жінкам із СПП починається у відділенні інтенсивної терапії. Через можливість масивного переливання крові цим жінкам часто потрібна негайна вентиляційна та гемодинамічна підтримка.

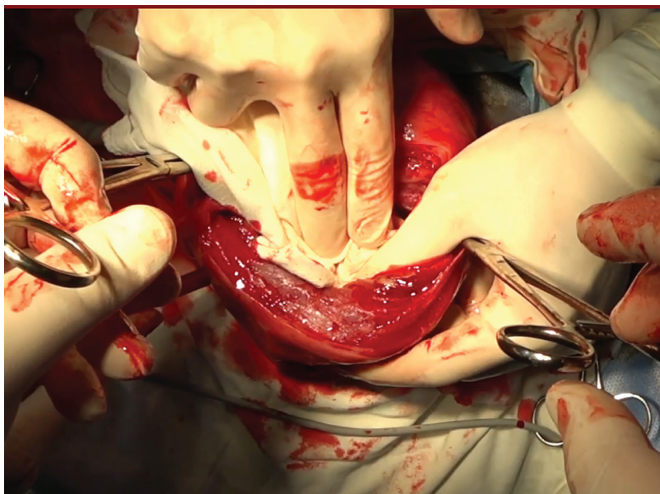
Проф. Говсеєвим Д.О. була розроблена методика органозберігаючої операції при синдромі прирощення плаценти. Сутність методу полягає у висіченні ураженої ділянки матки з наступною метрoplastикою. Після проведення нижньосередньої лапаротомії, матка виводиться з черевної порожнини. Наступним ета-

пом виконується розріз матки в ділянці дна, вилучається дитина (мал. 5). Після вилучення проводиться тампонада матки (мал. 6), з метою запобігання відшарування плаценти, ушивається розріз в ділянці дна матки (мал. 7). Визначається та ідентифікується змінена тканина матки внаслідок проростання, проводиться перев'язування межуючих судин та їх коагуляція (мал. 8). В пограничних з зміненими тканинами ділянках проводиться ін'єкція терліпресину 2 мл (мал. 9). Наступним етапом відбувається висічення морфологічно зміненого міометрію разом з плацентою (мал. 10, 11), ушивання дефекту тканин та гемостаз (мал. 12).

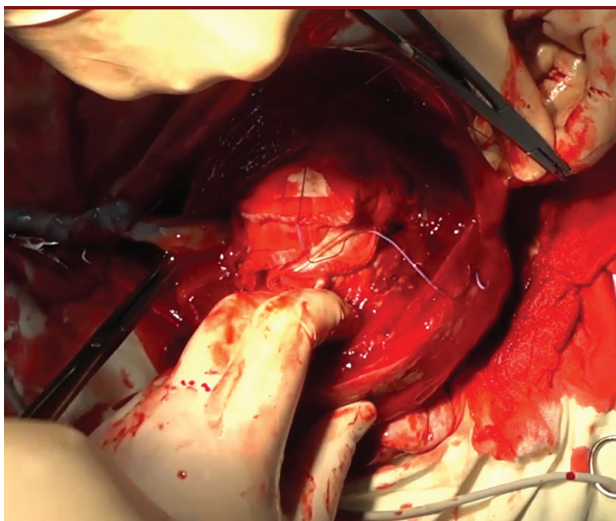
Для запобігання ускладненням, які часто пов'язані з варіативною васкуляризацією при синдромі прирощення плаценти, необхідно використовувати методи, такі як магнітно-резонансна томографія (МРТ) або інтраопераційну оцінку. Приблизно 80% інвазій плаценти відбувається неподалік купола сечового міхура,



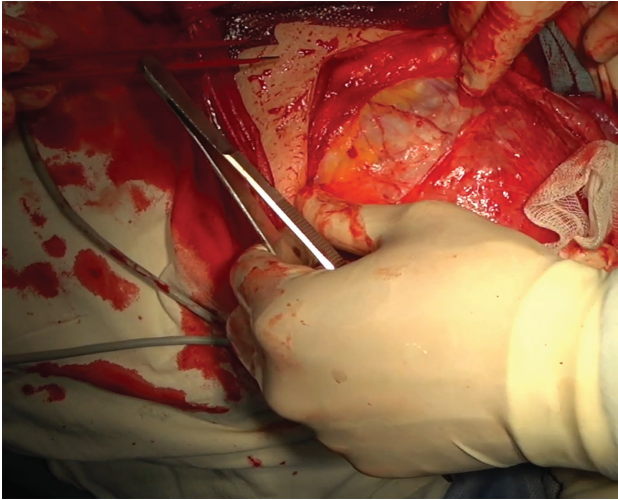
Мал. 5. Розріз в ділянці дна



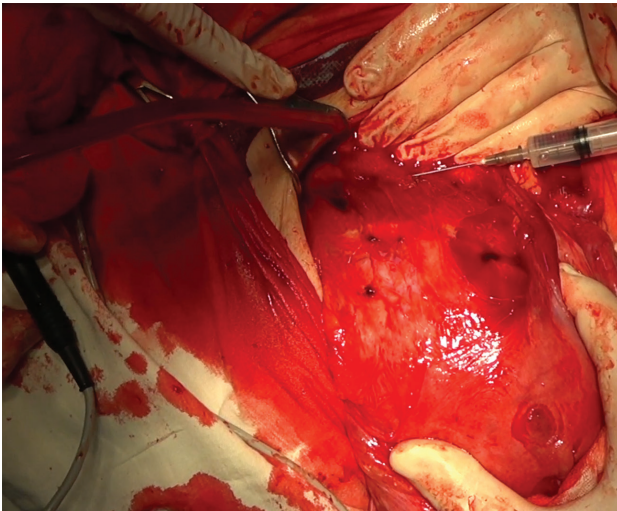
Мал. 6. Тампонада матки



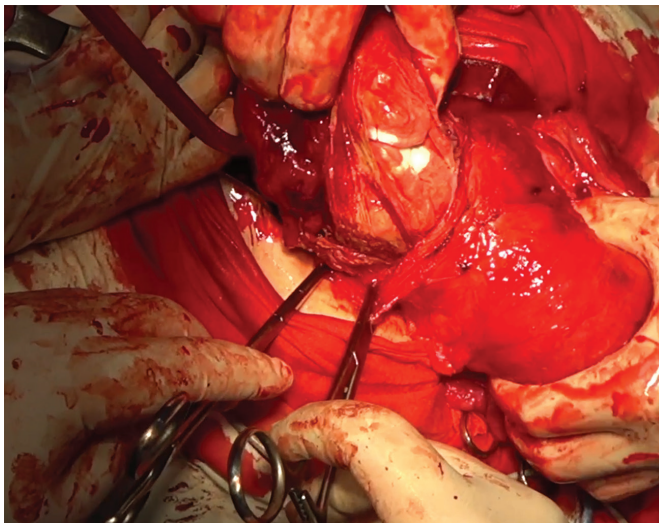
Мал. 7. Ушивання розрізу в ділянці дна



Мал. 8. Уточнення локалізації морфологічно зміненого міометрію



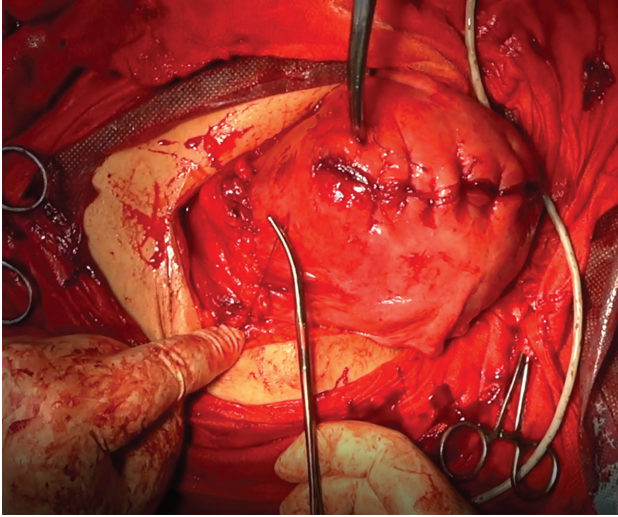
Мал. 9. Ін'єкція терліпресину в міометрій



Мал. 10. Висічення дефекту з плацентою (1)



Мал. 11. Висічення дефекту з плацентою (2)



Мал. 12. Ушивання та гемостаз

ця ділянка локалізується в місці проекції маткових та верхніх міхурових артерій. Нижні передні інвазії є складнішими і часто є наслідком передуючого кесарева розтину. Контроль гемостазу в цій області є викликом для оператора через наявність багатьох судин, включаючи нижні міхурові, шийні та вагінальні гілки маткової артерії. Таким чином, ця зона є небезпечною з точки зору кровотечі та технічної складності (табл .2). [241]

**Топографія інвазії плаценти при синдромі
прирощення плаценти**

	Передньо- верхня ділянка тіла матки	Задньо- нижня ділянка тіла матки	Задньо- верхня ділянка сечового міхура	Задньо- нижня ділянка сечового міхура	Верхній пара- метрій	Нижній пара- метрій
Залучені судини	Маткова та яєчникова артерії	Маткова артерія та її гілки	Маткова артерія та верхня міхурова артерія	Нижня міхурова артерія та вагінальні гілки маткової артерії	Маткова артерія	Маткова артерія та артерії сечоводу
Контроль за судинами	Маткова артерія, внутрішня клубова артерія	Маткова артерія та її задні анастомозуючі гілки	Маткова артерія, внутрішня клубова артерія	Інфраренальна аорта, загальні клубові артерії	Маткова артерія	Інфраренальна аорта, загальні клубові артерії
Можливе залучення органів	Сечовий міхур	Сечоводи	Сечовий міхур, пряма кишка	Сечоводи, трикутник сечового міхура, шийка матки	Тонкий кишечник, товстий кишечник	Сечоводи
Технічні труднощі	Середні	Середні/ високі	Середні	Високі	Середні	Високі
Можливість кровотечі	+	++++	+++	++++++	++	++++++

4.4 *Vasa previa*

4.4.1. *Визначення та патогенез*

Vasa previa – це наявність кровоносних судин плода поблизу або над шийковим вічком в межах 2 см. Ці судини не захищені Вартоновим желе, коли вони проходять через амніотичну оболонку, що робить їх схильними до розриву та стиснення. Якщо вони розриваються, це може призвести до значної кровотечі у плода. Розрізняють два типи передлежання судин: тип 1, коли судини походять від вставлення оболонкового канатика, і тип 2, коли перетинчасті судини з'єднують дволопатеву або долькову плаценту. [242]

4.4.2. *Епідеміологія та фактори ризику*

Загальна частота складає 1 на 2500 пологів. Було визначено декілька факторів ризику, включаючи дволопатеву та долькову плаценту, використання допоміжних репродуктивних технологій, багатоплідну вагітність і попередню появу передлежання або низько розташованої плаценти у другому триместрі [243].

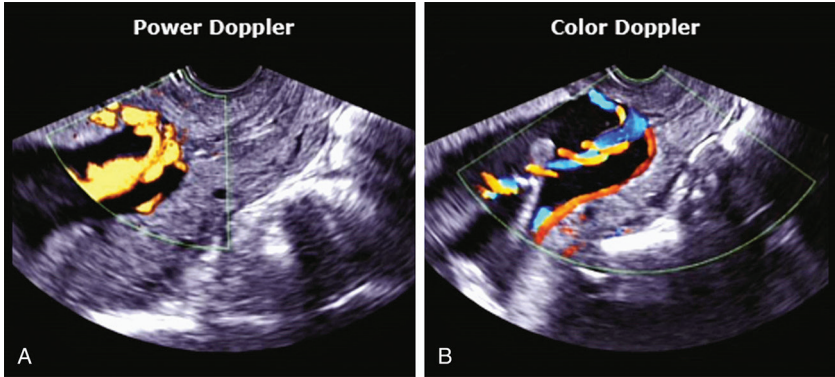
4.4.3. *Клінічні прояви*

Раніше випадки передлежання судин, зазвичай, виявляли після розриву плодових оболонок, що призводило до раптової вагінальної кровотечі з розірваної судини плода та брадикардії плода. Однак сучасна діагностика передлежання судин в основному відбувається під час вагітності за допомогою УЗД. У деяких рідкісних випадках крізь оболонки, що покривають внутрішнє вічко, можна пропальпувати пульсуючі судини плода.

4.4.4. *Діагностика*

Vasa previa часто визначається перед пологами за допомогою ультразвукового дослідження з використанням кольорового та імпульсного доплерівського картування. Для виконання цих сканувань, зазвичай, використовуються як трансабдомінальний,

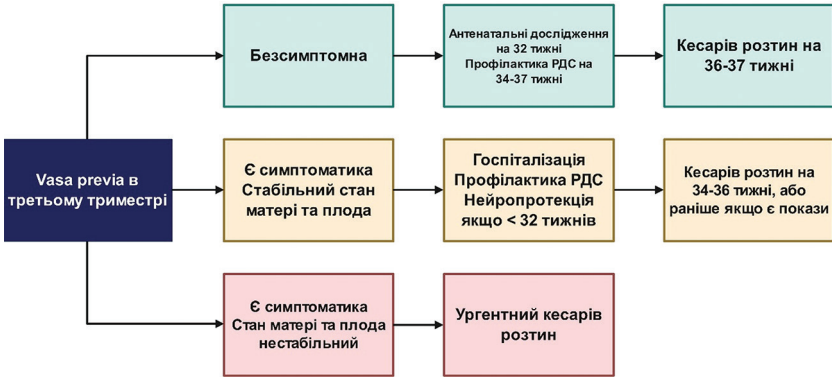
так і трансвагінальний підходи. Діагноз підтверджується при візуалізації судин пуповини, розташованих над внутрішнім вічком за допомогою кольорового та імпульсного доплерівського картування (мал. 13).



Мал. 13. Трансвагінальні ультразвукові зображення, що показують передлежання судини та оболонкове прикріплення пуповини. [244]

4.4.5. Лікування

Допологове лікування передлежання судин подібне до ведення передлежання плаценти. Антенатальне обстеження, зазвичай, розпочинають на 32 тижні вагітності, щоб контролювати стиснення пуповини у плода. Рекомендується стаціонарне лікування для пацієнтів з симптоматикою, у яких спостерігається вагінальна кровотеча, скорочення матки, вкорочення шийки матки або незадовільний стан плода. Антенатальні кортикостероїди, зазвичай, призначають до 34 тижнів, а сульфат магнію можна призначити, якщо пологи очікуються до 32 тижнів. Більшість експертів радять кесарів розтин на терміні від 34 до 37 тижнів залежно від клінічного стану жінки. Якщо передлежання судин діагностовано під час пологів, необхідне негайне розродження та може знадобитися переливання крові новонародженому (мал. 14) [243].



Мал. 14. Алгоритм менеджменту vasa previa

Розділ 5

Післяпологова кровотеча

Післяпологова кровотеча – це невідкладна акушерська ситуація, яка ускладнює від 1% до 5% всіх пологів. Оскільки це є основною причиною материнської захворюваності та смертності, акушери повинні мати чітке уявлення про нормальну крововтрату, пов'язану з пологами, щоб можна було ефективно розпізнати післяпологову кровотечу та її лікувати.

5.1 Нормальна крововтрата і післяпологова кровотеча

Нормальна крововтрата, пов'язана з пологами, залежить від способу пологів. Виходячи з об'єктивних даних, середня крововтрата при вагінальних пологах, кесаревому розтині та гістеректомії після кесарева розтину становлять 500, 1000 та 1500 мл відповідно [245]. Ці значення часто недооцінюються і не оцінюються клінічно через значне збільшення об'єму крові, яке супроводжує нормальну вагітність.

Післяпологова кровотеча в літературі визначається по-різному. Попередні визначення включали суб'єктивні та/або якісні оцінки, які перевищують стандартні норми, нестабільність гемодинаміки матері та необхідність переливання крові. Більшість сучасних визначень використовують кумулятивну втрату крові понад 1000 мл у зв'язку з деяким рівнем материнської гіповолемії та/або гемодинамічної нестабільності [246].

5.1.1. Післяпологова кровотеча: етіологія та лікування

Етіологію післяпологової кровотечі можна розділити на первинну (ранню) і вторинну (пізню). Первинна післяпологова кровотеча відноситься до надмірної кровотечі, яка виникає протягом 24 годин після пологів, тоді як вторинна післяпологова кровотеча

відноситься до кровотечі, яка виникає від 24 годин до 12 тижнів після пологів.

5.2 Розриви статевих шляхів

У першому вичерпному англomовному підручнику з акушерства, Вільяма Смеллі 1752 року «Трактат про теорію та практику акушерства» [247], атонічна матка точно визначена як основна причина післяпологової кровотечі. Смеллі зазначив: «Це небезпечне витікання крові викликано всім, що заважає порожній матці скорочуватися». Він згадав вагінальне ущільнення такими матеріалами, як джут або лляні ганчірки, змочені в'яжучими речовинами (наприклад, оксикрат, червоне терпке вино, галун або цукровим сиропом), але не звернув особливої уваги на кровотечу з нижніх пологових шляхів. Це упущення було відображено в багатьох наступних стандартних підручниках і оглядах з післяпологової кровотечі, сприяючи поточній обмеженій базі досліджень у цій галузі.

Материнська смертність через кровотечу з нижніх пологових шляхів як причину післяпологової кровотечі є нечастою в розвинутих країнах. Конфіденційні розслідування Сполученого Королівства [248] повідомляли лише про одну смерть від цієї причини. У всьому світі точні цифри недоступні, але існує підозра, що вони значні, особливо в регіонах із значною кількістю супутніх захворювань та недостатнім ресурсом акушерської інфраструктури [249].

5.2.1. Визначення та патогенез

Розриви статевих шляхів виникають, як правило, під час вагінальних пологів. Ці рвані рани охоплюють структури м'яких тканин матері і можуть бути пов'язані з великими гематомами та швидкою втратою крові, якщо їх не розпізнати. Найпоширенішими розривами нижньої частини статевих шляхів є розриви промежини, вульви, піхви та шийки матки.

5.2.2. Епідеміологія

Розриви статевих шляхів є другою провідною причиною післяпологових кровотеч. Фактори ризику включають: інструментальні вагінальні пологи, неправильне передлежання плода, фетальну макросомію, епізіотомію, швидкі пологи, попереднє введення серкляжу, та дистосцію плечиків.

Розриви шийки матки

Невеликі пошкодження шийки матки є поширеними і часто залишаються без уваги. Якщо кровотеча триває, незважаючи на нормальне скорочення матки, і не походить з піхви або промежини, це може бути ознакою необхідності перевірити стан шийки матки. Було кілька задокументованих випадків смертельної кровотечі у жінок через розрив шийки матки, особливо після оперативних вагінальних пологів.

Післяпологова гематома

Відсутність загальноприйнятої дефініції призводить до відсутності консенсусу щодо частоти виникнення післяпологової гематоми. Після спонтанних пологів у 50% жінок можуть розвинутися незначні інфралевавторні гематоми або гематоми вульви, які самостійно розсмоктуються [250]. Втім, утворення великої гематоми після пологів становить рідкісне, але клінічно значиме ускладнення, що зустрічається приблизно в одному випадку з кожних 500-700 пологів [251]. Великі тазові (супралевавторні) гематоми зустрічаються ще рідше, їх частота коливається за різними даними від 1 на 500 до 1 на 20 000 [252].

Епізіотомія

Епізіотомія може призвести до значної кровотечі. Хоча конкретні дані про кровотечу виключно внаслідок епізіотомії недоступні, обсерваційні дослідження вказують на те, що відносний ризик післяпологової кровотечі при виконанні епізіотомії збільшується в чотири-п'ять разів [253].

5.2.3. Клінічні прояви та діагностика

Якщо кровотеча зберігається після пологів, незважаючи на достатній тонус матки, слід запідозрити розрив пологових шляхів. Біль і нестабільність гемодинаміки часто є основними симптомами.

Ретельний і детальний моніторинг після пологів має вирішальне значення, оскільки вплив прихованої або триваючої дрібної крововтрати часто можна недооцінити. Після інструментальних вагінальних пологів кровотеча, яка зберігається, незважаючи на добре скорочену матку і не виходить з нижньої частини піхви або промежини, свідчить про необхідність огляду верхньої частини піхви та шийки матки. Послідовний потік свіжої червоної крові є типовою ознакою кровотечі з розривів у верхній частині піхви та шийки матки.

Щоб ефективно виключити такі розриви, обстеження слід проводити в положенні літотомії, забезпечуючи розслаблення пацієнтки, достатнє освітлення та відповідну допомогу [252]. Використання вагінального тампона може допомогти поглинати крововтрату з порожнини матки, а плоскі вагінальні ретрактори можуть допомогти візуалізувати стінки піхви.

У випадках триваючої кровотечі, незважаючи на добре скорочену матку, а також після використання вакуум-екстрактора, необхідно ретельно оглянути шийку матки [254]. Це обстеження передбачає захоплення передньої губи вікончастими щипцями і розміщення іншої пари вікончастих щипців на 2 годину уявного циферблату. Потім, поступово «стрибаючи» щипцями умовно крокуючи шийкою матки, можна повністю оглянути всю оточеність шийки матки.

5.2.4 Лікування

Після діагностування розриву пологових шляхів, підхід до лікування вимагає індивідуального розгляду, який залежить від кількох факторів. Насамперед, важливо враховувати тяжкість

розриву, оскільки це визначає необхідний рівень втручання. Легші розриви можуть потребувати лише мінімального лікування, такого як місцеве накладання швів, в той час як більш серйозні ушкодження можуть вимагати обширного хірургічного втручання.

Локалізація розриву також є критичним фактором, що впливає на стратегію лікування. Розриви, які відбулися у верхніх ділянках пологових шляхів, можуть вимагати більш складного хірургічного підходу порівняно з тими, що знаходяться ближче до зовнішнього входу у піхву. Крім того, ушкодження, що розташовані в ділянці шийки матки або вище, можуть становити більшу складність для лікування і вимагати спеціалізованої допомоги.

У процесі лікування повинні враховуватися й інші фактори, такі як загальний стан здоров'я пацієнтки, наявність супутніх захворювань та історія попередніх пологів. Все це може вплинути на спосіб відновлення та потенційні ризики під час лікування.

5.2.4.1 Відновлення розривів промежини

Техніка відновлення розривів промежини була детально описана в багатьох джерелах [255]. Основні принципи цієї техніки охоплюють кілька важливих кроків:

1. *Початкова точка шва*: Початковий шов слід накладати над верхівкою розриву або над епізіотомним розрізом.
2. *Шовний матеріал*: Використовуйте безперервний шов із полілактину або полігліколевої кислоти, прикріплений до голки з конічним зрізом.
3. *Усунення мертвого простору*: Ретельно закрийте будь-який мертвий простір, щоб запобігти утворенню гематом або інфекцій.
4. *Натяг шва*: Переконайтеся, що шви не зав'язані надто туго, щоб уникнути надмірного натягу та дискомфорту.
5. *Використання вагінальної тампонади*: У випадках, коли мертвий простір неможливо надійно усунути, рекомендується тампонада піхви, щоб сприяти загоєнню та зупинити кровотечу.

5.2.4.2 Методи відновлення розривів піхви

Метод усунення поверхневих розривів піхви відображає підхід, який використовується при усуненні розривів промежини. Основні кроки включають:

1. *Техніка накладання швів*: Використовуйте розсмоктуючий безперервний шов. Дуже важливо починати та закінчувати зшивання за верхівками розриву та, в ідеалі, проникати на всю глибину розриву, щоб мінімізувати ризик утворення гематоми.
2. *Ушивання глибоких розривів*: головною метою менеджменту глибоких розривів піхви є виявлення та перев'язування будь-яких кровоточивих судин. Якщо тканина піхви занадто пухка для зшивання або існує значний мертвий простір, рекомендується вагінальна тампонада. Відновлення таких глибоких розривів в ідеалі має проводитися в операційній під достатньою анестезією.
3. *Ідентифікація великих розривів піхви та шийки матки*: Розриви, що поширюються високо в склепіння піхви або вгору від шийки матки, можуть залучати матку та призводити до гематом широких зв'язок або заочеревинних гематом. Під час відновлення в цих ділянках важливо враховувати близькість сечоводів до бічних вагінальних склепін'їв і основи сечового міхура до переднього склепін'я. Неправильне ушивання може призвести до сечостатевих норниць.
4. *Вагінальна тампонада*: Бажана тривалість вагінальної тампонади складає 24 години. Найпоширенішим середником для тампонади є марля, рівномірно вставлена в усіх напрямках. Тампони з матеріалу просоченого тромбіном, також є варіантом для вибору [256]. Для полегшення видалення та мінімізації ризику кровотечі можна використовувати тампони, змочені повідон-йодом [257]. Тампони, зазвичай, залишаються на місці протягом 24–36 годин [258]. Супутні заходи повинні включати сечовий катетер Фолея та антибіотики широкого спектру дії.

5. *Альтернативні методи тампонади*: Балонна тампонада з використанням катетерів Рюша [259] або Блекмора-Сенгстакена [260], які застосовуються при матковій кровотечі, також може бути ефективною.
6. *Альтернативні підходи*: Pinborg і його колеги успішно використали манжету для вимірювання артеріального тиску з метою зупинки вагінальної кровотечі після глибокого розриву. Манжету, поміщену в стерильну рукавичку, а потім у піхву, роздмухали до 120 мм рт. ст. (на 10 мм рт. ст. вище систолічного тиску), щоб зупинити кровотечу. Тиск поступово знижувався, і манжета була знята через 32 години, що призвело до безперешкодного відновлення та зупинки кровотечі [261].

5.2.4.2 Відновлення розриву шийки матки

При розривах шийки матки, що поширюються вище внутрішнього вічка, зазвичай, рекомендується лапаротомія. Невеликі розриви шийки матки, які не кровоточать, можуть не потребувати ушивання. Однак, будь-які кровоточиві розриви шийки матки, особливо ті, що довші 2 см, повинні бути ушиті. Для ушивання використовується розсмоктуюча нитка з конусоподібною голкою.

Процес відновлення включає захоплення обох країв найнижчої частини розриву вікончастими щипцями з подальшим безперервним ушиванням або швом у формі вісімки. Цей початковий шов потім захоплюється затискачем, щоб підтягнути наступний сегмент розриву в поле зору для ушивання. Цей процес триває, поки верхівка розриву не буде надійно зашита. Після накладання швів важливо спостерігати за розривом протягом кількох хвилин, щоб забезпечити адекватний гемостаз. Якщо виділення не припиняються, можна повторно накласти вікончасті щипці та залишити їх на певний час.

У випадках, коли розриви шийки матки та вагінального склепіння продовжують кровити, незважаючи на вищевказане лікування, або коли вони супроводжуються гематомами, селективна артеріальна емболізація може бути ефективним варіантом лікування.

5.2.4.3 Лікування інфралевавторної гематоми

Початкове лікування інфралевавторних гематом починається з адекватного знеболення, після чого слід приступати до ретельного огляду. Для гематом розміром менше 5 см, які не ростуть, рекомендується консервативний підхід, що передбачає використання пакетів з льодом, компресійних пов'язок, і знеболюючих [262]. Важливо позначити видимі шкірні межі гематом, щоб контролювати їх розширення.

У випадках, коли гематома збільшується або перевищує 5 см, необхідне хірургічне втручання. Під час хірургічного втручання бажано робити розріз через піхву, щоб зменшити видимі рубці. Будь-які явні джерела кровотечі, виявлені під час операції, слід ушити розмокнутичними вісімкоподібними швами. Якщо після операції є кровотеча або велика порожнина гематоми, рекомендується вставити дренаж, а також вагінальний пакет і катетер Фолея, вони повинні залишатися на місці принаймні 24 години. У ситуаціях, коли конкретного джерела кровотечі не видно, все одно рекомендується встановлення дренажу та пакета [263].

5.2.4.4 Лікування супралевавторної гематоми

Супралевавторні гематоми, включаючи гематоми широкої зв'язки та заочеревинні гематоми, зазвичай клінічно проявляються двома способами: приблизно у 50% на ранній стадії супроводжуються такими симптомами, як біль у нижній частині живота, крововилив у черевну порожнину та у важких випадках шок, тоді як інші 50% стають клінічно очевидними через 24 години. Коли стан пацієнтки стабільний, початкове лікування гематом широких зв'язок і заочеревинних гематом, зазвичай, є очікувальним за умови відсутності збільшення об'єму гематоми [264]. Діагностичні засоби, такі як УЗД, КТ та МРТ, використовуються для моніторингу розміру та прогресування цих гематом. Протоколи лікування можуть включати динамічне спостереження, інфузійну терапію, переливання крові, вагінальну та антибактеріальну терапію. Однак,

якщо гемодинамічний статус пацієнта нестабільний, розглядають-ся більш радикальні втручання:

1. *Лапаротомія ± Тотальна гістеректомія*: Цей підхід необхідний, якщо є будь-яка підозра на розрив матки або розрив шийки матки вгору. Під час лапаротомії, якщо кровотеча продовжується з верхнього відділу піхви, слід розглянути можливість перев'язки переднього відділу внутрішньої клубової артерії. Це лігування значно знижує пульсовий тиск і кровотік [265]. Після процедури також можна провести вагінальну тампонаду.
2. *Селективна артеріальна емболізація*: Цей метод є кращим для лікування зростаючої супралевавторної гематоми, яка не поширюється на шийку або матку [266]. Вона має перевагу перед перев'язкою внутрішньої клубової артерії, яка має різний рівень успішності та створює додаткові ризики для гемодинамічно нестабільної пацієнтки [267]. Процедура емболізації включає дослідження кровопостачання верхньої частини піхви за допомогою трансфеморальної артеріографії з наступною емболізацією. У серії повідомлень Pelage та ін. ця процедура була успішною майже в усіх випадках, за винятком одного, який вимагав гістеректомії [266]. Незважаючи на ефективність, ця процедура несе ризики, такі як сепсис і поліорганна недостатність [268].

5.2.5 Профілактика

Зменшення ризику розривів під час пологів вимагає активного підходу в трьох ключових сферах:

1. *Лікування супутніх захворювань*: Такі нозології, як анемія та діабет, слід ефективно лікувати до пологів, щоб гарантувати оптимальне здоров'я жінки на початку цієї фази. Правильне лікування цих супутніх захворювань може значно вплинути на загальний стан здоров'я жінки під час пологів.
2. *Проактивний моніторинг і втручання під час пологів*: Як в першому, так і в другому періоді пологів потрібен пильний,

активний моніторинг, як правило, з використанням партограми, для швидкого втручання, якщо це необхідно. Це має вирішальне значення, особливо у випадках неадекватного прогресу пологів або діагностованої цефалотазової диспропорції. Крім того, корекція дефектів згортання крові, в тому числі спричинених антикоагулянтами, має важливе значення для зниження ризиків, пов'язаних із пологоми.

3. *Післяпологовий догляд*: Відразу після пологів дуже важливо виявити й усунути надмірну крововтрату. Профілактичні кроки повинні включати ефективну реанімацію та інфузійну терапію, а також точну ідентифікацію та зупинку джерела кровотечі.

Крім того, оперативні пологи та епізіотомії є значними факторами ризику післяпологової кровотечі з нижніх відділів статевого тракту, зменшення частоти цих втручань може допомогти знизити ризики кровотечі. У випадках, коли оперативні вагінальні пологи неминучі, дотримання належних методик може мінімізувати ризик розривів піхви, промежини та шийки матки.

5.3 Залишки плацентарної тканини

5.3.1. Визначення та патогенез

Плацентарна тканина та/або амніотичні оболонки, можуть перешкоджати адекватному скороченню матки і призвести до кровотечі. Діагноз ставиться, якщо спонтанне вигнання тканини не відбулося протягом 30-60 хвилин після пологів при пасивному веденні третього періоду і більше 10 хвилин при активному.

5.3.2. Епідеміологія та фактори ризику

Залишки плацентарної тканини ускладнюють менше ніж 1% пологів. Фактори ризику включають передчасні пологи, хоріоамніоніт та додаткові частки плаценти.

5.3.3. Клінічні прояви та діагностика

Залишки плацентарної тканини, зазвичай, супроводжуються матковою кровотечею та пов'язаною з нею атонією. Щоб оцінити матку на предмет залишкових продуктів зачаття, необхідно дослідити порожнину матки. Мануальне дослідження є не тільки діагностичним, але й часто лікувальним. Обмотавши досліджувану руку вологою марлею, можна полегшити видалення затриманих фрагментів плаценти та амніотичних оболонок. Якщо ручний доступ до порожнини матки утруднений або обмежений через звичку організму матері або неадекватне полегшення болю, можна використовувати трансабдомінальне або трансвагінальне ультразвукове дослідження, щоб визначити, чи є фрагменти плаценти.

5.3.4. Лікування

Після встановлення діагнозу залишки плацентарної тканини необхідно провести евакуацію вмісту матки. Терапевтичні варіанти включають ручне видалення (як зазначалося раніше) або кюретаж матки. Трансабдомінальне ультразвукове дослідження допомагає визначити, коли евакуація тканин завершена.

5.4 Коагулопатія

5.4.1. Визначення та патогенез

Коагулопатія являє собою дисбаланс між згортальною і фібринолітичною системами. Цей дисбаланс може бути спадковим або набути за походженням. Спадкові коагулопатії зустрічаються відносно рідко і мають різну етіологію. Хоча набута коагулопатія може бути ятрогенною, наприклад, пов'язана з прийомом антикоагулянтів.

Під час нормальної вагітності система гемостазу зазнає значних прокоагулянтних змін, щоб звести до мінімуму надмірну кровотечу під час пологів. Ключові зміни включають:

1. Фактори згортання крові: Спостерігається помітне підвищення рівня факторів згортання крові VII, VIII, X і фактора фон Віллебранда (vWF). Рівень фібриногену також суттєво підвищується, майже вдвічі, порівняно з невагітними. Рівні факторів V і IX залишаються стабільними або дещо підвищуються. Фактор XIII, після початкового підвищення на ранніх термінах вагітності, має тенденцію до зниження надалі.
2. Маркери активації коагуляції: Підвищуються індикатори активації коагуляції, такі як фрагменти протромбіну (PF1+2), тромбін-антитромбінові комплекси (ТАТ) і D-димер.
3. Зменшення фізіологічних антикоагулянтів: Період вагітності характеризується значним зниженням активності протеїну S і набутою стійкістю до активованого протеїну C (APC).
4. Гальмування фібринолізу: Підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1) ендотелію та PAI-2, отриманого з плаценти, пригнічує фібриноліз. Крім того, мікрочастинки материнських ендотеліальних клітин, тромбоцитів і плацентарних трофобластів посилюють прокоагулянтну дію [269].
5. Концентрація тканинного фактора (ТФ): Хоча концентрації розчинного ТФ залишаються постійними [270], активність і експресія ТФ моноцитів нижчі порівняно з невагітними жінками, що може допомогти збалансувати зміни прокоагулянтів [271, 272]. На рівні плацентарного трофобласта спостерігається підвищена експресія ТФ і низька експресія інгібітора шляху тканинного фактора (TFPI) [269].

Приблизно через чотири тижні після пологів система гемостазу, як правило, повертається до невагітного стану [273].

Хоча зрушення в бік гіперкоагуляції є природним захисним механізмом, певні захворювання або ускладнення, пов'язані з вагітністю, можуть перевантажувати фізіологію матері, що призводить до підвищеної схильності до кровотеч.

5.4.2. Епідеміологія та фактори ризику

Коагулопатія ускладнює приблизно 12 з 10 000 госпіталізацій, пов'язаних із пологами [274].

Акушерські стани, пов'язані з коагулопатією, включають відшарування плаценти, післяпологову кровотечу, прееклампсію/синдром HELLP (гемоліз, підвищення рівня печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів)/еклампсію, гостру жирову дистрофію печінки під час вагітності, емболію навколоплідними водами, сепсис, пов'язаний з вагітністю, і фетальний сепсис, пов'язаний з вагітністю.

5.4.3. Клінічні прояви, діагностика та менеджмент

Основні клінічні прояви коагулопатії споживання включають: кровотечу, гіпотензію, непропорційну втрату крові, мікроангіопатичну гемолітичну анемію та пошкодження тканин кінцевого органу (гостре ураження легень, гостра ниркова недостатність, дисфункція печінки, неврологічна дисфункція).

Коагулопатія споживання – клінічний діагноз, підтверджений лабораторними даними. Типові лабораторні відхилення включають тромбоцитопенію, гемолітичні зміни в мазку периферичної крові, зниження фібриногену, підвищення продуктів розпаду фібрину та D-димеру, а також подовження протромбінового часу та активованого часткового тромбoplastинового часу. Якщо своєчасна лабораторна оцінка недоступна, груба оцінка коагулопатії полягає у спостереженні 5 мл крові матері в порожній пробірці без антикоагулянта при кімнатній температурі протягом 8-10 хвилин. Якщо згорткок не утворюється або він утворюється та лізується, присуття значна коагулопатія з рівнем фібриногену, як правило, менше 200 мг/дл. Рівень фібриногену менше 200 мг/дл на початку післяпологової кровотечі є передвісником тяжкості стану [103].

5.4.3.1 *Набуті порушення гемостазу*

Тромбоцитопенія

Тромбоцитопенія є найпоширенішим розладом гемостазу під час вагітності, вражаючи до 10% усіх вагітностей. У нормі кількість тромбоцитів коливається від $150-400 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитопенія визначається як кількість тромбоцитів нижче $150 \times 10^9/\text{л}$. Типовим є зниження кількості тромбоцитів приблизно на 10% під час фізіологічної вагітності [275]. Спонтанна кровотеча, як правило, не виникає, якщо кількість тромбоцитів не падає нижче $30 \times 10^9/\text{л}$, хоча хірургічна кровотеча або ППК може виникнути при кількості тромбоцитів нижче $50 \times 10^9/\text{л}$. До тромбоцитопенії під час вагітності можуть призвести різні причини, а збіг у термінах і клінічних проявах цих розладів під час вагітності часто ускладнює діагностику конкретних причин.

Перед проведенням розширених досліджень або лікування вкрай важливо розглянути можливість фальшивої тромбоцитопенії, яка є лабораторним артефактом. Цей стан виникає внаслідок агрегації тромбоцитів *in vitro*, часто викликаної EDTA-індукованими антитілами проти рецепторів GPIIb/IIIa тромбоцитів [276]. Візуальний огляд крові може діагностувати цей стан, оскільки, зазвичай, видно скупчення тромбоцитів.

Гестаційна тромбоцитопенія

Гестаційна тромбоцитопенія (ГТ) є найпоширенішою причиною тромбоцитопенії під час вагітності, вражаючи 5% усіх вагітних жінок і становлячи понад 75% випадків тромбоцитопенії, пов'язаної з вагітністю. Як правило, проявляється легкою або помірною тромбоцитопенією (кількість тромбоцитів $100-150 \times 10^9/\text{л}$), ГТ часто виявляють випадково, як правило, протягом третього триместру. Кількість тромбоцитів, зазвичай, нормалізується протягом 7 днів після пологів.

ГТ є фізіологічною реакцією на вагітність, можливо, внаслідок гемодилуції та/або прискореного кліренсу тромбоцитів [277, 278]. Це доброякісний стан, не пов'язаний з материнською кровотечею

або тромбоцитопенією у плода чи новонародженого. Проте важливо контролювати кількість тромбоцитів протягом усієї вагітності, особливо якщо їхній рівень падає нижче $100 \times 10^9/\text{л}$, після чого слід переглянути діагноз. Деякі підтверджені випадки ГТ повідомляли про низькі показники до $50 \times 10^9/\text{л}$ [279].

Для роділь із ГТ епідуральна анестезія вважається безпечною, якщо кількість тромбоцитів перевищує $80 \times 10^9/\text{л}$. Спосіб розродження повинен ґрунтуватися на акушерських показаннях. Щоб мінімізувати ризики, слід уникати травматичних методів пологів та забору крові з шкіри голівки плода. У випадках, утруднення диференційної діагностики між ГТ та ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП), визначення кількості тромбоцитів пуповини може бути корисним для верифікації діагнозу та подальшого лікування.

Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура

ІТП є причиною від одного до п'яти випадків тромбоцитопенії на 10 000 вагітностей [280] і становить 5% випадків тромбоцитопенії, пов'язаної з вагітністю [278]. Зокрема, це основна причина значної тромбоцитопенії в першому триместрі. Недавнє розуміння механізмів ІТП розвинулося від ідеї про виключно посилене руйнування тромбоцитів через аутоантитіла до більш складних концепцій, що включають як порушення продукції тромбоцитів, так і опосередковані Т-клітинами ефекти [281, 282]. Як правило, ІТП ідентифікують через безсимптомну тромбоцитопенію, виявлену під час звичайних аналізів крові, хоча віддиференціювати її від ГТ може бути складно. У деяких пацієнток під час вагітності спочатку може спостерігатися важка тромбоцитопенія, а у пацієнток із ІТП, які вже існують, часто спостерігається загострення [283]. Симптоми можуть варіювати від незначних синців або петехій до кровотечі зі слизових оболонок, а в рідкісних випадках – смертельної внутрішньочерепної кровотечі.

ІТП – це діагноз виключення, який характеризується тромбоцитопенією та нормальними або підвищеними мегакаріоцитами

в кістковому мозку без інших видимих причин. Хоча остаточного лабораторного тесту на ІТП немає, запис про низький рівень тромбоцитів до вагітності є цінним для клінічної оцінки. З практичної точки зору, значна тромбоцитопенія ($<100 \times 10^9/\text{л}$) у першому триместрі, особливо якщо кількість тромбоцитів зменшується з прогресуванням гестації, свідчить про ІТП. Навпаки, помірна тромбоцитопенія, що розвивається в другому або третьому триместрі, без гіпертензії або протеїнурії, вказує на ГТ [284]. Обстеження кісткового мозку не потрібне, якщо немає підозри на такі захворювання, як лейкемія або лімфома.

Рішення щодо лікування вагітних жінок з ІТП залежать від ризику значної кровотечі у матері. Кількість тромбоцитів часто падає з настанням вагітності, досягаючи найнижчого рівня в третьому триместрі [284], що вимагає лікування для підтримки безпечної кількості тромбоцитів для пологів. Хоча частота передпологових кровотеч при ІТП матері не є підвищеною, існує невелике підвищення ризику ППК, головним чином, через хірургічні розрізи або розриви м'яких тканин, а не через плацентарне ложе [285].

Безсимптомні пацієнти з кількістю тромбоцитів вище $20 \times 10^9/\text{л}$, зазвичай, не потребують лікування напередодні пологів, але за ними слід ретельно спостерігати. Кількість тромбоцитів понад $50 \times 10^9/\text{л}$ вважається безпечною для вагінальних пологів, а кількість вище $80 \times 10^9/\text{л}$ прийнятна для кесарева розтину або спінальної/епідуральної анестезії [286].

Основні методи лікування ІТП у матері включають кортикостероїди та внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg). Важливо відзначити, що ці методи лікування матері не впливають на кількість тромбоцитів у плода чи новонародженого [1]. Для короткочасного лікування, особливо починаючи з третього триместру, ефективні кортикостероїди. Рекомендована початкова доза становить 1 мг/кг преднізолону на основі маси тіла до вагітності, яку можна зменшувати з часом [283, 286]. Однак, на додаток до загальних побічних ефектів, таких як остеопороз і збільшення маси, кортикостероїди

у вагітних жінок можуть збільшити ризик гіпертензії під час вагітності, гестаційного діабету та можуть призвести до передчасного розриву плодових оболонок.

Через можливий несприятливий вплив стероїдів на вагітних жінок IVIg все частіше використовується як основний метод лікування ІТП під час вагітності [284, 287]. IVIg є особливо доцільним, коли передбачається тривала терапія стероїдами або коли необхідні високі підтримуючі дози стероїдів (понад 7,5 мг преднізолону на добу). Стандартна доза внутрішньовенного імуноглобуліну становить 0,4 г/кг/добу протягом 5 днів, також показала ефективність схема – 1 г/кг/добу протягом 2 днів [283]. IVIg зазвичай дає швидку відповідь протягом 24 годин, швидше, ніж стероїди, і ефект триває 2–3 тижні. Для тривалого лікування можна проводити повторні одноразові інфузії IVIg, щоб запобігти симптомам геморагії та підтримувати адекватну кількість тромбоцитів для пологів.

Для жінок з тяжкими симптомами ІТП, які не реагують на пероральні стероїди або IVIg, альтернативи включають високу дозу внутрішньовенного метилпреднізолону (1,0 г), можливо, у комбінації з IVIg, або азатиоприном [286]. Однак, ці методи лікування слід застосовувати лише після ретельної оцінки ризиків. Зараз спленектомія рідко виконується під час вагітності, але залишається варіантом, якщо всі інші методи підвищення кількості тромбоцитів неефективні. В ідеалі її слід проводити в другому триместрі, причому приблизно дві третини пацієток дають позитивну відповідь. Після спленектомії важливо запобігти інфекціям, викликаним такими мікроорганізмами, як пневмококи, *Haemophilus influenzae* та *Neisseria meningitidis*. Рекомендується профілактичне введення пеніциліну і післяпологові щеплення проти цих мікроорганізмів.

Є неофіційні повідомлення про успішне використання анти-D імуноглобуліну (анти-D19) і анти-CD20 моноклонального антитіла ритуксимабу під час вагітності [288]. Однак, ці методи лікування повинні бути зарезервовані для рефрактерних випадків, коли

інші варіанти є непридатними або неефективними, доки не будуть доступні більш повні дослідження.

Діти, народжені жінками з ГТП, також можуть мати тромбоцитопенію через передачу материнського антитромбоцитарного IgG через плаценту [278, 284]. Тяжка неонатальна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $<50 \times 10^9/\text{л}$) виникає приблизно в 9-15% цих випадків, а імовірність внутрішньочерепного крововиливу у немовлят становить 0-1,5% [289].

Найбільш надійним показником тромбоцитопенії плода є історія тромбоцитопенії при пологах у попереднього брата або сестри [290]. Враховуючи низький ризик клінічно значимої неонатальної кровотечі, рішення про спосіб розродження у жінок з ГТП має ґрунтуватися виключно на акушерських факторах [283, 286]. Якщо кількість тромбоцитів у матері залишається низькою під час пологів, може знадобитися переливання тромбоцитів для лікування материнської кровотечі. Бажано уникати фетальних електродів на голові плода, забору крові з голівки плода та інструментальних пологів. Після пологів жінки з тромбоцитопенією навряд чи зазнають маткової кровотечі, якщо немає збережених продуктів зачаття, хоча кровотеча з хірургічних ран, епізіотомій або розривів промежини може мати місце. Для полегшення післяпологового болю слід уникати застосування нестероїдних протизапальних препаратів.

ГТП не виключає використання перинатальної профілактики тромбозу. Профілактичні дози низькомолекулярного гепарину (НМГ) загалом безпечні, коли кількість тромбоцитів перевищує $50 \times 10^9/\text{л}$. Після пологів у всіх новонароджених необхідно визначити кількість тромбоцитів у пуповинній крові. Від внутрішньом'язових ін'єкцій, як і від вітаміну К, слід відмовитися, поки не буде відома кількість тромбоцитів у дитини. Оскільки кількість тромбоцитів у новонароджених може продовжувати падати протягом 4–5 днів після пологів, рекомендується щоденний моніторинг. Більшість немовлят не потребують лікування, але діти з клінічною кровотечею або кількістю тромбоцитів нижче $20 \times 10^9/\text{л}$ можуть швидко реа-

гувати на IVIg. У випадках кровотечі, що загрожує життю, рекомендованим курсом лікування є трансфузія тромбоцитів у поєднанні з IVIg [283].

Вторинна автоімунна тромбоцитопенія

Антифосфоліпідний синдром

Діагноз первинного антифосфоліпідного синдрому (АФС) залежить від одночасної наявності специфічних клінічних симптомів і результатів лабораторних досліджень. Клінічно АФС ідентифікується або тромбозом судин, або повторними викиднями, а лабораторне підтвердження вимагає постійного виявлення антифосфоліпідних антитіл, таких як вовчаковий антикоагулянт або антикардіоліпінові антитіла [291]. Цей синдром асоційований з аутоімунною тромбоцитопенією в 20–40% випадків [292], хоча тяжка тромбоцитопенія зустрічається рідко і, зазвичай, не потребує лікування. Стратегії ведення АФС під час вагітності подібні до стратегій ведення первинного ІТП. Проте АФС відрізняється тим, що він асоціюється з повторними спонтанними абортами до 10 тижнів вагітності. Жінки з АФС мають підвищений ризик внутрішньоутробної затримки росту плода або смерті плода, преєклампсії та тромбозу у матері [291, 293]. Для запобігання повторних спонтанних абортів при АФС доведено ефективність схеми лікування, яка поєднує низькі дози аспірину та профілактичного використання гепарину [294].

Жінкам з АФС і тромбозом в анамнезі рекомендована як антенатальна, так і постнатальна профілактика тромбозу [295]. У випадках помірної тромбоцитопенії, асоційованої з АФС, рішення щодо антиагрегантної або антитромботичної терапії не слід суттєво змінювати [292]. Такий підхід гарантує належне управління унікальними ризиками та ускладненнями, пов'язаними з АФС, з одночасним збереженням безпеки пацієнтів.

Системний червоний вовчак

При системному червоному вовчаку (СЧВ) імунна деструкція тромбоцитів може відбуватися через антитромбоцитарні анти-

тіла або імунні комплекси. Однак, важка тромбоцитопенія рідко зустрічається при СЧВ, так менше ніж у 5% випадків кількість тромбоцитів сягає нижче $30 \times 10^9/\text{л}$ протягом прогресування захворювання [285]. Примітно, що тромбоцитопенія часто може бути початковим симптомом СЧВ, іноді з'являючись за місяці або навіть роки до будь-яких інших клінічних ознак захворювання.

Підхід до лікування ізольованої тромбоцитопенії під час вагітності, пов'язаної з СЧВ, зазвичай, відповідає рекомендаціям щодо лікування ІТП. Крім того, жінки з СЧВ мають підвищений ризик розвитку преєклампсії, яка може ще більше ускладнити ситуацію з тромбоцитопенією. Таким чином, моніторинг і лікування як СЧВ, так і його потенційних ускладнень, включаючи тромбоцитопенію, має вирішальне значення під час вагітності для забезпечення безпеки та благополуччя як матері, так і плода.

ВІЛ-індукована тромбоцитопенія

Тромбоцитопенія, пов'язана з ВІЛ, може виникнути внаслідок посиленого руйнування тромбоцитів через антитромбоцитарні антитіла або імунні комплекси, що часто спостерігається на ранніх стадіях ВІЛ. На більш запущених стадіях захворювання ліки та інфекції можуть сприяти дисфункції кісткового мозку, що призводить до тромбоцитопенії. Дослідження за участю ВІЛ-позитивних жінок показало, що близько 3% зазнали тромбоцитопенії, причому цей стан переважно пов'язаний із самою ВІЛ-інфекцією [296]. У цій групі трохи менше половини пацієнок мали кількість тромбоцитів нижче $50 \times 10^9/\text{л}$, і близько 20% мали геморагічні ускладнення [296].

Антиретровірусна терапія, як правило, допомагає покращити тромбоцитопенію і збільшити кількість тромбоцитів у ВІЛ-позитивних осіб, хоча деякі антиретровірусні препарати також можуть індукувати тромбоцитопенію. Коли імунноопосередковане руйнування є значущим фактором тромбоцитопенії, внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg) може знадобитися для лікування симптомів геморагії або для підвищення кількості тромбоцитів перед по-

логами у ВІЛ-позитивних жінок з тромбоцитопенією [296]. Кортикостероїди також можуть бути ефективними, але вони несуть ризик подальшої імуносупресії та підвищеної сприйнятливості до інфекцій.

Важливо відзначити, що тромботична тромбоцитопенічна пурпура частіше виникає у ВІЛ-інфікованих пацієнтів і потребує специфічного лікування. Крім того, рекомендується кесарів розтин для зниження ризику передачі ВІЛ від матері до дитини.

Гепарин-індукована тромбоцитопенія

Гепарин-індукована тромбоцитопенія (ГТТ) – це особливий тип медикамент-індукованої тромбоцитопенії, що виникає у 1-5% пацієнток, які отримували нефракціонований гепарин, хоча це трапляється значно рідше при застосуванні низькомолекулярного гепарину (НМГ). ГТТ є результатом антитіл проти комплексу гепарин-тромбоцитарний фактор 4, що призводить до активації та агрегації тромбоцитів. Цей стан унікальний тим, що він часто супроводжується артеріальним та/або венозним тромбозом, який може бути небезпечним для життя. Діагностичні лабораторні тести доступні для підтвердження ГТТ, про який повідомлялося під час вагітності [297, 298], хоча потенційно рідше, ніж у невагітних осіб [299]. Важливо, що фетальна тромбоцитопенія не викликає занепокоєння при ГТТ, оскільки гепарин не проникає через гемато-плацентарний бар'єр.

При клінічній підозрі на ГТТ прийом гепарину слід негайно припинити. Якщо необхідним є продовження антикоагуляції, можна використовувати данапароїд, гепариноїд, який успішно застосовувався вагітним жінкам з ГТТ [297]. Гірудин є альтернативою для невагітних пацієнток, але його використання під час вагітності обмежене і, зазвичай, не рекомендується, якщо немає інших варіантів [300]. Фондапаринукс, непрямий інгібітор фактора Ха, офіційно не схвалений для лікування ГТТ, але повідомляється про його ефективність у ліванні ГТТ під час вагітності [301, 302]. Переливання тромбоцитів протипоказано пацієнтам з ГТТ. Рутинний мо-

ніторинг кількості тромбоцитів у вагітних жінок, які приймають профілактичний НМГ, більше не вважається необхідним через дуже низьку частоту ПТ у цьому контексті [303, 304]. Проте вагітним жінкам, які отримують нефракціонований гепарин (НФГ), все ж рекомендується регулярний моніторинг [303, 304]. Згідно з рекомендаціями Британського комітету стандартів у гематології, у жінок, які отримують терапевтичні дози НМГ, слід контролювати кількість тромбоцитів [303]. Навпаки, рекомендації Королівського коледжу акушерів та гінекологів щодо венозної тромбоемболії свідчать про те, що моніторинг не є необхідним, якщо жінка не отримувала НФГ [304]. Ця різниця в рекомендаціях відображає різні рівні ризику, пов'язані з різними формами лікування гепарином під час вагітності.

Прееклампсія та HELLP синдром

Прееклампсія є станом, який вражає приблизно 6% усіх вагітностей, переважно у перших вагітних у віці до 20 або старше 30 років [278]. Діагноз ґрунтується на появі гіпертензії та протеїнурії понад 300 мг/24 год після 20 тижнів вагітності [275]. У той час як клінічні ознаки прееклампсії, зазвичай, з'являються в третьому триместрі, основні ураження, пов'язані з неадекватним ремоделюванням судинної системи матки матері клітинами трофобласту плаценти, виникають на ранніх термінах вагітності [216, 305]. Тромбоцитопенія спостерігається приблизно в 50% випадків прееклампсії, її тяжкість часто корелює з тяжкістю стану.

У деяких випадках тромбоцитопенія може виникати напередодні інших симптомів прееклампсії. Теорія щодо патогенезу тромбоцитопенії при прееклампсії передбачає надмірну активацію тромбоцитів, їх адгезію до пошкодженого або активованого ендотелію та/або очищення вкритих IgG тромбоцитів ретикулоендотеліальною системою [278]. Більшість пацієнтів із прееклампсією демонструють активацію каскаду коагуляції, але стандартні коагуляційні тести, такі як активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПЧ) і рівні фібриногену, як

правило, залишаються нормальними. Тим не менше, більш чутливі маркери гемостатичної активності, такі як D-димер і комплекси тромбін-антитромбін (ТАТ), часто підвищені. У випадках важкої прееклампсії ця активація коагуляції може призвести до споживання факторів згортання, що призводить до подовження часу тесту на згортання крові та зниження рівня фібриногену в плазмі.

HELLP синдром, який зазвичай розглядають як варіант важкого перебігу прееклампсії, є основною причиною важких захворювань печінки у вагітних [306]. Діагностичні критерії HELLP включають мікроангіопатичну гемолітичну анемію, підвищення рівня аспаратамінотрансферази (АСТ) вище 70 Од/л і тромбоцитопенію з кількістю тромбоцитів менше $100 \times 10^9/\text{л}$ [307]. Пацієнти часто відчувають сильний біль в епігастрії та правому верхньому квадранті, який може виникати без класичних симптомів гіпертензії та протеїнурії. Синдром HELLP може загостритися після пологів і має ризик рецидиву приблизно 3% під час наступних вагітностей. Зазвичай він проявляється після пологів, як правило, протягом 48 годин, але іноді може з'явитися навіть через 6 днів після пологів. Незважаючи на схожість, синдром HELLP пов'язаний зі значно вищою материнською та внутрішньоутробною захворюваністю та смертністю порівняно з прееклампсією [278].

Лікування прееклампсії/синдрому HELLP є передусім підтримуючим, зосередженим на медичній стабілізації перед пологами. Переливання тромбоцитів може бути необхідним у випадках сильної кровотечі або тромбоцитопенії, особливо якщо планується кесарів розтин, хоча тривалість життя перелитих тромбоцитів скорочується у пацієнтів з прееклампсією [275]. Регіонарну аналгезію можна розглядати, якщо кількість тромбоцитів у матері перевищує $80 \times 10^9/\text{л}$ і показники коагуляції нормальні. Коагулопатію споживання, ускладнення прееклампсії, слід лікувати свіжозамороженою плазмою (СЗП). Тяжку гіпофібриногенемію, хоч і рідко, можна лікувати за допомогою кріопреципітату або концентрату фібриногену.

Клінічні ознаки прееклампсії, зазвичай, зникають протягом кількох днів після пологів, але кількість тромбоцитів може продовжувати падати ще протягом 24-48 годин [308]. Якщо важка тромбоцитопенія, гемоліз або дисфункція органу зберігаються після пологів, плазмаферез можна розглядати як варіант лікування [309]. Однак, у таких випадках також важливо переоцінити діагноз, щоб забезпечити належне лікування. Цей комплексний підхід гарантує належний догляд як за матір'ю, так і за плодом у випадках прееклампсії або синдрому HELLP, з акцентом на раннє виявлення та відповідне лікування для зменшення ризиків і ускладнень.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітико-уремічний синдром

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) і гемолітико-уремічний синдром (ГУС) характеризуються мікроангіопатичною гемолітичною анемією та тромбоцитопенією. Хоча жоден стан не є винятковим для вагітності, їх частота помітно вища в цей період, до 10% усіх випадків ТТП трапляється у вагітних [275]. ТТП ідентифікується за комбінацією симптомів, відомих як пентада, яка включає мікроангіопатичну гемолітичну анемію (МАНА), тромбоцитопенію, неврологічні відхилення, лихоманку та дисфункцію нирок. Однак при встановленні діагнозу менше ніж у 40% пацієнтів виявляють повну п'ятірку симптомів [308]. ГУС має схожі клінічні прояви з ТТП, з особливим акцентом на ниркову дисфункцію, тоді як неврологічні аномалії частіше асоціюються з ТТП.

Центральним фактором у патогенезі ТТП є вроджений або набутий дефіцит ADAMTS 13, протеази, що розщеплює фактор фон Віллебранда. Цей дефіцит призводить до збільшення високомолекулярних мультимерів фактора фон Віллебранда (vWF), що сприяє розвитку захворювання. Цікаво, що рівні ADAMTS 13 природно знижуються під час нормальної вагітності, що може частково пояснити підвищену сприйнятливість до тромботичних мікроангіопатій, таких як ТТП під час вагітності [310].

Диференціювання між ТТП і ГУС, а також від інших мікроангіопатій, пов'язаних з вагітністю, таких як прееклампсія або синдром HELLP, може бути складним завданням. Ключові відмінності включають:

1. *Ступінь тяжкості мікроангіопатичного гемолізу*: ТТП і ГУС зазвичай включають більш важкий мікроангіопатичний гемоліз порівняно з прееклампсією або синдромом HELLP.
2. *Зв'язок з гіпертензією*: На відміну від прееклампсії або HELLP, ТТП і ГУС не пов'язані з гіпертензією.
3. *Час початку*: ТТП часто виникає в другому триместрі, ГУС зазвичай виникає після пологів, тоді як прееклампсія та синдром HELLP практично завжди з'являються в третьому триместрі [278, 308, 311].
4. *Рівні антитромбіну в плазмі*: вони нормальні при ТТП і ГУС, але знижені при прееклампсії та HELLP [308].
5. *Реакція у відповідь на пологи*: Прееклампсія та HELLP синдром загалом покращуються після пологів, тоді як ТТП та ГУС ні, що робить переривання вагітності нетерапевтичним для ТТП чи ГУС [310].

ТТП добре реагує на плазмаферез як у вагітних, так і у невагітних пацієнок, причому понад 75% досягають ремісії [275]. Обмін плазми слід починати, як тільки діагностовано ТТП, і продовжувати щодня до 48 годин після повної ремісії. Повторні цикли плазмаобміну зазвичай зберігаються до пологів. У пацієнтів з інгібіторами ADAMTS 13 існує доцільність імуносупресивної терапії. Низькі дози аспірину можуть бути рекомендовані, коли кількість тромбоцитів перевищує $50 \times 10^9/\text{л}$. Переливання тромбоцитів протипоказано при ТТП і може погіршити стан.

Лікування ГУС є підтримуючим, включаючи нирковий діаліз і переливання еритроцитів. Не було доведено, що плазмаферез є ефективним при лікуванні ГУС.

Вагітність у пацієнтів із ТТП і ГУС може ускладнюватися ішемією плаценти та більшою частотою передчасних пологів, що по-

тенційно може призвести до поганих результатів для плода. Однак ефективний менеджмент цими умовами може помітно покращити ці результати.

Гостра жирова дистрофія печінки

Гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності (ГЖДП) є рідкісним захворюванням, яке вражає приблизно одну з кожних 5000-10 000 вагітностей, переважно у жінок з першою вагітністю протягом третього триместру [312]. Точна причина ГЖДП часто невідома, хоча деякі випадки можуть бути пов'язані з дефіцитом довголанцюгової 3-гідрокси-ацил-КоА-дегідрогенази (LCHAD) [313].

Пацієнти з ГЖДП зазвичай мають чіткі ознаки ураження печінки та можуть проявляти симптоми геморагії, ймовірно, через знижений синтез факторів згортання крові та коагулопатію споживання. Ознаками коагулопатії споживання є тромбоцитопенія, подовжений активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) і протромбіновий час (ПЧ), а також зниження рівня фібриногену та антитромбіну.

ГЖДП часто вважається частиною спектру мікроангіопатій, пов'язаних з вагітністю; дійсно, до 50% пацієнтів з ГЖДП також можуть відповідати критеріям прееклампсії [314]. Ступінь мікроангіопатичного гемолізу та тромбоцитопенії при ГЖДП зазвичай менше виражений порівняно з тим, що спостерігається при HELLP синдромі, ТТП або ГУС.

Основною стратегією лікування ГЖДП є розродження, яке ініціює зворотній розвиток патологічного процесу. Порушення згортання крові у цих пацієнтів лікують за допомогою свіжозамороженої плазми (СЗП), криопреципінату, концентрату фібриногену та тромбоконцентрату. Важливо відзначити, що нормалізація коагуляційних порушень у пацієнтів з ГЖДП може тривати до 10 днів після пологів. З точки зору результатів, смертність плода, пов'язана з ГЖДП, становить близько 15%, тоді як материнська смертність становить менше 5% [312].

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання

Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром) – це комплексний клініко-патологічний стан, який визначається поширеною активацією системи згортання крові, що призводить до масивного внутрішньосудинного утворення тромбів збагачених фібрином. Як правило, цей процес споживає фактори згортання, що часто призводить до кровотечі. Однак у меншості осіб із ДВЗ-синдромом може розвинути великий тромбоз, що спричинить ішемію периферичних органів. У той час як певний ступінь коагулопатії споживання є поширеним при різних формах акушерської кровотечі, більш значний ризик зазвичай виникає через виснаження факторів згортання крові та тромбоцитів через масивну акушерську кровотечу. Таке поєднання великої кровотечі та порушення згортання крові вважається одним із найсерйозніших ускладнень під час вагітності.

Акушерська коагулопатія споживання зазвичай має гострий початок і може бути викликана численними факторами, включаючи вивільнення ТФ у кровообіг, пошкодження ендотелію в дрібних судинах і продукцію прокоагулянтних фосфоліпідів у відповідь на внутрішньосудинний гемоліз [315]. Втрата крові, разом із переливанням крові та заміщенням об'єму, також може ініціювати коагулопатію споживання. Коли акушерські ускладнення включають порушення згортання крові, часто взаємодіють декілька механізмів. До них відноситься утворення тромбіну, дефекти інгібіторів коагуляції та пригнічений фібриноліз. Тромбін не тільки сприяє активації та агрегації тромбоцитів, що призводить до закупорки мікросудин і тромбоцитопенії, але також зв'язується з антитромбіном (АТ) і тромбомодуліном, які швидко витрачаються. Взаємодія тромбіну з тромбомодуліном активує протеїн С, антикоагулянт, який також виснажується, збільшуючи ризик мікросудинного тромбозу.

При коагулопатії споживання, спричиненій сепсисом, підвищені рівні С4b-зв'язуючого білка зв'язують більше вільного про-

теїну С, що робить його недоступним як кофактор для антикоагулянтного протеїну С. Інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1) непропорційно збільшується порівняно з тканинним активатором плазміногену (tРА), що призводить до зниження фібринолізу. Як наслідок, фібрин утворюється, але не видаляється належним чином, що призводить до тромбозу малих і середніх судин. Проходження еритроцитів через ці частково закупорені судини призводить до фрагментації еритроцитів і мікроангіопатичної гемолітичної анемії.

Лікування коагулопатії споживання включає в себе кілька основних етапів:

1. *Усунення провокуючої причини*: якщо це можливо, слід усунути основну причину коагулопатії. Часто це включає положити.
2. *Корекція обтяжуючих факторів*: усунення таких факторів, як шок і гіпоксія, має вирішальне значення. Це може включати переливання еритроцитів і кисневу підтримку. При підозрі на сепсис необхідно внутрішньовенно ввести антибіотики.
3. *Замісна терапія*: поповнення відсутніх факторів згортання крові та тромбоцитів має важливе значення. Для цієї мети зазвичай використовують СЗП у дозі 15-20 мл/кг. У випадках тяжкої гіпофібриногенемії може знадобитися кріопреципітат або концентрат інактивованого вірусом фібриногену. Для підвищення рівня фібриногену в плазмі приблизно на 1 г/л використовують два пули кріопреципітату (10 донорських одиниць) або 3-5 г концентрату фібриногену. Щоб контролювати активну кровотечу, рівень тромбоцитів повинен бути вище 50×10^9 /л, використовуючи тромбоцити, сумісні за групою крові.
4. *Уникання певних груп препаратів*: гепарин і антифібринолітичні препарати, такі як транексамова кислота та апротинін, зазвичай не рекомендуються через ризик загострення кровотечі або пригнічення видалення фібрину.

5. *Моніторинг і цілі терапії*: моніторинг рівня D-димеру, кількості тромбоцитів і фібриногену допомагає скерувати замісну терапію. Метою є досягнення кількості тромбоцитів вище $50 \times 10^9/\text{л}$, рівня фібриногену понад 1,0 г/л, а також нормалізація значень АЧТЧ і ПЧ.
6. *Застосування рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa)*: Хоча rFVIIa не ліцензовано для використання під час вагітності, його застосовували у акушерських пацієнтів із важкою, резистентною до лікування кровотечею [316, 317]. Однак рекомендується дотримуватися обережності, особливо у випадках серйозної коагулопатії, через потенційний ризик тромбозу [318].
7. *Застосування рекомбінантного активованого протеїну C (raPC)*: при коагулопатії, спричиненій сепсисом, raPC був ефективним у дозі 24 мкг/кг/год протягом 96-годинної інфузії [319, 320]. Необхідна обережність пацієнтам із тяжкою тромбоцитопенією через підвищений ризик внутрішньомозкового крововиливу. Моніторинг і переливання тромбоцитів у разі необхідності є важливим. Крім антикоагулянтної ролі, raPC має протизапальну та антиапоптотичну дію [321], що потенційно пояснює його ефективність порівняно з іншими антикоагулянтами при важкому сепсисі.

5.4.3.1 Вроджені та спадкові порушення гемостазу

Синдром Бернара-Сультє

Синдром Бернара-Сультє – рідкісне аутомно-рецесивне захворювання, що характеризується аномаліями глікопротеїнів Ib, IX і V мембрани тромбоцитів внаслідок різних мутацій. У пацієнтів часто спостерігаються ранні симптоми, такі як спонтанні синці, носова кровотеча або кровотеча після незначної травми. Частим проявом є менорагія. Лабораторні результати зазвичай включають тромбоцитопенію, великі тромбоцити, подовжений час кровотечі та зниження агрегації тромбоцитів у відповідь на ристоцетин *in vitro*.

Огляд 30 вагітностей у 18 жінок із синдромом Бернара-Сульє повідомив про первинну післяпологову кровотечу (ППК) у 33% випадків і вторинну ППК у 40% випадків [322]. Варіанти лікування кровотечі під час вагітності включають транексамову кислоту, десмопресин (DDAVP), рекомбінантний активований фактор VII (rFVIIa) і переливання тромбоцитів. Однак переливання тромбоцитів зазвичай уникають, якщо це можливо, через ризик утворення алоантитіл, які можуть проникнути через плаценту та потенційно спричинити алоімунну тромбоцитопенію плода чи новонародженого. У згаданому дослідженні алоімунна тромбоцитопенія була зареєстрована у шести новонароджених, що призвело до однієї внутрішньоутробної та однієї неонатальної смерті.

При неускладнених вагінальних пологах при синдромі Бернара-Сульє рекомендується комбіноване застосування rFVIIa і транексамової кислоти. У випадках кесарева розтину або якщо кровотеча виникає під час вагінальних пологів, лікування першої лінії має бути інфузією HLA-сумісних тромбоцитів разом із транексамовою кислотою.

У контексті вроджених порушень тромбоцитів ведення пологів і анестезія потребують ретельного розгляду через підвищений ризик ускладнень кровотечі:

1. *Регіонарна аналгезія при синдромі Бернара-Сульє*: Регіонарна аналгезія, включаючи спінальну та епідуральну, протипоказана через ризик розвитку спінальної/епідуральної гематоми. Найбезпечніший спосіб пологів (вагінальний чи кесарів розтин) як для плода, так і для матері залишається предметом дискусій. Незважаючи на те, що кесарів розтин був кращим способом у більшості зареєстрованих випадків, ППК мала місце як під час вагінальних пологів, так і під час кесарева розтину. Ризик для плода в основному виникає через алоімунну тромбоцитопенію. Якщо цей стан виключено, кесарів розтин слід залишити за іншими акушерськими показаннями, а під час вагінальних пологів слід уникати трива-

лих пологів, особливо пролонгації другого періоду, і використання інструментальних пологів.

2. *Тромбастенія Гланцмана*: Цей розлад, що виникає внаслідок мутацій у мембрані тромбоцитів GP IIb/IIIa, призводить до нездатності зв'язувати фібриноген, що проявляється у надмірній менструальній крововтраті, кровотечі зі слизових оболонок та великому крововиливі після травми чи операції. Незважаючи на нормальну кількість тромбоцитів, ретракція тромбу порушується. В огляді вагітностей у жінок з тромбастенією Гланцмана антенатальна кровотеча виникла в 50% випадків, при цьому первинна ПРК була зареєстрована в 34% і вторинна ПРК у 24% [323]. Лікування було різним, але переливання тромбоцитів, іноді з додатковим rFVIIa та антифібринолітиками, було поширеним. Алоїмунізація матері проти тромбоцитів мала місце у 73% вагітностей і була пов'язана з чотирма неонатальними смертями [323]. Регіонарна анестезія протипоказана, плановий кесарів розтин проводився в 31% вагітностей, без чіткого зв'язку між способом пологів і частотою кровотечі. Плановий кесарів розтин розглядається у випадках з високим ризиком кровотечі у плода, наприклад, алоїмунізація матері.
3. *Аномалія Мея-Хеггліна*: Цей рідкісний аутосомно-домінантний стан характеризується тромбоцитопенією та гігантськими тромбоцитами, причому кількість тромбоцитів зазвичай становить від 40 до 80×10^9 /л. Незважаючи на загалом нормальну функцію тромбоцитів, може виникнути надмірна кровотеча, і пацієнтам може знадобитися переливання тромбоцитів для гемостазу під час пологів [324].

Хвороба фон Віллебранда

Хвороба фон Віллебранда (ХфВ) є найпоширенішим спадковим розладом згортання крові, яким страждає приблизно 1% загального населення без будь-яких етнічних відмінностей. Захворювання виникає або через дефіцит концентрації в плазмі структурно нор-

мального фактора фон Віллебранда (vWF), або через присутність структурно аномальної молекули фон Віллебранда зі зниженою активністю. vWF виконує дві важливі ролі в гемостазі: він діє як білок-носій для фактора VIII (FVIII) у плазмі та як сполучна молекула між тромбоцитами та субендотеліальними колагеновими волокнами.

vWF синтезується в ендотеліальних клітинах у вигляді поліпептиду з 2813 амінокислот. Цей поліпептид спочатку піддається димеризації, а потім утворює мультимери, причому деякі з них досягають молекулярної маси до 20 000 кДа. Ці мультимери з високою молекулярною масою (HMW) більш ефективні в сприянні адгезії та агрегації тромбоцитів. vWF зберігається в тільцях Вейбеля-Паладе в ендотеліальних клітинах і вивільняється в плазму за потреби. Він також виробляється в мегакаріоцитах, зберігається в α -гранулах тромбоцитів і вивільняється під час активації тромбоцитів, сприяючи накопиченню vWF у місцях пошкодження судин для посилення адгезії тромбоцитів і гемостазу.

Зрілий білок vWF має різні специфічні сайти зв'язування, кожен з яких відповідає різним видам діяльності. Один з ключових регуляторних механізмів vWF включає його розщеплення протеазою ADAMTS 13. У пацієнтів із рідкісною вродженою тромбоцитичною тромбоцитопенічною пурпурою ця протеаза є дефіцитною, що призводить до накопичення циркулюючих мультимерів та пов'язаних із цим клінічних проявів.

ХфВ поділяється на сім категорій, кожна з яких представляє різні патофізіологічні механізми, вирішальні для визначення відповідної терапії (Таб.3). Більшість випадків VWD, приблизно 70-80%, класифікуються як тип 1.

Клінічно ХфВ зазвичай проявляється як легкий або помірний розлад системи гемостазу з такими симптомами, як легке утворення синців або кровотеча на поверхні слизової оболонки. Менорагія є поширеною проблемою у невагітних жінок, іноді у важкій формі. Пацієнти з легкими формами захворювання можуть бути

безсимптомними, і діагноз часто встановлюється після серйозних гемостатичних проблем, під час хірургічного втручання або травми.

Діагностичні лабораторні тести на ХфВ включають подовжений час кровотечі та подовжений АЧТЧ. Більш точний діагноз ґрунтується на виявленні зниженої активності vWF, виміряної за допомогою активності кофактора ристоцетину (vWF:RCo) і аналізу зв'язування колагену (vWF:CB), разом із змінним зниженням антигену vWF (vWF:Ag) і фактора VIII (FVIII). Додаткові тести, які допомагають у класифікації, включають індуковану ристоцетином агрегацію тромбоцитів (RIPA), мультимерний аналіз vWF і зв'язування FVIII з аналізами vWF [325]. ХфВ типу 2В може проявлятися легкою тромбоцитопенією.

Діагностика ХфВ може бути складною, оскільки активність FVIII і vWF може бути на межі референтних значень або нормальною. Часто необхідне повторне тестування, особливо тому, що такі фактори, як стрес, фізичні вправи, нещодавня операція та вагітність, можуть підвищити рівні vWF і FVIII у плазмі, ускладнюючи діагностику [326]. Важливо також відзначити, що люди з групою крові О зазвичай мають на 15-20% нижчі рівні FVIII і vWF порівняно з людьми з групою крові А [326].

Молекулярно-генетичний аналіз особливо корисний для діагностики 2 або 3 типу ХфВ. Ідентифікація конкретної мутації може допомогти в генетичному консультуванні та запропонувати варіант пренатальної діагностики для жінок із ризиком народження дитини з важким типом 3 ХфВ.

Таблиця 3

Класифікація типів ХфВ

Тип 1	Частковий кількісний дефіцит нормального vWF
Тип 2	Якісний дефіцит vWF
Тип 2А	Якісні варіанти зі зниженими мультимерам

Тип 2В	Якісні варіанти з підвищеною спорідненістю до тромбоцитарного GP Ib
Тип 2М	Якісні варіанти з нормальним зовнішнім виглядом мультимерів
Тип 2N	Якісні варіанти з помітно зниженою спорідненістю до фактора VIII
Тип 3	Практично повний дефіцит vWF

При ХфВ підхід до лікування залежить від тяжкості захворювання, типу та клінічного контексту. Основні варіанти лікування, зазвичай, включають десмопресин (DDAVP) і препарати крові, що містять vWF [327].

DDAVP, синтетичний аналог вазопресину, працює шляхом вивільнення vWF, що зберігається в ендотеліальних клітинах, а також підвищує рівень FVIII у плазмі. Звичайним введенням є повільна внутрішньовенна інфузія 0,3 мкг/кг протягом 20 хвилин, яку можна повторювати кожні 4-6 годин до двох або трьох разів. DDAVP також можна вводити підшкірно або у вигляді назального спрею. Побічні ефекти можуть включати гіпотензію, почервоніння обличчя, затримку рідини (триває до 24 годин) і, як наслідок, гіпонатріємію. DDAVP вважається безпечним для використання під час вагітності та після пологів [328, 329].

DDAVP є особливо ефективним при 1 типі ХфВ, часто призводить до 3-5-кратного підвищення рівнів vWF і FVIII у плазмі. Однак він не має терапевтичного ефекту при ХфВ 3 типу, де базальні рівні vWF і FVIII дуже низькі. Відповідь у варіантах 2 типу менш передбачувана. Він протипоказаний при ХфВ 2В типу через потенційне загострення тромбоцитопенії.

Перш ніж покладатися на DDAVP як варіант лікування, пацієнтки (в ідеалі, якщо вони не вагітні) повинні пройти тестову дозу, щоб визначити його ефективність у підвищенні рівнів vWF/FVIII достатнього для запобігання або контролю кровотечі. Ця оцінка

перед лікуванням допомагає пристосувати підхід до лікування до конкретних потреб і відповідей кожної пацієнтки з ХфВ.

Для пацієнток із ХфВ, які або недостатньо реагують на DDAVP, або для яких DDAVP протипоказаний, концентрати vWF, отримані з плазми, є необхідною альтернативою. Рекомендована початкова доза зазвичай становить 40–60 МО/кг. Після цього можна вводити повторні дози кожні 12–24 години для підтримки рівня активності vWF (vWF:RCoF) вище 50%.

Усі наявні концентрати vWF отримують із плазми. Щоб підвищити їхню безпеку, у процес виробництва включено принаймні один етап інактивації вірусу. Це значно знижує ризик передачі вірусів, таких як віруси гепатитів або ВІЛ. Однак важливо зазначити, що з цими концентратами залишається невеликий ризик інфікування парвовірусом. Цей ризик, хоча й мінімальний, підкреслює важливість ретельного моніторингу та клінічної настороженості при використанні цих продуктів для лікування ХфВ.

ХфВ є найбільш поширеним вродженим розладом гемостазу, який зустрічається під час вагітності. Під час типової вагітності рівні FVIII і vWF прогресивно зростають [330]. Рівень vWF починає підвищуватися вже на 6-му тижні вагітності, а до третього триместру може підвищуватися в 3-4 рази. Це збільшення FVIII і vWF також спостерігається у більшості жінок з ХфВ, що потенційно може призвести до покращення наслідків кровотечі під час вагітності. Однак гемостатична реакція на вагітність змінюється в залежності як від типу, так і від тяжкості ХфВ.

У жінок із ХфВ 1 типу рівні FVIII і vWF часто підвищуються до нормального діапазону для невагітних осіб, що може приховати діагноз під час вагітності. Тим не менш, у важких випадках ХфВ 1 типу рівні можуть залишатися низькими. Вагітні жінки з 2 типом ХфВ зазвичай відчувають підвищення рівня FVIII і vWF антигенів, але без відповідного підвищення активності vWF. При 2В типі ХфВ підвищення аномальної vWF може призвести до прогресуючої та тяжкої тромбоцитопенії, хоча втручання зазвичай не потрібне. У

жінок із ХфВ 3 типу загалом не спостерігається покращення рівня FVIII або vWF під час вагітності [331].

Після пологів рівні FVIII і vWF у здорових жінок поступово повертаються до вихідного рівня протягом 4-6 тижнів. Через змінну гемостатичну реакцію на вагітність рекомендується контролювати рівні vWF і FVIII під час первинного візиту, на 28 і 34 тижні вагітності та перед будь-якими інвазивними процедурами [328]. Рівні vWF і FVIII після пологів можуть швидко знизитися, тому їх слід повторно оцінити через кілька днів після пологів, щоб забезпечити належне лікування та догляд.

Передпологова кровотеча у жінок із ХфВ зустрічається відносно рідко, але вона може виникнути після спонтанного викидня або планового переривання вагітності, іноді слугуючи початковою ознакою. Ризик кровотечі для пацієнок з ХфВ має тенденцію бути найвищим після пологів, причому ППК потенційно є першим проявом захворювання. Дослідження вказало на 18,5% частоту первинного ППК і 20% частоту вторинного ППК у жінок із ХфВ [332]. Цей ризик підвищений у жінок із типом 2 і 3 типу ХфВ і тих, у кого рівень FVIII і vWF нижче 50%. Крім того, ХфВ може посилити кровотечу внаслідок інших акушерських факторів, таких як атонія матки або травма родових шляхів. Жінки з ХфВ також можуть мати значні синці та гематоми в місцях внутрішньом'язових ін'єкцій, епізіотомії та хірургічних ран.

Якщо профіль ХфВ пацієнтки нормалізується під час вагітності, специфічна гемостатична підтримка зазвичай не потрібна. Однак для тих, у кого активність vWF (vWF:RCo) залишається нижчою за норму, необхідна підтримуюча гемостатична терапія під час вагінальних пологів або кесаревого розтину. Метою лікування є підвищення рівня активності FVIII і vWF вище 50% [332]. Пацієнти з 1 типом ХфВ можуть отримати користь від DDAVP, якщо вони сприйнятливі та не мають протипоказань, тоді як пацієнти з 2 і 3 типом ХфВ, ймовірно, потребуватимуть концентрат vWF.

Щоб звести до мінімуму ризик для плода, особливо якщо існує ризик успадкування 2 або 3 типу ХфВ або важких форм 1 типу ХфВ, слід уникати таких втручань, як інструментальні пологи та забір крові з голівки. Враховуючи підвищену частоту вторинного ППК у пацієнтів із ХфВ, дуже важливо переконатися, що плацента повністю відділена або видалена. Для мінімізації ризиків кровотечі також рекомендовано швидке та ретельне лікування будь-яких епізіотомних ран або розривів промежини.

Рішення щодо регіонарної аналгезії у жінок з ХфВ необхідно приймати з урахуванням кожного окремого випадку [333]. При ХфВ 1 типу, якщо рівні активності FVIII і vWF спонтанно нормалізуються, епідуральна анестезія загалом вважається безпечною. Однак для пацієнтів із ХфВ 2 або 3 типу, а також у пацієнтів із ХфВ 1 типу, де активність vWF залишається низькою, слід використовувати альтернативні методи знеболювання. Це пояснюється тим, що ризик кровотечі в цих сценаріях не завжди може відповідати лабораторним показникам, навіть після лікування кровотечі.

Після пологів ретельне спостереження за ППК має вирішальне значення для всіх пацієнтів із ХфВ із швидким лікуванням будь-яких невирішених проблем з гемостазом. У пацієнтів, які добре відповідають на терапію, DDAVP є кращим лікуванням для запобігання та лікування легкої та помірної ППК. Важливо підтримувати рівні FVIII і активність vWF вище 50% протягом принаймні 3 днів після вагінальних пологів і протягом 5-7 днів після кесаревого розтину.

Діагностика ХфВ 1 або 2 типу у новонароджених може бути складною і часто непотрібною задачею. Однак, якщо є підозра на 3 тип ХфВ, доцільно проаналізувати зразок пуповинної крові на активність FVIII і vWF. Щоб звести до мінімуму ризику кровотечі, слід уникати внутрішньом'язових ін'єкцій як матері, так і новонародженому. Такий підхід допомагає забезпечити безпеку та благополуччя як матері, так і дитини.

5.5 Атонія матки

5.5.1. Визначення

Атонія матки, або нездатність міометрія матки ефективно скорочуватися, є найбільш поширеною причиною первинних післяпологових кровотеч. На пізніх термінах кровотік через плацентарне ложе в середньому становить 500-700 мл/хв. Після пологів матка контролює крововтрату, стискаючи свої волокна міометрія навколо спіральних артерій. Якщо відбувається неадекватне скорочення матки, може виникнути швидка крововтрата.

5.5.2. Епідеміологія та фактори ризику

Атонія матки ускладнює 1 з 20-40 пологів і є причиною майже 80% випадків післяпологової кровотечі [334].

Атонія матки може бути дифузною, що охоплює всю матку, або осередковою, вражаючи лише її частину (наприклад, нижній сегмент матки). Фактори ризику атонії матки включають надмірне розтягнення матки (багатоплідна вагітність, багатоводдя, макросомія плода), індукція пологів, швидкі або тривалі пологи, велика багатоплідність, хоріоамніоніт, виворіт матки, залишкові продукти зачаття, аномальна плацентація та використання засобів для розслаблення матки (токолітична терапія, галогеновані анестетики, нітрогліцерин).

5.5.3. Фізіологічні аспекти скорочення матки

Скорочувальна функція клітин міометрія залежить від їх здатності підтримувати або відновлювати градієнти концентрації іонів через клітинну мембрану після стимуляції, процесу, керованого кількома метаболічними шляхами [335]. На інтенсивність скорочувальної здатності міометрія впливає різниця в концентраціях іонів усередині та поза клітиною. Як правило, мембранний потенціал спокою коливається від -60 до -90 мВ, але цей базовий рівень може бути порушений стероїдними гормонами, такими як окси-

тоцин і простагландини, які змінюють рівень електроліту в клітинах міометрія [336]. Потенціал дії виникає, коли значний приплив іонів Na^+ у клітину змінює потенціал спокою. Цей початковий стан потім відновлюється через активацію K^+ і K/Na АТФ-азних насосів, які живляться АТФ [337]. Такі гормони, як прогестерон і естроген, як правило, пригнічують скорочення, тоді як окситоцин і різні простагландини полегшують його [338-341]. Атонія матки, яка є основною причиною післяпологової кровотечі, характеризується недостатнім скороченням клітин міометрія у відповідь на ендогенний окситоцин, що виділяється під час пологів [342].

5.5.3.1. Потенціал спокою

Дослідження Бернштейна в 1911 році показало, що всі живі м'язові клітини мають біоелектричну мембрану [343]. У стані спокою малий розмір іонів калію забезпечує їх двонаправлений рух крізь клітинну мембрану, тоді як більші іони натрію переважно залишаються зовні. K^+ -насос активно транспортує іони K^+ назад у клітину, а Na^+ -насос підтримує чітку внутрішньоклітинну та позаклітинну концентрацію іонів Na^+ . Це призводить до концентрації іонів K^+ всередині клітини, яка в 40-50 разів вище під час спокою [337]. Зовнішня дифузія позитивних іонів K^+ у напрямку до області нижчої концентрації створює дифузійний потенціал, відомий як мембранний або потенціал спокою. Метаболічна активність м'язових клітин підтримує або відновлює цю диспропорцію концентрації іонів після стимуляції. Інтенсивність потенціалу спокою відображає зміну концентрації іонів всередині та поза клітиною, що впливає на скорочувальну здатність міометрія [335]. Стероїдні гормони разом з окситоцином і простагландинами можуть змінювати рівень електролітів у клітинах міометрія. Зазвичай потенціал спокою становить від -60 до -90 мВ, але гормональні фактори можуть змінити це значення [336]. Цей процес електричної стимуляції, що призводить до скорочення м'язів, називається «електромеханічною зв'язкою» [344].

5.5.3.2. Потенціал дії

Після електричної стимуляції м'язових клітин потенціал спокою може знизитися за порогове значення, викликаючи великий приплив іонів Na^+ і змінюючи концентрацію іонів через мембрану. Це викликає потенціал, протилежний потенціалу спокою, відомий як потенціал дії. Поступове зниження проникності іонів Na^+ призводить до насосів Na^+ і K^+ за допомогою ферментів АТФ і АТФази, які відновлюють концентрацію іонів до стану спокою [337]. Цей процес електричної стимуляції, необхідний для скорочення м'язових клітин, також відомий як «електромеханічний зв'язок» [344]. Критичною передумовою для цього скорочення є здатність клітини споживати енергію (АТФ і фосфокреатин), що забезпечує відповідну реакцію скорочувальних білків, таких як актин і міозин. Іони Ca^{++} , які швидко і у великих кількостях потрапляють у клітину після деполяризації мембрани, активують гідроліз АТФ (через іони Ca^{++} та Mg^{++}), викликаючи скорочення цих білків, а отже, і м'язової клітини [345]. У присутності «антагоністів» кальцію скорочення м'язів не відбувається, незважаючи на біоелектричні стимули, явище, відоме як «електромеханічне роз'єднання» [346].

Щоб м'язова клітина скорочувалася у відповідь на подразник, інтенсивність подразника повинна відповідати потенціалу спокою. «Граничний потенціал» – це необхідний рівень зниження потенціалу спокою, щоб викликати негайне скорочення м'язової клітини. Різниця між фактичним потенціалом спокою та граничним потенціалом називається «діапазон стимулу» [347].

5.5.3.3. Гормональний ефект

Прогестерон підвищує потенціал спокою та деактивує насос Na^+ , це явище називається «прогестероновим блоком». Його скорочувально-гальмівний вплив більш виражений у невагітній матці, зменшуючись під час вагітності [341]. Естрогени також підвищують потенціал спокою м'язових клітин, підвищуючи внутрішньоклітинні рівні K^+ . Одночасно вони підвищують концен-

трацію фосфокреатину, актину і міозину, посилюють активність АТФази і тим самим прискорюють передачу стимулів. У міру підвищення рівня естрогену в останньому триместрі міометрій готується до активних пологів, одночасно захищаючись від передчасних і невиправданих скорочень [340]. Навпаки, окситоцин знижує потенціал спокою майже до порогу діапазону подразнення, підвищуючи чутливість міометрія до стимуляції. Однак окситоцин уповільнює швидкість передачі стимулу [339]. Подібно до окситоцину, простагландини знижують потенціал спокою клітини, ймовірно, полегшуючи перенесення іонів Ca^{++} через клітинну мембрану, що призводить до деполаризації [338].

5.5.3.4. Ініціація, вплив та передача імпульсу

Початкові дослідження окремих м'язових волокон міометрія показали, що сегменти цих волокон, подібні до м'язових волокон серцевої вени, які мають внутрішню здатність до генерування імпульсів [335]. Ця генерація типових потенціалів дії, подібна до роботи водія ритму серця, не обмежується певними ділянками, а спостерігається в різних ділянках областях міометрія. Численні дослідження підтверджують це, підкреслюючи, що генерація первинного імпульсу часто відбувається в лівій нижній ділянці матки людини, хоча стимули можуть також походити з інших ділянок міометрія [348, 349]. Дослідження Mosler та Czekanowski в 1973 році показали посилену скоротливу активність у нижній частині невагітної матки з дещо вищою частотою скорочень на перешийку [350]. На думку цих дослідників, скорочення у невагітної матки виходять як з нижньої ділянки, так і з перешийка. Ці скорочення, як правило, некоординовані, виникають спорадично та з різною інтенсивністю. Навпаки, у вагітної матки, скорочення нижньої ділянки та перешийка більш синхронізовані, особливо до та під час пологів [350].

В даний час однозначно встановлено, що міометрій має внутрішню здатність автономно генерувати імпульси, схожі на ті,

що генерують тканини міокарда, без нервового впливу, оскільки локальні скорочення можуть бути викликані стимулами, що виникають в будь-якій ділянці. Термін «матковий пейсмейкер» відноситься до специфічної гістологічної структури, де електричні потенціали генеруються через інтеграцію фетальних і материнських стимулів, ідентифікованих як «міометріально-плацентарна пейсмейкерна зона». Кількість і розподіл цих «пейсмейкерів» усередині матки може бути різним. Розуміння цих деталей могло б прояснити різні патологічні моделі скорочувальної здатності міометрія під час пологів [339, 349].

Подібно до окремих м'язових волокон, вірогідно вважати, що весь міометрій має граничний потенціал, який зменшує потенціал спокою через вплив подразнюючого агенту, таким чином поширюючи стимул через міометрій. Отже, ширший діапазон стимулів означає відповідне зниження збудливості матки. У той час як вироблення стимулу відбувається на рівні окремих м'язових волокон міометрія, вивільнення цього імпульсу залежить не лише від місцевих факторів міометрія, але також може бути результатом автономних нервових або нервово-м'язових стимулів або навіть гормональних коливань [338, 351].

Вегетативна нервова система, що охоплює симпатичні та парасимпатичні нерви та їх нейромедіатори (ацетилхолін, норадреналін та адреналін), разом з їх клітинними рецепторами, а також стероїдними гормонами, окситоцином та простагландінами, відіграє вирішальну роль у скоротливій здатності вагітної матки. через складні нейроендокринні механізми [351]. Під час вагітності, коли парасимпатична нервова система залишається стабільною, кількість доступних адренергічних рецепторів і вміст норадреналіну в міометрії значно зменшуються [351-355].

Цікаво, що рівні катехоламінів у сироватці крові матері залишаються стабільними до початку пологів, після чого вони підвищуються. Загальновідомі фактори, такі як страх, біль і стрес, порушують рівновагу автономної нервової системи під час пологів

[337, 356]. Зв'язок між змінами психосоматичного здоров'я матері та початком затримки або передчасних пологів був встановлений за допомогою вимірювань нервово-м'язової готовності м'язів нижніх кінцівок матері. Підвищена адренергічна активність, підвищуючи чутливість до синтезу окситоцину та простагландину та через його пряму дію, призводить до вазоконстрикції та індукції пологів [354]. Адренергічний ефект у матці опосередковується через альфа-адренергічну скоротливу відповідь та інгібування бета-адренергічних рецепторів. Alquist, який вперше диференціював α - і β -рецептори в 1948 році, виявив, що норадреналін діє як нейромедіатор між симпатичними нервовими закінченнями і α -рецепторами в гладеньком'язових волокнах, викликаючи скорочення [337]. Відтоді речовини з більш сильною β 2-міметичною дією були ідентифіковані та вибірково використовуються в акушерстві як токолітики [357].

Адренергічні рецептори тепер можна виявити в міометрії та інших органах за допомогою різних методів, таких як зв'язування радіоліганду та гібридизаційна гістохімія *in situ*. Кількість цих адренергічних рецепторів змінюється залежно від рівня катехоламінів у крові і залежить від стероїдів і простагландинів. Кількість α 1-рецепторів зростає з прогестероном і падає з впливом естрогену, тоді як α 2-рецептори збільшуються внаслідок естрогенної активності [358]. Сучасне розуміння свідчить про те, що активність і чутливість α -рецепторів до α -міметичних речовин підвищуються зі зростанням рівня естрогену, тоді як активність β -міметичних речовин і чутливість β -рецепторів посилюються прогестероном. Кожен гормон також одночасно знижує чутливість і активність рецепторів антагоністів, причому естроген впливає на β -рецептори, а прогестерон – на α -рецептори [338, 359].

Детальні механізми біохімічної реакції рецепторів і точні процеси, що призводять до активації рецепторів, залишаються частково зрозумілими. Стимуляція β -рецепторів збільшує циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ), запускаючи специфічні клітин-

ні відповіді [359]. Встановлено, що рецептори зв'язуються лише з лігандами певної структури [338, 360]. Тому на реакцію клітинної мембрани м'язових волокон міометрія суттєво впливають не тільки симпатоміметики або речовини-антагоністи, але й такі гормони, як окситоцин, естроген, прогестерон і простагландини. Враховуючи хімічний і нейрофізіологічний стан матері, а також фетально-плацентарні регуляторні механізми, очевидно, що ефективна пологова стимуляція вагітної матки в термін є багатограним процесом [360]. Отже, неправильна координація та антагонізм між стимулюючими та протидіючими регуляторами часто призводять до патологічних форм скорочувальної здатності матки під час пологів [360, 361].

Процес стимуляції м'язового волокна в міометрії є автономним, незалежним від нервових волокон. Це спостерігалось як в ізольованих матках, так і в матках *in situ*, де існує координація динаміки стимулів у сусідніх ділянках міометрія, пов'язана з напрямком подовженої вісі м'язових волокон [362]. Наукові дослідження в цьому напрямку вказують, що поширення та передача стимулу в певних ділянках міометрія відбувається через локальну стимуляцію від сусідніх клітин, тоді як більші ділянки міометрія координують свої скорочення через ширший сигнальний стимул [348].

Міогенне поширення стимулу корелює зі швидкістю передачі стимулу. На цю швидкість можуть впливати α - або β -адренергічні речовини, а також окситоцин, який у високих дозах знижує цю швидкість шляхом деполаризації клітинної мембрани [360]. Garfield та ін. продемонстрували, що наприкінці вагітності існує значно більша кількість клітинних містків у формі щілинних з'єднань між клітинами міометрія порівняно з більш ранніми стадіями вагітності, де ці з'єднання є дефіцитними або відсутні [363-366]. Ці щілини починають зменшуватися приблизно через 24 години після пологів. У випадках передчасних пологів, спонтанних чи індукованих, ці з'єднання також присутні. Існування щілинних контактів між сусідніми клітинами міометрія полегшує передачу потенціалів дії шляхом зміни концентрації іонів [365].

Вважається, що помітне збільшення щільних з'єднань у клітинах міометрія до кінця вагітності покращує передачу та координацію стимулів під час початку та прогресування пологів, що є ключовим фактором успішних пологів [367]. Відомо, що естроген сприяє утворенню щільних з'єднань у міометрії, тоді як прогестерон їх гальмує. Крім того, деякі простагландини, такі як простагландин E2 (PGE2), простагландин F2 α (PGF2 α) і тромбосани, стимулюють утворення цих клітинних містків, тоді як інші, наприклад простациклін, пригнічують його [368].

5.5.4. Клінічні прояви та діагностика

Атонія матки клінічно діагностується через відсутність тону міометрія у зв'язку зі швидкою матковою кровотечею та відсутністю інших причин післяпологової кровотечі. Як правило, бімануальна пальпація матки підтверджує діагноз.

5.5.5. Профілактика та лікування

Визнаючи ці фактори ризику та швидко розпочавши каскад лікування, клініцист може мінімізувати втрату крові. Можна виділити три методи профілактики атонічної післяпологової кровотечі: (1) активне ведення третього періоду пологів, (2) спонтанне відділення плаценти під час кесарева розтину та (3) тривала післяпологова інфузія окситоцину. Активне ведення третього періоду пологів включає контрольоване витягування пуповини, масаж матки та застосування утеротонічної терапії перед відділенням плаценти. Великий систематичний огляд, у якому порівнювали активне ведення третього періоду пологів із вичікувальною тактикою, показало значне зменшення крововтрати матері, післяпологових кровотеч, затяжного третього періоду пологів та потреби в додатковому застосуванні утеротонічної терапії при застосуванні активного ведення [369].

Другою стратегією мінімізації атонії матки є можливість спонтанного відділення плаценти під час кесарева розтину. Порівняно

зі спонтанним відділенням плаценти, ручне видалення плаценти збільшує ризик післяпологового ендометриту, крововтрати та післяпологової кровотечі (>1000 мл) [370].

Останнім підходом до профілактики атонічної післяпологової кровотечі є тривала післяпологова інфузія окситоцину. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження болюсного введення окситоцину після пологів порівняно з болюсним введенням окситоцину з наступною 4-годинною внутрішньовенною інфузією виявило значне зниження атонії матки та потребу в додатковій утеротонічній терапії у жінок, які отримували тривалу інфузію окситоцину [371].

Якщо профілактичні заходи виявляються безуспішними, слід розпочати медикаментозне лікування атонії матки. Основне лікування включає бімануальний масаж матки та утеротонічну терапію.

Бімануальний масаж матки

Для забезпечення ефективного бімануального масажу матки необхідно стиснути дно матки між зовнішньою рукою та внутрішньою інтравагінальною рукою. Слід обережно уникати агресивного масажу, який може поранити великі судини широкої зв'язки.

Утеротонічна терапія

Утеротонічні препарати є основою медикаментозної терапії післяпологових кровотеч, що виникають внаслідок атонії матки. Окситоцин зазвичай призначається як засіб першої лінії. Кращим способом введення є внутрішньовенна терапія, але можливе внутрішньом'язове або внутрішньоматкове введення. Початкове лікування починається з 10-30 ОД окситоцину в 500-1000 мл кристалоїдного розчину. Короткотривалі прийоми вищих доз є безпечними, ефективними і пов'язані зі зменшенням потреби в додатковій утеротонічній терапії та комбінованому лікуванню кровотеч (утеротонічні препарати, переливання, тампонада, емболізація, хірургічне втручання) [372].

Якщо окситоцин не сприяє адекватному тонуусу матки, необхід-

но розпочати терапію другої лінії. В даний час доступні різноманітні додаткові утеротонічні засоби. Вибір препарату другого ряду залежить від його профілю побічних ефектів, а також від його протипоказань. Мізопростол, синтетичний аналог простагландину E 1, є безпечним, недорогим та ефективним утеротонічним препаратом, який не потребує охолодження. Його використовували як для профілактики, так і для лікування післяпологових кровотеч. Сублінгвальний мізопростол дозволяє зменшити дозу (200–400 мкг) і вищу біодоступність, ніж ректальне дозування (600–1000 мкг). Переваги метилергоновіну для атонії матки є його швидка біодоступність і тривалий період напіввиведення; однак до недоліків можна віднести його нестабільність при кімнатній температурі, профіль побічних ефектів і протипоказання для гіпертоніків. Природні та синтетичні простагландини є високоефективними утеротоніками. Для контролю атонії можна використовувати повторні дози внутрішньом'язового та внутрішньоутробного простагландину F 2 α . Важливо зазначити, що астма є протипоказанням до застосування простагландину F 2 α через його бронхоконстриктивні властивості. Простагландин E 2 є препаратом природного походження, який може значно покращити тонус матки; однак його несприятливий профіль побічних ефектів часто перешкоджає його застосуванню (лихоманка, озноб, нудота, блювота, діарея та головні болі).

Якщо атонія спричинена токолітичними препаратами, які порушують надходження кальцію в клітину (сульфат магнію, ніфедипін), хлорид кальцію або кальцію глюконат слід розглядати як допоміжну терапію. При внутрішньовенному введенні одна ампула (1 г на 10 мл) може ефективно підвищити тонус матки та усунути кровотечу через атонію.

Транексамова кислота

Транексамова кислота є внутрішньовенним антифібринолітичним препаратом, який використовувався для профілактики та лікування кровотечі в різних клінічних умовах. Велике рандомізоване дослідження застосування транексамової кислоти

при післяпологовій кровотечі (>500 мл для вагінальних пологів і >1000 мл для кесарева розтину) продемонструвало майже 20% зниження материнської смертності та 30% зменшення потреби в лапаротомії.[373]

Якщо фармакологічні методи не дозволяють контролювати крововилив, пов'язаний з атонією, необхідно вжити альтернативних заходів. Перед тим як приступити до цих заходів, слід ретельно оглянути статеві шляхи на наявність рваних ран. Після виключення розривів можна провести такі втручання: тампонаду матки, селективну емболізацію артерій та хірургічне втручання.

Тампонада матки

Ущільнення матки є безпечним, простим та ефективним способом контролю післяпологової кровотечі шляхом проведення тампонади на поверхню матки що кровоточить . Незважаючи на те, що технології тампонади різняться, слід дотримуватися кількох основних принципів. Пакет має бути виготовлений із довгої безперервної марлі, а не з кількох маленьких відрізків.[374]

Коли матка тампонується, її наповнення слід починати на дні матки і рухатися вниз та вбік, щоб уникнути мертвого простору для накопичення крові. Слід розглянути можливість встановлення уретрального катетера Фолея та профілактичного застосування антибіотиків для запобігання затримки сечі та інфекції відповідно. Також, слід уникати тривалої тампонади (не більше 12-24 годин) і приділяти пильну увагу життєвим показникам пацієнта та показникам крові, поки тампон на місці, щоб мінімізувати нерозпізнану триваючу кровотечу.

За останнє десятиліття балони для зупинки кровотечі значною мірою замінили традиційну тампонаду матки. Було розроблено велику кількість типів балонів, включаючи післяпологовий балон Bakri, трубку Sengstaken-Blakemore та катетер Фолея № 24. Післяпологовий балон Bakri , був розроблений спеціально для лікування післяпологових кровотеч. Повітряна куля «Bakri» після пологів складається з силіконового балона, прикріпленого до катетера.

Спущений балон вводиться в матку вручну або під контролем УЗД. Після введення його надувають стерильним фізіологічним розчином (максимум 500 мл). Надутий балон повинен адаптуватися до конфігурації матки, щоб відбулася адекватна тампонада поверхні ендометрія. Внутрішньопросвітний катетер забезпечує дренаж зсередини матки, щоб можна було постійно оцінювати кровотрату. Правильне розміщення балона має важливе значення для контролю кровотечі.

Проте у методики балонної тампонади є суттєві недоліки: неможливо достовірно контролювати робочий тиск у системі, що може призвести або до недостатнього тиску, що не сприятиме зупинці кровотечі, або до ситуації з надлишковим тиском, що може спричинити травмування оточуючих тканин, також через відносно велику площу балона після його зняття можливий ризик руйнування тромбів та відновлення кровотечі, відносна дороговизна методу також є суттєвим недоліком в сьогоdnішній соціально-економічній ситуації.

Проф. Говсєєвим Д.О. був розроблений спосіб лікування післяпологової кровотечі як після фізіологічних пологів так і після/під час кесарева розтину.

Сутність методу полягає у ремоделюванні нижнього сегменту матки, для даного методу використовують матковий катетер, який виконано із силікону у вигляді трубки, на кінці якої є три отвори (мал. 15). Завдяки катетеру відбувається адекватна евакуація вмісту з порожнини матки та його облік. Після встановлення катетера внутрішній матковий отвір притискається до стінки матки та, як наслідок, відтік вмісту з порожнини матки не відбувається. Для кращого від-



Мал. 15. Матковий катетер

току вмісту з порожнини матки катетер має 3 бічні отвори. Після скорочення матка може частково виштовхувати катетер з порожнини, у такому випадку бічні отвори розташовуються вздовж порожнини та продовжують сприяти відтоку вмісту назовні.

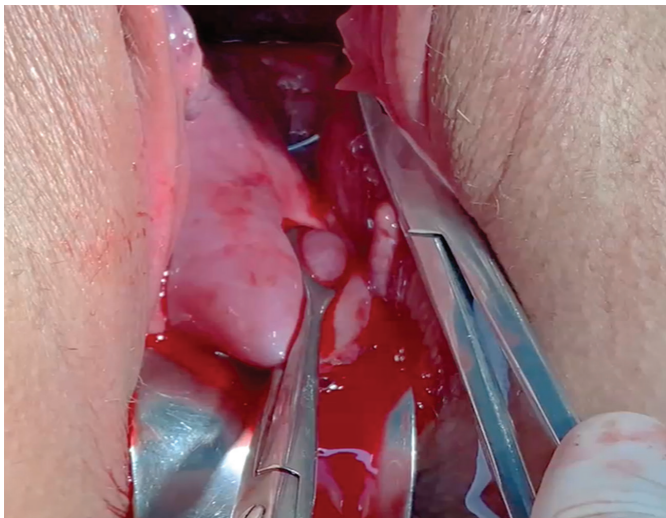
В залежності від клінічної ситуації існують два підходи застосування даного методу.

Ремодельовання нижнього сегменту після фізіологічних пологів

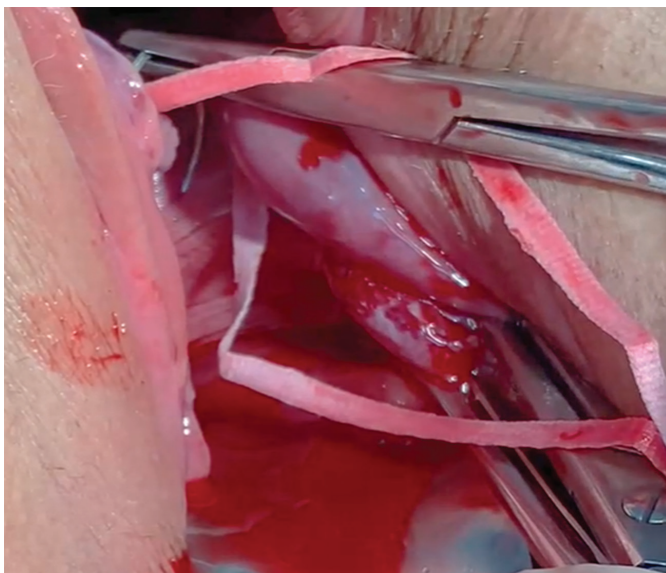
Після фізіологічних пологів і відділення плаценти оголюють шийку матки у дзеркалах, фіксують двома вікончастими затискачами та підтягують назовні до тих пір, поки не візуалізується межа між шийкою матки та склепінням піхви (мал. 16), потім виконують накладання циркулярного вікрилового шва з атравматичною ключою голкою (мал. 17, 18, 19, 20), знімають вікончасті затискачі і виконують встановлення маткового катетера у порожнину матки таким чином, щоб наявні отвори катетера знаходились вище місця затягування шва (мал.21), після встановлення маткового катетера затягують шов до фіксації катетера (мал. 22), далі проводять контрольний огляд шва, пологових шляхів, а до зовнішнього кінця катетера фіксують мірний мішок, видалення маткового катетера виконують на 2 добу післяпологового періоду.



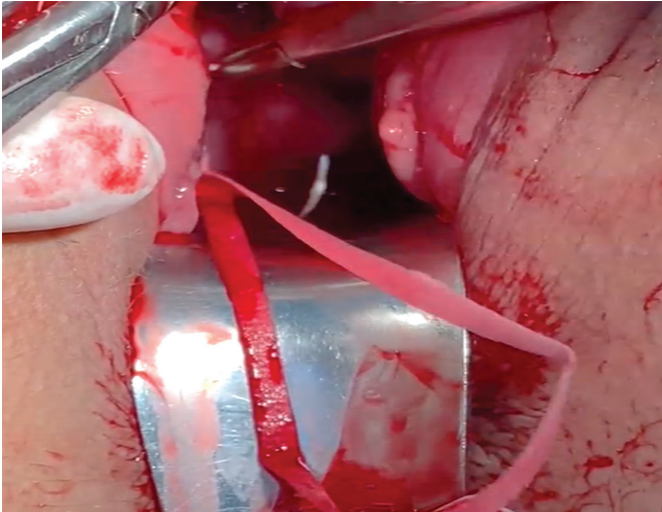
Мал.16. Оголення шийки матки



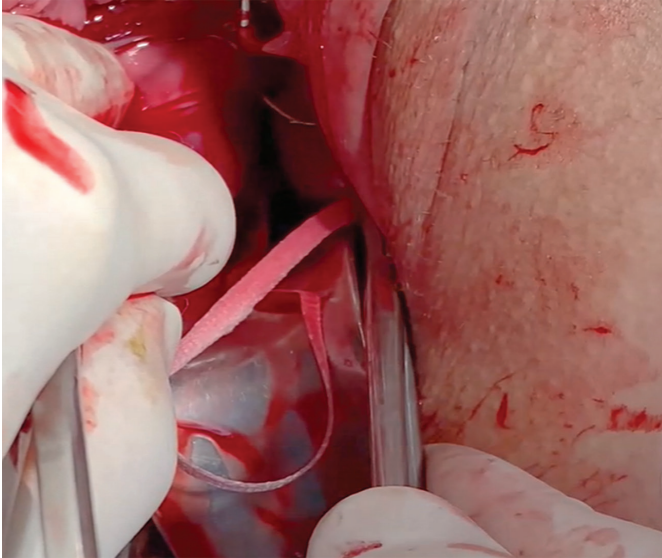
Мал. 17. Циркулярный шов (1)



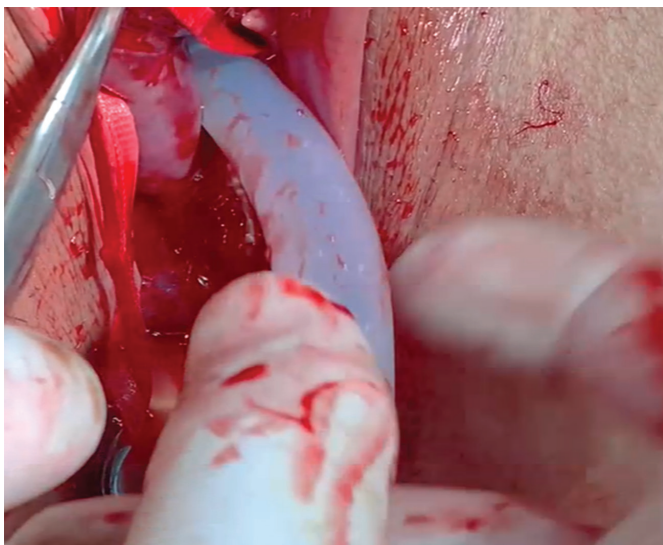
Мал.18. Циркулярный шов (2)



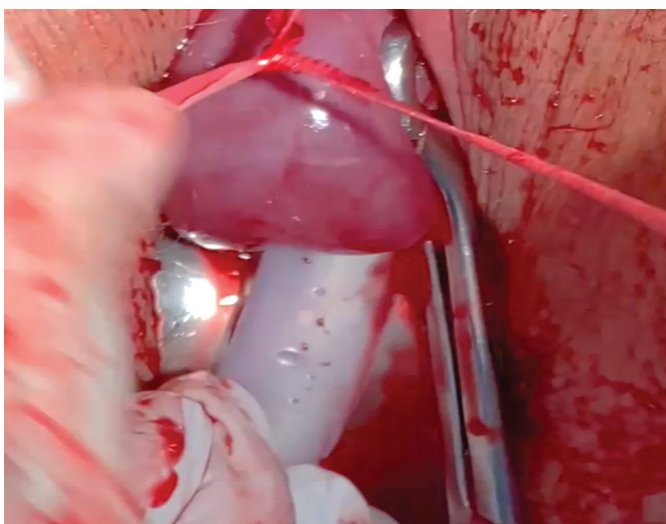
Мал. 19. Циркулярний шов (3)



Мал. 20. Циркулярний шов (4)



Мал. 21. Установка катетера



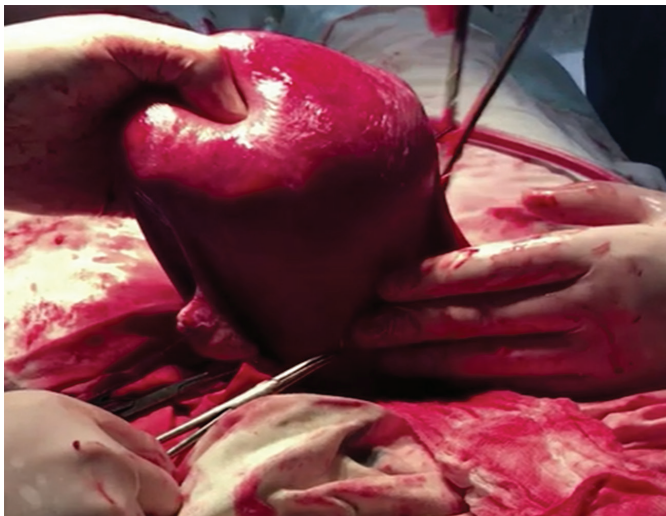
Мал. 22. Фіксація катетера

Ремодельовання нижнього сегменту під час кесарева розтину

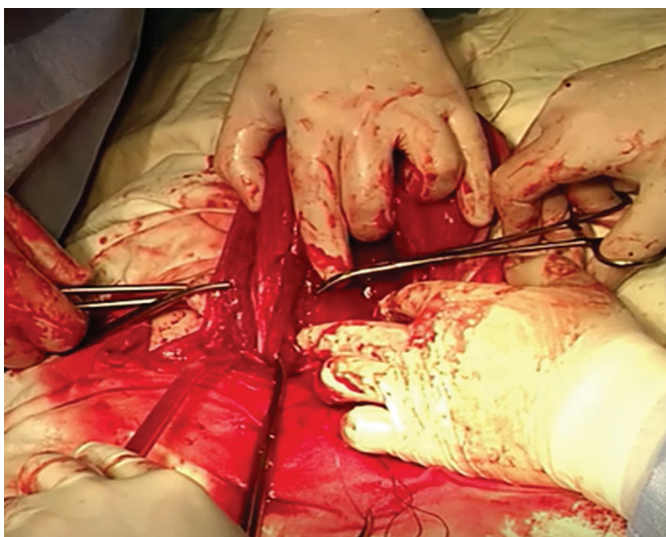
Атравматичною голкою з вікриловою ниткою виконують перший вкол у нижньому сегменті матки на відстані 2 см від внутрішнього маткового вічка та відповідно 1,5 см до ребра тіла матки з відповідного боку, уникаючи проходження судинного пучка з виколом у порожнину матки (мал. 23), другий вкол виконують з порожнини матки з виколом через задню стінку матки (мал. 24), третій вкол виконують з протилежного боку через задню стінку в порожнину матки (мал. 25), четвертий вкол виконують з порожнини матки через передню стінку матки з протилежного боку по аналогії з першим вколом (мал. 26), у подальшому виконують гофрування нижнього сегмента у напрямку першого вколу через усю товщу стінки матки (мал. 27), а після накладання шва встановлюють матковий катетер (мал. 28), після проходженням катетером цервікального каналу циркулярні отвори на катетері розташовуються вище місця накладання шва, при цьому катетер встановлю-



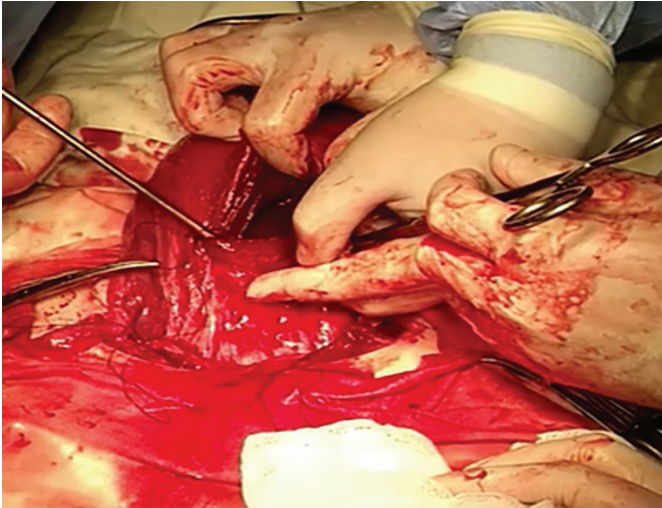
Мал. 23. Перший вкол



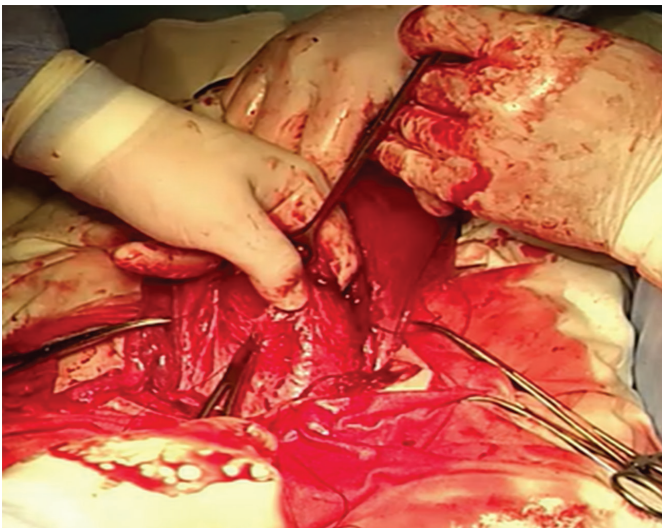
Мал. 24. Викол на задню стінку



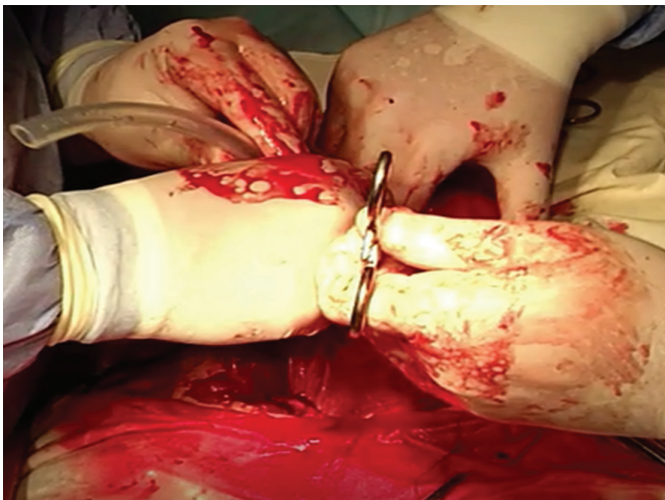
Мал. 25. Викол у порожнину



Мал. 26. Викол на передню стінку



Мал. 27. Гофрування



Мал. 28. Установка катетера



Мал. 29. Фіксація катетера

ють таким чином, щоб його кінець розташовувався у матковому куті, а вигин катетера - у протилежному від хірурга матковому куті, потім, попередньо оглянувши задню поверхню матки, виконують поступове затягнення шва під контролем пальця асистента до надійного фіксування катетера (мал. 29), а по завершенні операції кесаревого розтину до катетера фіксують мірний мішок для подальшого визначення обсягу крововтрати.

Даний метод успішно застосовується в КНП «Київський міський пологовий будинок №5», що дозволило зменшити об'єм крововтрати і досягти значних успіхів у збереженні матки при гіпотонії та передлежанні плаценти.

5.5.6. Селективна артеріальна емболізація

Селективна артеріальна емболізація стає все більш поширеним терапевтичним варіантом для гемодинамічно стабільних пацієнтів з післяпологовими кровотечами. Процедуру можна проводити самостійно або після невеликого хірургічного втручання. Діагностична тазова ангіографія використовується для візуалізації кровоточивих судин або інших судинних аномалій. Дрібні частинки Gelfoam, тимчасової желатинової губки, що розсмоктується, поміщаються в судини для закупорки. Повідомлялося про загальний рівень успіху від 90% до 97% [375].

Селективна артеріальна емболізація має ряд переваг перед хірургічним втручанням. По-перше, це дозволяє селективно закупорювати ушкоджені судини. Це може бути надзвичайно цінним за обставин аберантної тазової судинної системи (наприклад, артеріовенозні мальформації матки) або технічно складного розташування судин (наприклад, внутрішні клубові артерії). По-друге, зберігається матка і потенційна майбутня фертильність. Серія випадків повідомила про успішну вагітність після емболізації органів малого таза. Варто зазначити, що процедура має мінімальну кількість ускладнень і дає можливість лікарю відмовитися від хірургічного втручання або відкласти його. Ускладнення, пов'язані з процедурою, виникають у 3-6% випадків [376].

Повідомлені ускладнення включають постемболізаційну лихоманку, інфекцію, ішемічний біль, перфорацію судин і некроз тканин. Відносним недоліком процедури є її обмежена доступність. Необхідна своєчасна та якісна координація між акушерською бригадою та персоналом інтервенційної радіології.

5.5.7. Хірургічне втручання

Якщо атонія матки не реагує на консервативне лікування, необхідне хірургічне втручання шляхом лапаротомії. Можливі втручання включають перев'язку артерій, накладання компресійних швів на матку та гістеректомію.

Метою перев'язки артерій є зменшення перфузії матки та подальшої кровотечі. Показники успіху, про які повідомляється в літературі, варіювали від 40% до 95% залежно від того, які судини перев'язані. Перев'язка артерій може бути виконана на висхідних маткових артеріях, матково-яєчникових артеріях, та внутрішніх клубових артеріях. Оскільки перев'язка внутрішньої клубової артерії може бути технічно складною та займати багато часу, її не рекомендується використовувати як техніку першої лінії, якщо хірург не володіє високою кваліфікацією у виконанні процедури. Замість цього рекомендується поступова деваскуляризація матки.

Сьогодні це все ще вважається початковою технікою перев'язки через легкість виконання та доступність маткових артерій. Для проведення процедури висхідна маткова артерія повинна розташовуватися на межі верхнього і нижнього маткових сегментів. Розсмоктуючий шов протягують через міометрій матки на рівні нижнього сегмента матки та збоку навколо маткових судин через вільний простір у широкій зв'язці. Потім шов зав'язують, щоб притиснути судини до стінки матки. Оскільки шов накладається досить високо в нижньому сегменті матки, можна уникнути травмування сечоводу; тому сечовий міхур не потрібно мобілізувати. Одностороння перев'язка артерії зупиняє кровотечу у 10–15 % випадків, тоді як двостороння перев'язка зупиняє кровотечу у понад 90 % випадків.

Якщо кровотеча продовжується, необхідно перев'язати матково-яєчникові та внутрішньо-тазові судини. Матково-яєчникові артерії можна перев'язати так само, як описано для висхідних маткових судин.

На додаток до перев'язки артерій описані компресійні шви матки для контролю атонії. За останні два десятиліття було розроблено кілька технік, включаючи шов В-Lynch, вертикальні шви Nauman, поперечні та вертикальні шви Pereira, а також квадратних швів Cho [377].

Щоб накладати компресійний шов, пацієнтка повинна лежати в положенні дорсальної літотомії, щоб полегшити оцінку вагінальної кровотечі. Великий розсмоктуючий шов зазвичай закріплюється в міометрії матки як спереду, так і ззаду. Його пропускають безперервно або періодично навколо або через зовнішню поверхню матки і міцно зав'язують, щоб відбулося адекватне стиснення матки.

Остаточним хірургічним втручанням при рефрактерній кровотечі внаслідок атонії є гістеректомія [378]. Акушерська гістеректомія, хоча за принципом подібна до абдомінальної гістеректомії в гінекології, представляє унікальні хірургічні проблеми через анатомічні та фізіологічні зміни під час вагітності:

1. *Зміни судин і тканин:* судини матки та яєчників збільшуються та розтягуються, значно більше під час вагітності. Тканини малого таза, прилеглі до цих судин, також мають тенденцію бути набряклими та пухкими, що може ускладнити хірургічне втручання.
2. *Доступ:* вибір розрізу, будь то розріз за Пфанненштілем або розріз по нижній серединній лінії, залежить від терміновості та необхідної швидкості процедури. Багато хірургів вибирають серединний розріз для кращого огляду.
3. *Методи гемостазу:* методи досягнення гемостазу відрізняються залежно від причини кровотечі. У разі розриву матки можна використовувати затискачі Гріна або губчасті щипці, щоб стиснути краї м'язів матки, що кровоточать. Рекоменду-

ється евентрація (зовнішне видалення) матки з черевної рани. Придаткові структури повинні бути відведені збоку асистентом, тоді як хірург використовує прямі затискачі, що прилягають до верхніх сторін матки, охоплюючи круглу зв'язку, фаллопієву трубу та матково-яєчникову зв'язку. Це допомагає контролювати колатеральний кровотік з яєчникових артерій. Визначення безсудинних просторів у широкій зв'язці за допомогою транслюмінації та проведення катетера через ці простори з кожного боку, щоб охопити нижній сегмент матки безпосередньо над шийкою матки, також має вирішальне значення. Скручування та затискання цього сегмента може ефективно стискати маткові артерії, тим самим закупорюючи основну колатеральну оваріальну та маткову артерії, що підходять до матки.

4. *Догляд за судинними ніжками:* судинні ніжки під час вагітності товсті та набряклі, що вимагає подвійного перетискання. Спочатку слід зняти проксимальний затискач, а потім накласти лігатуру. Потім дистальний затискач замінюють трансфіксуючим швом. Проксимальна лігатура має вирішальне значення для запобігання утворенню гематоми в основі ніжки.
5. *Субтотальна проти тотальної гістеректомії:* якщо джерело кровотечі не включає шийку матки та паракольпос, зазвичай достатньо субтотальної гістеректомії для досягнення гемостазу. Цей підхід є перевагою, оскільки він безпечніший, швидший, простіший і має менший ризик пошкодження сечового міхура або сечоводів порівняно з тотальною гістеректомією. Однак у випадках, коли крововилив охоплює нижній сегмент матки і паракольпос, наприклад, при передлежанні плаценти, необхідна тотальна гістеректомія.
6. *Безпека сечоводів:* Щоб уникнути пошкодження сечоводу, усі затискачі слід розміщувати медіальніше від тих, що фіксують маткові артерії.
7. *Ідентифікація шийки матки:* ідентифікація шийки матки

може бути складною, особливо під час гістеректомії, виконаної при повному розкритті шийки матки. Якщо вже є розріз матки, може бути корисним просунути палець через цей розріз, щоб зачепити та визначити край шийки матки.

8. *Захист сечового міхура:* у випадках попереднього кесаревого розтину сечовий міхур, будучи потенційно спаяним з нижнім сегментом матки та шийкою матки, піддається особливому ризику. Перевірка цілісності сечового міхура під час операції має вирішальне значення. Це можна зробити, маніпулюючи грушею катетера Фоля, щоб перевірити, чи видно її крізь стінку сечового міхура. Наповнення сечового міхура кольоровою рідиною, наприклад метиленовим синім, допомагає оцінити будь-яку травму сечового міхура. Після ушивання цілісність сечового міхура можна перевірити за допомогою введення в нього метиленового синього. Розриви сечового міхура слід усунути двома шарами поліглактинових (вікрилових) швів 3/0. Для решти процедури зазвичай використовується полігактин № 1 (вікрил) або еквівалентний шов.
9. *Післяопераційна цистоскопія для перевірки цілісності сечоводу:* якщо є будь-які сумніви щодо цілісності сечоводів, особливо після обширного відновлення сечового міхура, післяопераційна цистоскопія може підтвердити їх цілісність. Це робиться шляхом спостереження за потоком сечі з кожного отвору сечоводу, часто цьому сприяє внутрішньовенне введення індигокарміну та очікування 10-15 хвилин.
10. *Лікування травм сечовивідних шляхів:* у контексті надзвичайної ситуації та з огляду на наявні ресурси ідеальним є виявлення та лікування будь-яких пошкоджень сечового міхура чи сечоводу під час гістеректомії. Відстрочена діагностика до післяопераційного періоду призводить до збільшення клінічної захворюваності, складного діагностичного та хірургічного лікування [379].

11. *Лікування триваючої тазової кровотечі*: у рідкісних випадках кровотеча після гістеректомії може зберігатися в основі таза, незважаючи на перев'язку видимих ніжок. Цю кровотечу, часто пов'язану з дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові (ДВЗ), можна контролювати шляхом застосування тампонади тазу. Це тимчасове або постійне гемостатичне рішення дає час для досягнення гематологічної стабільності або виконання судинної емболізації [380].
12. *Післяопераційний догляд*: продовжуйте періопераційну антибіотикопрофілактику протягом 24-48 годин. Упевнившись у стабільності гемостазу, починайте тромбопрофілактику гепарином.
13. *Документація*: зробіть детальні післяопераційні протоколи, що стосуються передопераційних подій, показань до гістеректомії та хірургічних деталей.
14. *Післяопераційне консультування*: досвідчений акушер-гінеколог надає пацієнтці вичерпне пояснення подій. Враховуючи потенційну емоційну травму серйозних ускладнень і втрати матки, співчутливе пояснення та підтримуюче подальше спостереження мають вирішальне значення.

Екстрена акушерська гістеректомія може бути особливо психологічно руйнівною для жінок, що вперше народжують через вплив на фертильність. Таким чином, акушери повинні бути готові застосувати альтернативні методи збереження матки для контролю кровотечі, коли це можливо. Антенатальне розпізнавання станів, що підвищують ризик важкої акушерської кровотечі, як-от передлежання/прирощення плаценти, має спонукати до направлення до лікарні, обладнаної для альтернативних методів гістеректомії, там де це можливо.

Зрештою, акушер повинен балансувати між застосуванням неефективних альтернативних методів, які можуть призвести до подальших ускладнень, таких як ДВЗ-синдром, і вибором остаточної гістеректомії, яка рятує життя. Цей процес прийняття рішень уособлює мистецтво акушерського судження за складних умов.

Список літератури

1. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, Lopez AD, Lozano R, Murray CJ. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *The lancet*. 2010;375(9726):1609-1623.
2. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *The lancet*. 2006; 368(9542):1189-1200.
3. Van Lerberghe W, De Brouwere V. Of blind alleys and things that have worked: history's lessons on reducing maternal mortality. *Safe motherhood strategies: a review of the evidence*. 2001.
4. Rosenberg K, Trevathan W. Bipedalism and human birth: The obstetrical dilemma revisited. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*. 1995; 4(5):161-168.
5. Rosenberg K, Trevathan W. Birth, obstetrics and human evolution. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002; 109(11):1199-1206.
6. Rosenberg KR. The evolution of modern human childbirth. *American journal of physical anthropology*. 1992; 35(S15):89-124.
7. Trevathan WR. *Human birth: An evolutionary perspective*: Routledge; 2017.
8. Wislocki GB: On the placentation of primates, with a consideration of the phylogeny of the placenta. 1929.
9. Lockett WP. Comparative development and evolution of the placenta in primates. 1974.
10. Mossman HW. Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures. *Contrib Embryol Carneg Instn*. 1937; 26:129-246.
11. Mossman HW. Vertebrate fetal membranes. (No Title)/ 1987.
12. Jansson T, Powell TL. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor?—a review. *Placenta*, 2006; 27:91-97.
13. Grosser O. Vergleichende anatomie und entwicklungsgeschichte der eihäute und der placenta: mit besonderer berücksichtigung des menschen: Wilhelm Braumüller; 1909.
14. Ramsey EM, Houston ML, Harris JW. Interactions of the trophoblast and maternal tissues in three closely related primate species. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1976; 124(6):647-652.
15. Blankenship TN, Enders AC. Modification of uterine vasculature during pregnancy in macaques. *Microscopy research and technique*. 2003; 60(4):390-401.
16. Pijnenborg R, D'Hooghe T, Vercruyse L, Bamba C. Evaluation of trophoblast invasion in placental bed biopsies of the baboon, with immunohistochemical localisation of cytokeratin, fibronectin, and laminin. *Journal of medical primatology*. 1996; 25(4):272-281.
17. Enders AC, Lantz KC, Schlafke S. Preference of invasive cytotrophoblast for maternal vessels in early implantation in the macaque. *Cells Tissues Organs*. 1996; 155(3):145-162.
18. Carter AM, Pijnenborg R. Evolution of invasive placentation with special reference to non-human primates. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2011; 25(3):249-257.
19. Robillard PY, Dekker GA, Hulsey TC. Evolutionary adaptations to pre-eclampsia/eclampsia in humans: low fecundability rate, loss of oestrus, prohibitions of incest and systematic polyandry. *American journal of reproductive immunology*. 2002; 47(2):104-111.
20. Kliman HJ. Uteroplacental blood flow: the story of decidualization, menstruation, and trophoblast invasion. *The American journal of pathology*. 2000; 157(6):1759-1768.
21. Espinoza J, Romero R, Mee Kim Y, Kusanovic JP, Hassan S, Erez O, Gotsch F, Gabor Than

- N, Papp Z, Jai Kim C. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. *Journal of perinatal medicine*. 2006;34(6):447-458.
22. Fisher SJ. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2004; 2:1-4.
 23. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ: Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Human reproduction update* 2006, 12(6):747-755.
 24. Carter AM, Martin RD. Comparative anatomy and placental evolution. *Placental bed disorders*. 2010:85-96.
 25. Hennessy A, Gillin AG, Painter DM, Kirwan PJ, Thompson JF, Horvath JS. Evidence for preeclampsia in a baboon pregnancy with twins. *Hypertension in Pregnancy*. 1997; 16(2):223-228.
 26. Tikkanen M. Etiology, clinical manifestations, and prediction of placental abruption. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010; 89(6):732-740.
 27. Moore LE, Gonzalez I. Placenta percreta with bladder invasion diagnosed with sonography: images and clinical correlation. *Journal of Diagnostic Medical Sonography*. 2008; 24(4):238-241.
 28. Shintaku M, Hwang MH, Amitani R. Primary choriocarcinoma of the lung manifesting as diffuse alveolar hemorrhage. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006; 130(4):540-543.
 29. Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2005; 32(4):661-684.
 30. Hemberger M, Nozaki T, Masutani M, Cross JC. Differential expression of angiogenic and vasodilatory factors by invasive trophoblast giant cells depending on depth of invasion. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2003; 227(2):185-191.
 31. Choo WL, Chua S, Chong YS, Vanaja K, Oei P-L, Ho LM, Roy AC, Arulkumaran S. Correlation of Change in Uterine Activity to Blood Loss in the Third Stage of Labour. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1998; 46(3):178-180.
 32. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2008; 22(6):999-1012.
 33. Khan RU, El-Refaey H: Pathophysiology of postpartum hemorrhage and third stage of labor. *Postpartum Hemorrhage*. 2006; 93(3):243-253.
 34. Noakes D, Parkinson T, England G. *Veterinary reproduction and obstetrics*. 2019.
 35. Rooney JR. Internal hemorrhage related to gestation in the mare. 1964.
 36. Halbwax M, Mahamba CK, Ngalula A-M, Andre C. Placental retention in a bonobo (*Pan paniscus*). *Journal of Medical Primatology*. 2009; 38(3).
 37. Bronson E, Deem SL, Sanchez C, Murray S. Placental retention in a golden lion tamarin (*Leontopithecus rosalia*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*. 2005; 36(4):716-718.
 38. Rockwell LC, Vargas E, Moore LG. Human physiological adaptation to pregnancy: Inter- and intraspecific perspectives. *American Journal of Human Biology*. 2003; 15(3):330-341.
 39. Abitbol MM. Growth of the fetus in the abdominal cavity. *American Journal of Physical Anthropology*. 1993; 91(3):367-378.
 40. Baur R. Morphometric data and questions concerning placental transfer. *Placenta*. 1981; 2(Suppl.):35-44.
 41. Baur R. *Morphometry of the placental exchange area*: Springer Science & Business Media; 2012.

42. Martin RD. Human brain evolution in an ecological context. (No Title). 1983.
43. Martin RD. Human reproduction: a comparative background for medical hypotheses. *Journal of Reproductive Immunology*. 2003; 59(2):111-135.
44. Smith RJ, Leigh SR. Sexual dimorphism in primate neonatal body mass. *Journal of human evolution*. 1998;34(2):173-201.
45. Holliday M. Metabolic rate and organ size during growth from infancy to adolescence and during late gestation and early infancy. *Pediatrics*. 1971; 47(10141):17.
46. Aiello LC, Wheeler P. The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. *Current anthropology* 1995; 36(2):199-221.
47. Rutherford J, Abrams E, Clancy K, DeMartelly V, Said S. DEVELOPING THE BRAIN: A POTENTIAL ROLE FOR THE PLACENTA IN HOMININ BRAIN EVOLUTION? In: PLACENTA: 2012: WB SAUNDERS CO LTD 32 JAMESTOWN RD, LONDON NW1 7BY, ENGLAND; 2012: A66-A66.
48. Hisaw FL, Zarrow MX. The physiology of relaxin. *Vitam Horm*. 1950;8:151-78.
49. Putschar WG. The structure of the human symphysis pubis with special consideration of parturition and its sequelae. *American Journal of Physical Anthropology*. 1976; 45(3):589-594.
50. Dienske H. A comparative approach to the question of why human infants develop so slowly. *Primate ontogeny, cognition and social behaviour*. 1986:145-154.
51. Zihlman AL. Natural history of apes: life history features in females and males. *The evolving female: a life history perspective*. 1997:86-103.
52. Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development1. *The Journal of nutrition* 2007, 137(4):855-859.
53. Cetin I, Alvino G, Cardellicchio M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *The Journal of physiology*. 2009; 587(14):3441-3451.
54. Duttaroy AK. Transport of fatty acids across the human placenta: a review. *Progress in lipid research*. 2009; 48(1):52-61.
55. Rutherford JN, Tardif SD. Developmental plasticity of the microscopic placental architecture in relation to litter size variation in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *Placenta*. 2009; 30(1):105-110.
56. Lindqvist PG, Dahlback B. Carriership of Factor V Leiden and evolutionary selection advantage. *Current Medicinal Chemistry*. 2008; 15(15):1541-1544.
57. Zivelin A, Mor-Cohen R, Kovalsky V, Kornbrot N, Conard J, Peyvandi F, Kyrle PA, Bertina R, Peyvandi F, Emmerich J. Prothrombin 20210G> A is an ancestral prothrombotic mutation that occurred in whites approximately 24 000 years ago. *Blood*. 2006; 107(12):4666-4668.
58. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe G, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *British journal of haematology*. 2006; 132(2):171-196.
59. Lefeber Y, Voorhoeve HW. Indigenous customs in childbirth and child care: *Uitgeverij Van Gorcum*; 1998.
60. Högberg U. The decline in maternal mortality in Sweden: the role of community midwifery. *American journal of public health*. 2004; 94(8):1312-1320.
61. Akiyama S. Millenium development goals. *New Approaches to Development and Changing Sector Issues* 2005, 34.
62. Bain R, Slaymaker T. Progress in tracking Inequalities: Lessons from MDG Monitoring. *Equality in Water and Sanitation Services*. 2018:3-23.
63. Organization WH. Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division: World Health Organization; 2023.

64. Abou Zahr C. Antepartum and postpartum haemorrhage. Health dimensions of sex and reproduction. 1998.
65. Lalonde A, Daviss B, Acosta A, Herschderfer K. Postpartum Hemorrhage today: Living in the shadow of the Taj Mahal. POSTPARTUM HEMORRHAGE 2006;24.
66. Thevakumar A, Valayatham V, Bewley S: Defining obstetric terms: The need for gold standards. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008; 28(1):36-43.
67. No G-tG. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *Bjog*. 2016; 124:e106-e149.
68. Menard MK, Main EK, Currigan SM. Executive summary of the reVITALize initiative: standardizing obstetric data definitions. *Obstetrics & Gynecology*. 2014; 124(1):150-153.
69. Mavrides E, Allard S, Chandrharan E, Collins P, Green L, Hunt B, Riris S, Thomson A. Prevention and management of postpartum haemorrhage. *Bjog*. 2016; 124(5):e106-149.
70. Parizek A, Binder T, Blaha J, Blatny J, Bursik M, Feyereisl J, Janku P, Kokrdova Z, Krepelka P, Kvasnicka J. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PERIPARTAL LIFE THREATENING BLEEDING Czech-Slovak interdisciplinary consensus. *Ceska Gynekologie-Czech Gynaecology*. 2018; 83(1-2):150-157.
71. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, Rouse DJ. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015; 213(1):76. e71-76. e10.
72. Walfish M, Neuman A, Wlody D. Maternal haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia*. 2009; 103(suppl_1):i47-i56.
73. Organization WH. WHO recommendation on advance misoprostol distribution to pregnant women for prevention of postpartum haemorrhage. 2020.
74. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum hemorrhage: prevention and treatment. *American family physician*. 2017; 95(7):442-449.
75. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *European Journal of Anaesthesiology* | *EJA*. 2017; 34(6):332-395.
76. Belfort MA, Levine D. Secondary (late) postpartum hemorrhage. *UpToDate2022*. 2018.
77. Newsome J, Martin JG, Bercu Z, Shah J, Shekhani H, Peters G. Postpartum hemorrhage. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2017; 20(4):266-273.
78. Kroh S, Waters JH. Obstetrical hemorrhage. *Anesthesiology clinics*. 2021;39(4):597-611.
79. Anderson JM, Etches D. Prevention and management of postpartum hemorrhage. *American family physician*. 2007; 75(6):875-882.
80. Deneux-Tharoux C, Bonnet M-P, Tort J. Épidémiologie de l'hémorragie du post-partum. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. 2014; 43(10):936-950.
81. Escobar MF, Nassar AH, Theron G, Barnea ER, Nicholson W, Ramasauskaite D, Lloyd I, Chandrharan E, Miller S, Burke T. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022; 157:3-50.
82. Oyelese Y, Ananth CV: Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2010;53(1):147-156.
83. Ruiter L, Kazemier BM, Mol BW, Pajkrt E. Incidence and recurrence rate of postpartum hemorrhage and manual removal of the placenta: A longitudinal linked national cohort study in The Netherlands. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; 238:114-119.
84. Nyfløt LT, Stray-Pedersen B, Forsen L, Vangen S. Duration of labor and the risk of severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *PLoS one*. 2017; 12(4):e0175306.

85. Ende HB, Lozada MJ, Chestnut DH, Osmundson SS, Walden RL, Shotwell MS, Bauchat JR. Risk factors for atonic postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2021; 137(2):305-323.
86. Mehrabadi A, Hutcheon J, Lee L, Kramer M, Liston R, Joseph K. Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013; 120(7):853-862.
87. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle M-H, Ford JB, Joseph K, Lewis G, Liston RM, Roberts CL. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC pregnancy and childbirth*. 2009, 9:1-10.
88. Mehrabadi A, Liu S, Bartholomew S, Hutcheon JA, Kramer MS, Liston RM, Joseph K. System MHSGotCPS: Temporal trends in postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage in Canada from 2003 to 2010. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2014, 36(1):21-33.
89. Joseph K, Rouleau J, Kramer M, Young D, Liston R, Baskett T, System MHSGotCPS. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007; 114(6):751-759.
90. Lutomski J, Byrne B, Devane D, Greene R. Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2012; 119(3):306-314.
91. Lisonkova S, Mehrabadi A, Allen VM, Bujold E, Crane JM, Gaudet L, Gratton RJ, Ladhani NNN, Olatunbosun OA, Joseph K. Atonic postpartum hemorrhage: blood loss, risk factors, and third stage management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2016; 38(12):1081-1090. e1082.
92. Rousseau A, Rozenberg P, Perrodeau E, Deneux-Tharaux C, Ravaud P. Staff and institutional factors associated with standard care in the management of postpartum hemorrhage. *PLoS On.e* 2016; 11(3):e0151998.
93. Rousseau A, Rozenberg P, Perrodeau E, Deneux-Tharaux C, Ravaud P. Variations in postpartum hemorrhage management among midwives: a national vignette-based study. *PLoS One*. 2016; 11(4):e0152863.
94. Voillequin S, Rozenberg P, Ravaud P, Rousseau A. Promptness of oxytocin administration for first-line treatment of postpartum hemorrhage: a national vignette-based study among midwives. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022; 22(1):353.
95. Schlembach D, Helmer H, Henrich W, Von Heymann C, Kainer F, Korte W, Kühnert M, Lier H, Maul H, Rath W: Peripartum haemorrhage, diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2018, 78(04):382-399.
96. Sentilhes L, Merlot B, Madar H, Sztark F, Brun S, Deneux-Tharaux C: Postpartum haemorrhage: prevention and treatment. *Expert review of hematology* 2016, 9(11):1043-1061.
97. Fukami T, Koga H, Goto M, Ando M, Matsuoka S, Tohyama A, Yamamoto H, Nakamura S, Koyanagi T, To Y. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage among transvaginal deliveries at a tertiary perinatal medical facility in Japan. *PLoS one*. 2019; 14(1):e0208873.
98. Edwards HM, Svare JA, Wikkelso AJ, Lauenborg J, Langhoff-Roos J. The increasing role of a retained placenta in postpartum blood loss: a cohort study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019; 299:733-740.
99. Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M: Obstetric risk factors and outcome of

- pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2005; 18(3):149-154.
100. Perlman NC, Carusi DA. Retained placenta after vaginal delivery: risk factors and management. *International journal of women's health*. 2019; 527-534.
 101. Okada A, Okada Y, Inoue M, Narumiya H, Nakamoto O. Lactate and fibrinogen as good predictors of massive transfusion in postpartum hemorrhage. *Acute medicine & surgery*. 2020; 7(1):e453.
 102. Epstein D, Solomon N, Korytny A, Marcusohn E, Freund Y, Avrahami R, Neuberger A, Raz A, Miller A. Association between ionised calcium and severity of postpartum haemorrhage: a retrospective cohort study. *British Journal of Anaesthesia*. 2021; 126(5):1022-1028.
 103. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux M, Huisse M. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5(2):266-273.
 104. Huang R. Racial and Age-Related Disparities in Infant and Maternal Mortality in the United States from 2000-2019. *McGill University (Canada)*; 2022.
 105. Dupont C, Touzet S, Colin C, Deneux-Tharoux C, Rabilloud M, Clement H, Lansac J, Colle MB, Rudigoz R. Incidence and management of postpartum haemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2009; 18(4):320-327.
 106. Cameron CA, Roberts CL, Bell J, Fischer W. Getting an evidence-based post-partum haemorrhage policy into practice. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 2007; 47(3):169-175.
 107. Smith JM, Currie S, Cannon T, Armbruster D, Perri J. Are national policies and programs for prevention and management of postpartum hemorrhage and preeclampsia adequate? A key informant survey in 37 countries. *Global Health: Science and Practice*. 2014; 2(3):275-284.
 108. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, Bell EA, Brown HL, Hage ML, Mitra AG, Moise Jr KJ, Callaghan WM. Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review. *Obstetrics & Gynecology*. 2005; 106(6):1228-1234.
 109. Briley A, Seed PT, Tydeman G, Ballard H, Waterstone M, Sandall J, Poston L, Tribe RM, Bewley S. Reporting errors, incidence and risk factors for postpartum haemorrhage and progression to severe PPH: a prospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014; 121(7):876-888.
 110. Bouvier-Colle MH, Ould El Joud D, Varnoux N, Goffinet F, Alexander S, Bayoumeu F, Beaumont E, Fernandez H, Lansac J, Lévy G. Evaluation of the quality of care for severe obstetrical haemorrhage in three French regions. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2001; 108(9):898-903.
 111. Brace V, Kernaghan D, Penney G. Learning from adverse clinical outcomes: major obstetric haemorrhage in Scotland, 2003–05. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007; 114(11):1388-1396.
 112. Sobhy S, Arroyo-Manzano D, Murugesu N, Karthikeyan G, Kumar V, Kaur I, Fernandez E, Gundabattula SR, Betran AP, Khan K. Maternal and perinatal mortality and complications associated with caesarean section in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2019; 393(10184):1973-1982.
 113. Morau E, Ducloy J, Le Roux S, Weber P. Mortalité maternelle par hémorragie, résultats de l'ENCM, France 2010–2012. *Anesthésie & Réanimation*. 2018; 4(1):39-46.
 114. Saucedo M, Deneux-Tharoux C, Bouvier-Colle M-H. Ten years of confidential inquiries into maternal deaths in France, 1998–2007. *Obstetrics & Gynecology*. 2013; 122(4):752-760.

115. Buckland SS, Homer CS. Estimating blood loss after birth: using simulated clinical examples. *Women and Birth*. 2007;20(2):85-88.
116. Sentilhes L, Goffinet F, Vayssière C, Deneux-Tharaux C. Comparison of postpartum haemorrhage guidelines: discrepancies underline our lack of knowledge. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2017; 124(5):718-722.
117. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB, Grotegut CA, Halimeh S, Herman JH, Hofer S. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion*. 2014; 54(7):1756-1768.
118. Anger H, Durocher J, Dabash R, Winikoff B: How well do postpartum blood loss and common definitions of postpartum hemorrhage correlate with postpartum anemia and fall in hemoglobin? *PloS one*. 2019; 14(8):e0221216.
119. Organization WH, Initiative SM. The Prevention and management of postpartum haemorrhage: report of a technical working group, Geneva, 3-6 July, 1989. In.: *World Health Organization*; 1990.
120. Bláha J, Bartošová T. Epidemiology and definition of PPH worldwide. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2022; 36(3-4):325-339.
121. Kerr R, Weeks A: Postpartum haemorrhage: a single definition is no longer enough. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*; 2016; 124(5):723-726.
122. Hamm RF, Wang EY, Bastek JA, Srinivas SK: Assessing reVITALize: should the definition of postpartum hemorrhage differ by mode of delivery? *American Journal of Perinatology*. 2017; 34(05):503-507.
123. Borovac-Pinheiro A, Pacagnella R, Cecatti J, Miller S, El Ayadi A, Souza J, Durocher J, Blumenthal P, Winikoff B. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2018; 219(2):162-168.
124. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B, Dao B, Durocher J, Yalvac S, Diop A. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2010; 375(9710):217-223.
125. Winikoff B, Dabash R, Durocher J, Darwish E, Ngoc NTN, León W, Raghavan S, Medhat I, Chi HTK, Barrera G. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2010; 375(9710):210-216.
126. Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, Mandelbrot L, Tillouche N, Fontaine S, Le Goueff F. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Critical care*. 2011; 15:1-10.
127. Wikkelsø A, Edwards H, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, Hanke G, Secher E, Sharif H. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *British journal of anaesthesia*. 2015; 114(4):623-633.
128. Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ, Roger-Christoph S, Chauleur C, Morau E, Ducloy-Bouthors A, Mignon A, Raucoules M, Bongain A. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 13(4):520-529.
129. Shripad H, Rai L, Mohan A. Comparison of blood loss in induced vs. Spontaneous vaginal delivery using specialized blood collection bag. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014; 8(4):OC01.
130. Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1965; 26(4):393-399.

131. Hancock A, Weeks AD, Lavender DT. Is accurate and reliable blood loss estimation the crucial step in early detection of postpartum haemorrhage: an integrative review of the literature. *BMC pregnancy and childbirth*. 2015; 15:1-9.
132. Diaz V, Abalos E, Carroli G. Methods for blood loss estimation after vaginal birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;(9).
133. Zhang W-H, Deneux-Tharoux C, Brocklehurst P, Juszcak E, Joslin M, Alexander S. Effect of a collector bag for measurement of postpartum blood loss after vaginal delivery: cluster randomised trial in 13 European countries. *Bmj*. 2010; 340.
134. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2000; 14(1):1-18.
135. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, Ballerman C, Biringner A, Delaney M, Duperron L, Girard I, Jones D, Lee LS-Y: Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2009; 31(10):980-993.
136. Pacagnella RC, Souza JP, Durocher J, Perel P, Blum J, Winikoff B, Guelmezoglu AM: A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. *Plos one*. 2013; 8(3):e57594.
137. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *Journal of hypertension*. 2014; 32(4):849-856.
138. Henriquez DD, Bloemenkamp KW, van der Bom JG: Management of postpartum hemorrhage: how to improve maternal outcomes? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018; 16(8):1523-1534.
139. Drew T, Carvalho J, Subramanian C, Yoon E, Downey K, Thorneloe B, Balki M. The association of shock index and haemoglobin variation with postpartum haemorrhage after vaginal delivery: a prospective cohort pilot study. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2021; 45:67-73.
140. Le Bas A, Chandrabaran E, Addei A, Arulkumaran S. Use of the "obstetric shock index" as an adjunct in identifying significant blood loss in patients with massive postpartum hemorrhage. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2014. 124(3):253-255.
141. Makino Y, Miyake K, Okada A, Ikeda Y, Okada Y. Predictive accuracy of the shock index for severe postpartum hemorrhage in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2022; 48(8):2027-2037.
142. Quiñones JN, Uxer JB, Gogle J, Scorza WE, Smulian JC. Clinical evaluation during postpartum hemorrhage. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2010; 53(1):157-164.
143. Yefet E, Yossef A, Suleiman A, Hatokay A, Nachum Z. Hemoglobin drop following postpartum hemorrhage. *Scientific reports*. 2020; 10(1):21546.
144. Sheldon W, Blum J, Vogel J, Souza J, Gülmezoglu A, Winikoff B, Maternal WMSO, Network NHR. Postpartum haemorrhage management, risks, and maternal outcomes: findings from the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2014; 121:5-13.
145. Hogerzeil H, Battersby A, Srdanovic V, Stjernstrom N. Stability of essential drugs during shipment to the tropics. *British Medical Journal*. 1992; 304(6821):210-212.
146. Kartoglu U, Widmer M, Gulmezoglu M. Stability of oxytocin along the supply chain: A WHO observational study. *Biologicals*. 2017; 50:117-124.
147. Lambert P, McIntosh MP, Widmer M, Evans L, Rauscher M, Kuwana R, Theunissen F, Yeager B, Petach H. Oxytocin quality: evidence to support updated global recommendations on oxytocin for postpartum hemorrhage. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*. 2020; 13:1-13.

148. Theunissen FJ, Chinery L, Pujar YV. Current research on carbetocin and implications for prevention of postpartum haemorrhage. *Reproductive health*. 2018; 15:55-59.
149. Parpex G, Khediri Z, Michel P, Visbecq J-N, Duviquet M-J, Poncelet C. Postpartum hemorrhage: could oxytocin be the cause? Results from a morbidity and mortality review to enhance quality, safety, and relevance of care. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021; 258:299-303.
150. Ananth CV, Oyelese Y, Prasad V, Getahun D, Smulian JC. Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006; 128(1-2):15-21.
151. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Smulian JC. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. *Obstetrics & Gynecology*. 2006; 107(4):785-792.
152. Avagliano L, Bulfamante GP, Morabito A, Marconi AM. Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during pregnancy: from histology to clinical correlation. *Journal of clinical pathology*. 2011; 64(12):1064-1068.
153. Elsasser DA, Ananth CV, Prasad V, Vintzileos AM, Investigators NJ-PAS. Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010; 148(2):125-130.
154. Lockwood CJ, Kayisli UA, Stocco C, Murk W, Vatandaslar E, Buchwalder LF, Schatz F. Abruption-induced preterm delivery is associated with thrombin-mediated functional progesterone withdrawal in decidual cells. *The American journal of pathology*. 2012; 181(6):2138-2148.
155. Buhimschi CS, Schatz F, Krikun G, Buhimschi IA, Lockwood CJ. Novel insights into molecular mechanisms of abruption-induced preterm birth. *Expert reviews in molecular medicine*. 2010; 12.
156. Incebiyik A, Uyanikoglu H, Hilali NG, Sak S, Turp AB, Sak ME. Does apoptotic activity have a role in the development of the placental abruption? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 30(23):2871-2875.
157. Mackenzie AP, Schatz F, Krikun G, Funai EF, Kadner S, Lockwood CJ. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004; 191(6):1996-2001.
158. Elovitz MA, Ascher-Landsberg J, Saunders T, Phillippe M. The mechanisms underlying the stimulatory effects of thrombin on myometrial smooth muscle. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000; 183(3):674-681.
159. Krikun G, Huang S-TJ, Schatz F, Salafia C, Stocco C, Lockwood CJ. Thrombin activation of endothelial cells: a possible role in intrauterine growth restriction. *Thrombosis and haemostasis*. 2007; 97(02):245-253.
160. Cheng HT, Wang YC, Lo HC, Su LT, Lin CH, Sung FC, Hsieh CH. Trauma during pregnancy: a population-based analysis of maternal outcome. *World journal of surgery*. 2012; 36(12):2767-2775.
161. Ott J, Pecnik P, Promberger R, Pils S, Binder J, Chalubinski KM. Intra-versus retroplacental hematomas: a retrospective case-control study on pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017; 17:1-8.
162. Fitzgerald B, Shannon P, Keating S: Rounded intraplacental haematomas due to decidual vasculopathy have a distinctive morphology. *Journal of clinical pathology* 2011, 64(8):729-732.

163. Buhimschi CS, Schatz F, Krikun G, Buhimschi IA, Lockwood CJ. Novel insights into molecular mechanisms of abruption-induced preterm birth. *Expert reviews in molecular medicine*. 2010; 12:e35.
164. Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, Paidas M, Buchwalder L, Krikun G, Schatz F. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *The American journal of pathology*. 2005; 167(5):1443-1449.
165. Thachil J, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood reviews*. 2009; 23(4):167-176.
166. Ananth CV, Keyes KM, Hamilton A, Gissler M, Wu C, Liu S, Luque-Fernandez MA, Skjærven R, Williams MA, Tikkanen M. *An International Contrast of Rates of Placental: An Age-Period-Cohort Analysis*; 2015.
167. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2011; 90(2):140-149.
168. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstetrics & Gynecology*. 2006; 108(4):1005-1016.
169. Kasai M, Aoki S, Ogawa M, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015; 41(6):850-856.
170. Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, Smulian JC, Vintzileos AM. Chronic hypertension and risk of placental abruption: is the association modified by ischemic placental disease? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007; 197(3):273. e271-273. e277.
171. Ruiters L, Ravelli AC, De Graaf IM, Mol BWJ, Pajkrt E. Incidence and recurrence rate of placental abruption: a longitudinal linked national cohort study in the Netherlands. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015; 213(4):573. e571-573. e578.
172. Rasmussen S, Irgens L. Occurrence of placental abruption in relatives. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009; 116(5):693-699.
173. Ananth CV, Wilcox AJ, Savitz DA, Bowes Jr WA, Luther ER. Effect of maternal age and parity on the risk of uteroplacental bleeding disorders in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1996; 88(4):511-516.
174. Kramer MS, Usher RH, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruption placentae. *Obstetrics & Gynecology*. 1997; 89(2):221-226.
175. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyl dopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990; 162(4):960-967.
176. Mendola P, Laughon SK, Männistö TI, Leishear K, Reddy UM, Chen Z, Zhang J. Obstetric complications among US women with asthma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013; 208(2):127. e121-127. e128.
177. Breathnach FM, Donnelly J, Cooley SM, Geary M, Malone FD. Subclinical hypothyroidism as a risk factor for placental abruption: Evidence from a low-risk primigravid population. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013; 53(6):553-560.
178. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstetrics & Gynecology*. 2004; 104(1):71-77.
179. Jackson S, Fleege L, Fridman M, Gregory K, Zelop C, Olsen J. Morbidity following primary cesarean delivery in the Danish National Birth Cohort. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012; 206(2):139. e131-139. e135.
180. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women

- with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2011; 117(5):1205-1212.
181. Nyberg DA, Mack LA, Benedetti TJ, Cyr DR, Schuman WP. Placental abruption and placental hemorrhage: correlation of sonographic findings with fetal outcome. *Radiology*. 1987; 164(2):357-361.
 182. Ananth CV, Wapner RJ, Ananth S, D'Alton ME, Vintzileos AM. First-trimester and second-trimester maternal serum biomarkers as predictors of placental abruption. *Obstetrics and gynecology*. 2017; 129(3):465.
 183. Blumenfeld YJ, Baer RJ, Druzin ML, El-Sayed YY, Lyell DJ, Faucett AM, Shaw GM, Currier RJ, Jelliffe-Pawlowski LL. Association between maternal characteristics, abnormal serum aneuploidy analytes, and placental abruption. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014; 211(2):144. e141-144. e149.
 184. Tikkanen M, Hämäläinen E, Nuutila M, Paavonen J, Ylikorkala O, Hiilesmaa V. Elevated maternal second-trimester serum alpha-fetoprotein as a risk factor for placental abruption. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2007; 27(3):240-243.
 185. Ray JG, Booth GL, Alter DA, Vermeulen MJ. Prognosis after maternal placental events and revascularization: PAMPER study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016; 214(1):106. e101-106. e114.
 186. DeRoo L, Skjærven R, Wilcox A, Klungsøyr K, Wikström A-K, Morken N-H, Cnattingius S. Placental abruption and long-term maternal cardiovascular disease mortality: a population-based registry study in Norway and Sweden. *European journal of epidemiology*. 2016; 31(5):501-511.
 187. Fitzgibbon J, Morrison JJ, Smith TJ, O'Brien M. Modulation of human uterine smooth muscle cell collagen contractility by thrombin, Y-27632, TNF alpha and indomethacin. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009; 7(1):1-12.
 188. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *American journal of epidemiology*. 2001; 153(4):332-337.
 189. Li D-K, Wi S: Maternal placental abnormality and the risk of sudden infant death syndrome. *American journal of epidemiology* 1999, 149(7):608-611.
 190. Gibbs J, Weindling A. Neonatal intracranial lesions following placenta abruption. *European journal of pediatrics*. 1994; 153(3):195-197.
 191. Spinillo A, Fazzi E, Stronati M, Ometto A, Iasci A, Guaschino S. Severity of abruptio placentae and neurodevelopmental outcome in low birth weight infants. *Early human development*. 1993; 35(1):45-54.
 192. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR, Participants FIWI. Fetal imaging: Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of child health and human development, Society for Maternal-Fetal medicine, American Institute of ultrasound in medicine, American College of obstetricians and Gynecologists, American College of radiology, Society for pediatric radiology, and society of radiologists in ultrasound fetal imaging workshop. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014; 210(5):387-397.
 193. Rosati P, Guariglia L. Clinical significance of placenta previa detected at early routine transvaginal scan. *Journal of ultrasound in medicine*. 2000; 19(8):581-585.
 194. Fan D, Wu S, Liu L, Xia Q, Wang W, Guo X, Liu Z. Prevalence of antepartum hemorrhage in women with placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2017; 7(1):1-9.
 195. Ruiter L, Eschbach SJ, Burgers M, Rengerink KO, Van Pampus MG, Van Der Goes BY, Mol

- BW, De Graaf IM, Pajkrt E. Predictors for emergency cesarean delivery in women with placenta previa. *American journal of perinatology*. 2016; 33(14):1407-1414.
196. Abenhaim HA, Azoulay L, Kramer MS, Leduc L. Incidence and risk factors of amniotic fluid embolisms: a population-based study on 3 million births in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008; 199(1):49. e41-49. e48.
197. Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R, Wiznitzer A, Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011; 284(1):47-51.
198. Lavery JP. Placenta previa. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1990; 33(3):414-421.
199. Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Edozien LC, Smith G, Onwere C, Mahmood TA, Templeton A, van der Meulen JH. Risk of placenta previa in second birth after first birth cesarean section: a population-based study and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2011; 11(1):1-10.
200. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003; 188(1):275-281.
201. Shobeiri F, Jenabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2017; 30(24):2985-2990.
202. Macones GA, Sehdev HM, Parry S, Morgan MA, Berlin JA. The association between maternal cocaine use and placenta previa. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997; 177(5):1097-1100.
203. Karami M, Jenabi E, Fereidooni B. The association of placenta previa and assisted reproductive techniques: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018; 31(14):1940-1947.
204. Weis MA, Harper LM, Roehl KA, Odibo AO, Cahill AG. Natural history of placenta previa in twins. *Obstetrics & Gynecology*. 2012; 120(4):753-758.
205. Demissie K, Breckenridge MB, Joseph L, Rhoads GG. Placenta previa: preponderance of male sex at birth. *American journal of epidemiology*. 1999; 149(9):824-830.
206. Cho JY, Lee YH, Moon MH, Lee JH. Difference in migration of placenta according to the location and type of placenta previa. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2008; 36(2):79-84.
207. Vergani P, Ornaghi S, Pozzi I, Beretta P, Russo FM, Follesa I, Ghidini A. Placenta previa: distance to internal os and mode of delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009; 201(3):266. e261-266. e265.
208. Kato S, Tanabe A, Kanki K, Suzuki Y, Sano T, Tanaka K, Fujita D, Terai Y, Kamegai H, Ohmichi M. Local injection of vasopressin reduces the blood loss during cesarean section in placenta previa. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014; 40(5):1249-1256.
209. Burton GJ, Jauniaux E. Placentation in the human and higher primates. Placentation in Mammals: Tribute to EC Amoroso's Lifetime Contributions to Viviparity. 2021:223-254.
210. Burton G, Woods A, Jauniaux E, Kingdom J. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009; 30(6):473-482.
211. Burton GJ, Cindrova-Davies T, wa Yung H, Jauniaux E. Hypoxia and reproductive health: Oxygen and development of the human placenta. *Reproduction*. 2021; 161(1):F53-F65.
212. Jauniaux E, Zosmer N, Subramanian D, Shaikh H, Burton GJ. Ultrasound-histopathologic features of the utero-placental interface in placenta accreta spectrum. *Placenta*. 2020; 97:58-64.

213. Hannon T, Innes B, Lash G, Bulmer J, Robson S. Effects of local decidua on trophoblast invasion and spiral artery remodeling in focal placenta creta—an immunohistochemical study. *Placenta*. 2012; 33(12):998-1004.
214. Tantbirojn P, Crum C, Parast M. Pathophysiology of placenta creta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta*. 2008; 29(7):639-645.
215. Kim K-R, Jun S-Y, Kim J-Y, Ro JY. Implantation site intermediate trophoblasts in placenta cretas. *Modern Pathology*. 2004; 17(12):1483-1490.
216. Khong T, Robertson W. Placenta creta and placenta praevia creta. *Placenta*. 1987; 8(4):399-409.
217. Parra-Herran C, Djordjevic B. Histopathology of placenta creta: chorionic villi intrusion into myometrial vascular spaces and extravillous trophoblast proliferation are frequent and specific findings with implications for diagnosis and pathogenesis. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2016; 35(6):497-508.
218. Hutton L, Yang S, Bernstein J. Placenta accreta. A 26-year clinicopathologic review (1956-1981). *New York state journal of medicine*. 1983; 83(6):857-866.
219. Morison J. Placenta accreta. A clinicopathologic review of 67 cases. *Obstetrics and gynecology annual*. 1978; 7:107-123.
220. BREEN JL, NEUBECKER R, GREGORI CA, FRANKLIN JR JE. Placenta accreta, increta, and percreta: a survey of 40 cases. *Obstetrics & Gynecology*. 1977; 49(1):43-47.
221. Weekes LR, Greig LB. Placenta accreta: a twenty-year review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1972; 113(1):76-82.
222. Luke RK, Sharpe JW, Greene R. Placenta accreta: the adherent or invasive placenta. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1966; 95(5):660-668.
223. Garmi G, Goldman S, Shalev E, Salim R. The effects of decidual injury on the invasion potential of trophoblastic cells. *Obstetrics & Gynecology*. 2011; 117(1):55-59.
224. Ben-Nagi J, Walker A, Jurkovic D, Yazbek J, Aplin JD. Effect of cesarean delivery on the endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009; 106(1):30-34.
225. Jauniaux E, Zosmer N, De Braud LV, Ashoor G, Ross J, Jurkovic D. Development of the utero-placental circulation in cesarean scar pregnancies: a case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2022; 226(3):399. e391-399. e310.
226. Jauniaux E, Hussein AM, Zosmer N, Elbarmelgy RM, Elbarmelgy RA, Shaikh H, Burton GJ. A new methodologic approach for clinico-pathologic correlations in invasive placenta previa accreta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020; 222(4):379. e371-379. e311.
227. Jauniaux E, Hecht JL, Elbarmelgy RA, Elbarmelgy RM, Thabet MM, Hussein AM. Searching for placenta percreta: a prospective cohort and systematic review of case reports. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022; 226(6):837. e831-837. e813.
228. Einerson BD, Comstock J, Silver RM, Branch DW, Woodward PJ, Kennedy A. Placenta accreta spectrum disorder: uterine dehiscence, not placental invasion. *Obstetrics & Gynecology*. 2020; 135(5):1104-1111.
229. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005; 192(5):1458-1461.
230. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, Moawad AH, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstetrics & Gynecology*. 2006; 107(6):1226-1232.
231. Esh-Broder E, Ariel I, Abas-Bashir N, Bdolah Y, Celnikier DH. Placenta accreta is associated with IVF pregnancies: a retrospective chart review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011; 118(9):1084-1089.

232. Timor-Tritsch I, Monteagudo A, Cali G, Vintzileos A, Viscarello R, Al-Khan A, Zamudio S, Mayberry P, Cordoba M, Dar P. Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014; 44(3):346-353.
233. Nageotte MP. Always be vigilant for placenta accreta. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2014; 211(2):87-88.
234. James W. Sex ratios of offspring and the causes of placental pathology. *Human reproduction*. 1995; 10(6):1403-1406.
235. Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, Benirschke K, Saenz CC, Kelly TF, Moore TR, Resnik R: Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstetrics & Gynecology*. 2010; 115(1):65-69.
236. Pagani G, Cali G, Acharya G, Trisch IT, Palacios-Jaraquemada J, Familiari A, Buca D, Manzoli L, Flacco ME, Fanfani F. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2018; 97(1):25-37.
237. Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM, Richards DS, Winter III TC, Woodward PJ, Silver RM. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014; 211(2):177. e171-177. e177.
238. Cali G, Giambanco L, Puccio G, Forlani F. Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2013; 41(4):406-412.
239. Shamshirsaz AA, Fox KA, Salmanian B, Diaz-Arrastia CR, Lee W, Baker BW, Ballas J, Chen Q, Van Veen TR, Javadian P. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015; 212(2):218. e211-218. e219.
240. Robinson BK, Grobman WA. Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstetrics & Gynecology*. 2010; 116(4):835-842.
241. Sentilhes L, Ambroselli C, Kayem G, Provansal M, Fernandez H, Perrotin F, Winer N, Pierre F, Benachi A, Dreyfus M. Maternal outcome after conservative treatment of placenta accreta. *Obstetrics & Gynecology*. 2010; 115(3):526-534.
242. Catanzarite V, Maida C, Thomas W, Mendoza A, Stanco L, Piacquadio K. Prenatal sonographic diagnosis of vasa previa: ultrasound findings and obstetric outcome in ten cases. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001; 18(2):109-115.
243. Sinkey RG, Odibo AO, Dashe JS. # 37: Diagnosis and management of vasa previa. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015; 213(5):615-619.
244. Lockwood CJ, Russo-Stieglitz K, Post T. Velamentous umbilical cord insertion and vasa previa. UpToDate, Literature review current through; Jan 2016.
245. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008; 199(5):519. e511-519. e517.
246. Obstetricians ACo, Gynecologists Postpartum hemorrhage. ACOG Practice bulletin no. 76. *Obstet Gynecol*. 2006; 108(4):1039-1047.
247. Mitchell R: William Smellie: Master of British Midwifery. *Canadian Medical Association Journal*. 1943; 48(6):536.
248. into Maternal CE. Why Mothers Die (2000-2002). <http://www.cemach.org.uk/Publications/CEMACH-Publications/Maternal-and-Perinatal-Health.aspx> 2005.
249. Etuk S, Asuquo E. Effects of community and health facility interventions on postpartum hemorrhage. *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2000; 70(3):381-384.

250. Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1997; 104(3):275-277.
251. Hankins G, Zahn C. Puerperal haematomas and lower genital tract lacerations. *Operative Obstetrics Connecticut: Appleton & Lange*. 1995:57-72.
252. Cheung T, Chang A. Puerperal haematomas. *Asia-Oceania Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1991; 17(2):119-123.
253. Combs CA, Murphy EL, Laros Jr RK: Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstetrics & Gynecology*. 1991; 77(1):69-76.
254. Healy D, Quinn M, Pepperell R: Rotational delivery of the fetus: Kielland's forceps and two other methods compared. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1982; 89(7):501-506.
255. Johanson R. Continuous vs. interrupted sutures for perineal repair. *Pregnancy and Childbirth Module The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database London: BMJ Publishing Group*; 1994.
256. Bobrowski RA, Jones TB. A thrombogenic uterine pack for postpartum hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*. 1995; 85(5):836-837.
257. Wax J, Channell J, Vandersloot J. Packing of the lower uterine segment—new approach to an old technique. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1993; 43(2):197-198.
258. Maier RC. Control of postpartum hemorrhage with uterine packing. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993; 169(2):317-323.
259. Johanson R, Kumar M, Obhrai M, Young P. Management of massive postpartum haemorrhage: use of a hydrostatic balloon catheter to avoid laparotomy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001; 108(4):420-422.
260. Katesmark M, Brown R, Raju K. Successful use of a Sengstaken-Blakemore tube to control massive postpartum haemorrhage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1994; 101(3):259-260.
261. Pinborg A, Bødker B, Høgdall C. Postpartum hematoma and vaginal packing with a blood pressure cuff. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2000; 79(10):887-889.
262. Zahn CM, Yeomans ER. Postpartum hemorrhage: placenta accreta, uterine inversion, and puerperal hematomas. *Clinical obstetrics and gynecology* 1990; 33(3):422-431.
263. James D, Steer P, Weiner C, Gonik B. *Caesarean section. High risk pregnancy management options*, 2nd Edn., JE Dickinson Editors. In.: London; 1999.
264. Lingam K, Hood V, Carty M. Angiographic embolisation in the management of pelvic haemorrhage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000; 107(9):1176-1178.
265. Burchell RC. Physiology of internal iliac artery ligation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1968; 75(6):642-651.
266. Pelage J-P, Dref O, Jacob D, Soyer P, Herbreteau D, Rymer R. Selective arterial embolization of the uterine arteries in the management of intractable post-partum hemorrhage. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1999; 78(8):698-703.
267. Evans S, McSHANE P. The efficacy of internal iliac artery ligation in obstetric hemorrhage. *Obstetrical & Gynecological Survey* 1985; 40(11):682.
268. Lédée N, Ville Y, Musset D, Mercier F, Frydman R, Fernandez H: Management in intractable obstetric haemorrhage: an audit study on 61 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001, 94(2):189-196.
269. Brenner B: Haemostatic changes in pregnancy. *Thrombosis research*. 2004, 114(5-6):409-414.

270. Bellart J, Gilabert R, Miralles R, Monasterio J, Cabero L. Endothelial cell markers and fibrinopeptide A to D-dimer ratio as a measure of coagulation and fibrinolysis balance in normal pregnancy. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1998; 46(1):17-21.
271. Holmes VA, Wallace JM, Gilmore W, McFaul P, Alexander HD. Tissue factor expression on monocyte subpopulations during normal pregnancy. *Thrombosis and haemostasis*. 2002; 87(06):953-958.
272. Øian P, Omsjøl I, Maltau J, Østerud B. Reduced thromboplastin activity in blood monocytes and reduced sensitivity to stimuli in vitro of blood monocytes from pregnant women. *British journal of haematology*. 1985; 59(1):133-137.
273. Holmes V, Wallace J. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochemical society transactions*. 2005; 33(2):428-432.
274. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstetrics & Gynecology*. 2012; 120(5):1029-1036.
275. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood reviews*. 2003; 17(1):7-14.
276. Casonato A, Bertomoro A, Pontara E, Dannhauser D, Lazzaro A, Girolami A. EDTA dependent pseudothrombocytopenia caused by antibodies against the cytoadhesive receptor of platelet gpIIb-IIIa. *Journal of clinical pathology*. 1994; 47(7):625-630.
277. Shehata N, Burrows R, Kelton JG. Gestational thrombocytopenia. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999; 42(2):327-334.
278. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. 1992.
279. ITP A, Force BCFSiHGHT. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003; 120(1):574-596.
280. Kessler I, Lancet M, Borenstein R, Berrebi A, Mogilner B. The obstetrical management of patients with immunologic thrombocytopenic purpura. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1982; 20(1):23-28.
281. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, Nugent DJ. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood*. 2003; 102(3):887-895.
282. Olsson B, Andersson P-O, Jernäs M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, Wadenvik H. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nature medicine*. 2003; 9(9):1123-1124.
283. Evelyn CM, Burns ER, Copplestone JA, Hart D, Nardi M, Porges RF, Karpatkin M, Burrows RF, Kelton JG. Thrombocytopenia during pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1988; 319(22):1482-1483.
284. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. In: *Seminars in hematology*: 2000. Elsevier; 2000: 275-289.
285. Letsky E. In de Swiet, ed. *Coagulation Defects in Medical Disorders in Obstetric Practice*. In.: Oxford: Blackwell Science; 2002.
286. Letsky E, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of thrombocytopenia in pregnancy and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Society for Haematology. *British journal of haematology*. 1996; 95(1):21-26.
287. Crowther M, Burrows R, Ginsberg J, Kelton J. Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood reviews*. 1996; 10(1):8-16.
288. Gall B, Yee A, Berry B, Bircham D, Hayashi A, Dansereau J, Hart J. Rituximab for management

- of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010; 32(12):1167-1171.
289. Bussel J, Druzin M, Cines D, Samuels P. Thrombocytopenia in pregnancy. *The Lancet*. 1991; 337(8735):251.
 290. Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, Bussel JB. Comparison of platelet counts in first and second newborns of mothers with immune thrombocytopenic purpura. *Obstetrics & Gynecology*. 1997; 90(4):546-552.
 291. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, de Groot PG, Koike T, Meroni PL. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2006; 4(2):295-306.
 292. Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *British journal of haematology*. 1996; 93(1):1-5.
 293. Harris E. A reassessment of the antiphospholipid syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1990; 17(6):733-735.
 294. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Bmj* 1997, 314(7076):253.
 295. Grille S, Vitureira G, Moran R, Retamosa L, Alonso V, Gomez LM, Quartara F, Feldman F, Lopez V, Turcatti P. Compliance with the 2009 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists guidelines for venous thromboembolic disease prophylaxis in pregnancy and postpartum period in Uruguay. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2018; 29(3):252-256.
 296. Mandelbrot L, Schlienger I, Bongain A, Berrebi A, Pons JC, Ciraru-Vigneron N, Gillet JY, Delfraissy JF. Thrombocytopenia in pregnant women infected with human immunodeficiency virus: maternal and neonatal outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994; 171(1):252-257.
 297. Greinacher A, Eckhardt T, Mußmann J, Mueller-Eckhardt C. Pregnancy complicated by heparin associated thrombocytopenia: management by a prospectively in vitro selected heparinoid (Org 10172). *Thrombosis research* 1993; 71(2):123-126.
 298. van Besien K, Hoffman R, Golichowski A. Pregnancy associated with lupus anticoagulant and heparin induced thrombocytopenia: management with a low molecular weight heparinoid. *Thrombosis research*. 1991; 62(1-2):23-29.
 299. Fausett MB, Vogtlander M, Lee R, Esplin M, Branch D, Rodgers G, Silver R. Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001; 185(1):148-152.
 300. Huhle G, Geberth M, Hoffmann U, Heene D, Harenberg J. Management of heparin-associated thrombocytopenia in pregnancy with subcutaneous r-hirudin. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2000; 49(1):67-69.
 301. Ciuzyński M, Jankowski K, Pietrzak B, Mazanowska N, Rzewuska E, Kowalik R, Pruszczyk P. Use of fondaparinux in a pregnant woman with pulmonary embolism and heparin-induced thrombocytopenia. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2011; 17(5):CS56.
 302. Schindewolf M, Daemgen-von-Brevern G, Mani H, Lindhoff-Last E. Alternative anticoagulation with fondaparinux in pregnant patients with heparin-intolerance. *J Thromb Haemost*. 2007; 5:W590.
 303. Baglin T, Barrowcliffe T, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *British journal of haematology*. 2006; 133(1).
 304. Touqmatchi D, Cotzias C, Girling J. Venous thromboprophylaxis in pregnancy: the

- implications of changing to the 2010 RCOG guidelines. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012; 32(8):743-746.
305. Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Molecular and cellular endocrinology*. 2002; 187(1-2):233-238.
 306. Tank P, Nadanwar Y, Mayadeo N. Outcome of pregnancy with severe liver disease. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2002; 76(1):27-31.
 307. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990; 162(2):311-316.
 308. KR M. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* 1997; 34:148-158.
 309. Martin Jr JN, Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, Hess LW, Morrison JC, Wiser WL. Plasma exchange for preeclampsia: I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990; 162(1):126-137.
 310. Esplin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999; 42(2):360-367.
 311. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *Jama*. 2002; 287(24):3183-3186.
 312. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. In: *Seminars in perinatology*: 1998: Elsevier; 1998: 134-140.
 313. Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998; 178(3):603-608.
 314. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2001; 73(3):215-220.
 315. Ganchev R, Ludlam C. Acquired and congenital hemostatic disorders in pregnancy and the puerperium. *POSTPARTUM HEMORRHAGE*, 2003; 17:231.
 316. Zupančić Šalek S, Sokolić V, Visković T, Šanjug J, Šimić M, Kaštelan M. Successful use of recombinant factor VIIa for massive bleeding after caesarean section due to HELLP syndrome. *Acta haematologica*. 2002; 108(3):162-163.
 317. Moscardó F, Pérez F, De La Rubia J, Balerdi B, Lorenzo JI, Senent ML, Aznar I, Carceller S, Sanz MA. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VII. *British Journal of Haematology*. 2001; 114(1):174-176.
 318. Ludlam CA. The evidence behind inhibitor treatment with recombinant factor VIIa. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2002; 32(Suppl. 1):13-18.
 319. Mikaszewska-Sokolewicz M, Mayzner-Zawadzka E. Use of recombinant human activated protein C in treatment of severe sepsis in a pregnant patient with fully symptomatic ovarian hyperstimulation syndrome. *Medical science monitor*. 2005; 11(6):CS27-CS32.
 320. MacLean AA, Almeida Z, Lopez P. Complications of acute fatty liver of pregnancy treated with activated protein C. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2005; 273:119-121.
 321. Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ*. 2003; 327(7421):974-977.
 322. Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, Otomewo O, Tuddenham E, Kadir R: Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. *Haemophilia*. 2010; 16(4):584-591.
 323. Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia*. 2011; 17(5):e858-e869.
 324. Pajor A, Nemes L, Demeter J. May-Hegglin anomaly and pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1999; 85(2):229-231.

325. Favaloro E. Laboratory assessment as a critical component of the appropriate diagnosis and sub-classification of von Willebrand's disease. *Blood reviews*. 1999; 13(4):185-204.
326. Laffan M, Brown S, Collins PW, Cumming A, Hill F, Keeling D, Peake I, Pasi K. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2004; 10(3):199-217.
327. Pasi K, Collins PW, Keeling D, Brown S, Cumming A, Dolan G, Hay C, Hill F, Laffan M, Peake I. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2004; 10(3):218-231.
328. Lee C, Chi C, Pavord S, Bolton-Maggs P, Pollard D, Hinchcliffe-Wood A, Kadir R. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006; 12(4):301-336.
329. Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2001; 97(7):1915-1919.
330. Giangrande P. Management of pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*. 1998; 4(6).
331. Kujovich J. von Willebrand disease and pregnancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3(2):246-253.
332. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1998; 105(3):314-321.
333. Stedeford J, Pittman J. Von Willebrand's disease and neuroaxial anaesthesia. *Anaesthesia*. 2000; 55(12).
334. Marshall AL, Durani U, Bartley A, Hagen CE, Ashrani A, Rose C, Go RS, Pruthi RK. The impact of postpartum hemorrhage on hospital length of stay and inpatient mortality: a National Inpatient Sample—based analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017; 217(3):344. e341-344. e346.
335. Hutchings G, Williams O, Cretoiu D, Ciontea SM. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2009; 13(10):4268-4282.
336. Mesiano S, Welsh TN. Steroid hormone control of myometrial contractility and parturition. In: *Seminars in cell & developmental biology*: 2007. Elsevier; 2007: 321-331.
337. Koutras A, Fasoulakis Z, Syllaios A, Garmpis N, Diakosavvas M, Pagkalos A, Ntounis T, Kontomanolis EN: Physiology and Pathology of Contractility of the Myometrium. *in vivo* 2021, 35(3):1401-1408.
338. Wing DA. Protocol 49: Induction of labor. *Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach*. 2015:409-417.
339. Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews*. 2001; 81(2):629-683.
340. Grobman WA, Bailit J, Lai Y, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, Thorp Jr JM, Leveno KJ, Caritis SN, Prasad M. Defining failed induction of labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018; 218(1):122. e121-122. e128.
341. Chabbert-Buffet N, Meduri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human reproduction update*. 2005; 11(3):293-307.
342. Gill P, Patel A, Van Hook JW. Uterine atony. 2018.
343. Seyfarth E-A. Julius Bernstein (1839–1917): pioneer neurobiologist and biophysicist. *Biological cybernetics*. 2006; 94(1):2-8.
344. Goldsztejn U, Nehorai A. A myofibre model for the study of uterine excitation-contraction dynamics. *Scientific reports*. 2020; 10(1):16221.

345. Weström S, Bønsdorff TB, Bruland ØS, Larsen RH. Therapeutic effect of α -emitting ^{224}Ra -labeled calcium carbonate microparticles in mice with intraperitoneal ovarian cancer. *Translational Oncology*. 2018;11(2):259-267.
346. Elliott WJ, Ram CVS: Calcium channel blockers. *The Journal of Clinical Hypertension* 2011, 13(9):687.
347. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014; 159(4):738-749.
348. Young RC. Myocytes, myometrium, and uterine contractions. *Annals of the new york academy of sciences*. 2007; 1101(1):72-84.
349. Wray S, Kupittayanant S, Shmygol A, Smith R, Burduga T. The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Experimental Physiology*. 2001; 86(2):239-246.
350. Mosler K, Czekanowski R, Dornhöfer G. Comparative studies of the effect of oxytocin and prostaglandin F $_{2\alpha}$ in the uterus. *Advances in the biosciences*. 1973; 9:751-760.
351. Hill-Eubanks DC, Werner ME, Heppner TJ, Nelson MT. Calcium signaling in smooth muscle. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2011; 3(9):a004549.
352. Yochum M, Laforêt J, Marque C. An electro-mechanical multiscale model of uterine pregnancy contraction. *Computers in biology and medicine*. 2016; 77:182-194.
353. Burnstock G. Purinergic signalling in the reproductive system in health and disease. *Purinergic signalling*. 2014;10(1):157-187.
354. Young RC. The uterine pacemaker of labor. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018; 52:68-87.
355. Aleksandrovykh V, Kurnik-Lucka M, Bereza T, Białas M, Pasternak A, Cretoiu D, Walocha JA, Gil K. The autonomic innervation and uterine telocyte interplay in leiomyoma formation. *Cell transplantation*. 2019; 28(5):619-629.
356. Braeken MA, Jones A, Otte RA, Nyklíček I, Van den Bergh BR. Potential benefits of mindfulness during pregnancy on maternal autonomic nervous system function and infant development. *Psychophysiology*. 2017; 54(2):279-288.
357. Pykett R, Smith SC. Termination of pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2017; 27(7):218-224.
358. Hajagos-Tóth J, Bóta J, Ducza E, Samavati R, Borsodi A, Benyhe S, Gáspár R: The effects of progesterone on the α_2 -adrenergic receptor subtypes in late-pregnant uterine contractions in vitro. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016; 14:1-9.
359. Wetendorf M, DeMayo FJ. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus. *The International journal of developmental biology*. 2014; 58:95.
360. Aslanidi O, Atia J, Benson AP, van Den Berg H, Blanks AM, Choi C, Gilbert S, Goryanin I, Hayes-Gill B, Holden AV. Towards a computational reconstruction of the electrodynamics of premature and full term human labour. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2011; 107(1):183-192.
361. Weiss S, Jaermann T, Schmid P, Staempfli P, Boesiger P, Niederer P, Caduff R, Bajka M. Three-dimensional fiber architecture of the nonpregnant human uterus determined ex vivo using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2006; 288(1):84-90.
362. Lowell S, Jones P, Le Roux I, Dunne J, Watt FM. Stimulation of human epidermal differentiation by Delta-Notch signalling at the boundaries of stem-cell clusters. *Current Biology*. 2000; 10(9):491-500.

363. Garfield R, Sims S, Kannan M, Daniel E. Possible role of gap junctions in activation of myometrium during parturition. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1978; 235(5):C168-C179.
364. Garfield R, Rabideau S, Challis J, Daniel E. Ultrastructural basis for maintenance and termination of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1979; 133(3):308-315.
365. Garfield R, Hayashi R. Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1981;140(3):254-260.
366. Garfield R, Maul H, Maner W, Fittkow C, Olson G, Shi L, Saade G. Uterine electromyography and light-induced fluorescence in the management of term and preterm labor. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2002; 9(5):265-275.
367. McEvoy A, Sabir S. Physiology, pregnancy contractions. 2018.
368. Garfield RE, Maner WL. Physiology and electrical activity of uterine contractions. In: *Seminars in cell & developmental biology*: 2007. Elsevier; 2007: 289-295.
369. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane database of systematic reviews*. 2019;(2).
370. Anorlu RI, Maholwana B, Hofmeyr GJ: Methods of delivering the placenta at caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(3).
371. Sheehan SR, Montgomery AA, Carey M, McAuliffe FM, Eogan M, Gleeson R, Geary M, Murphy DJ. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective caesarean section: double blind, placebo controlled, randomised trial. *Bmj*. 2011; 343.
372. Tita AT, Szychowski JM, Rouse DJ, Bean CM, Chapman V, Northern A, Figueroa D, Quinn R, Andrews WW, Hauth JC. Higher-dose oxytocin and hemorrhage after vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2012; 119(2 Pt 1):293.
373. Shakur H, Roberts I, Fawole B, Chaudhri R, El-Sheikh M, Akintan A, Qureshi Z, Kidanto H, Vwalika B, Abdulkadir A. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017; 389(10084):2105-2116.
374. Schmid BC, Rezniczek GA, Rolf N, Saade G, Gebauer G, Maul H. Uterine packing with chitosan-covered gauze for control of postpartum hemorrhage. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(3):225. e221-225. e225.
375. Likis F, Sathe N, Morgans A, Hartmann K, Young J, Carlson-Bremer D. Management of postpartum hemorrhage AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.
376. Sentilhes L, Gromez A, Clavier E, Resch B, Verspyck E, Marpeau L. Predictors of failed pelvic arterial embolization for severe postpartum hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*. 2009; 113(5):992-999.
377. Kayem G, Kurinczuk JJ, Alfirevic Z, Spark P, Brocklehurst P, Knight M, System UOS. Uterine compression sutures for the management of severe postpartum hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*. 2011; 117(1):14-20.
378. Wright JD, Bonanno C, Shah M, Gaddipati S, Devine P. Peripartum hysterectomy. *Obstetrics & Gynecology*. 2010; 116(2):429-434.
379. Gilmour DT, Baskett TF. Disability and litigation from urinary tract injuries at benign gynecologic surgery in Canada. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(1):109-114.
380. Dildy GA, Scott JR, Saffer CS, Belfort MA. An effective pressure pack for severe pelvic hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(5):1222-1226.