



Комплексная интенсивная терапия массивной коагулопатической кровопотери в акушерстве



Р.А. Ткаченко, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Геморрагический шок и его осложнения в акушерской практике устойчиво занимают ведущее место среди причин материнской смертности. Как правило, причиной его развития являются массивные маточные кровотечения, которые встречаются в 8-11% случаев от всех родов [1]. Акушерские кровотечения являются одной из основных причин материнской смертности во всем мире, составляя в чистом виде 20-25%, как конкурирующая причина – 42% и как фоновая – до 78% всех случаев [2]. К сожалению, подобная статистика характерна и для Украины, хотя здесь и наметились небольшие позитивные сдвиги. Так, за 9 мес 2013 г. смертность от акушерской кровопотери снизилась на 35,6% в сравнении с таким же периодом 2012 г. (рис. 1).

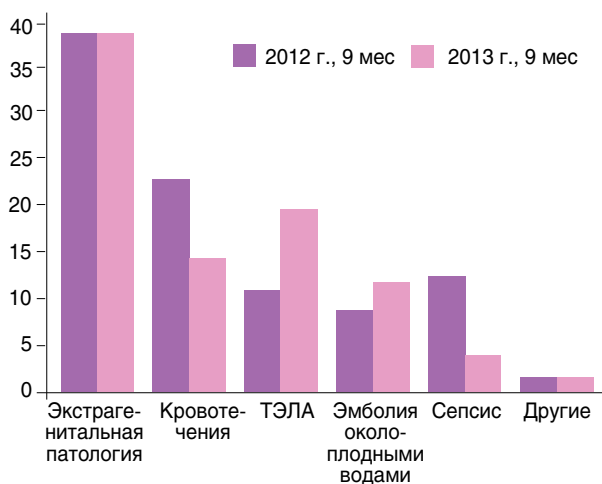


Рис. 1. Структура материнской смертности за 9 мес 2012 и 2013 гг. в Украине

Особенностью акушерских кровотечений является их внезапность и массивность.

Для массивных акушерских кровотечений характерны острый дефицит объема циркулирующей

крови (ОЦК), нарушения сердечной деятельности, анемическая и циркуляторные формы гипоксии. Основные причины нарушений гемодинамики – дефицит ОЦК и несоответствие между ним и емкостью сосудистого русла. Возникающая на этом фоне тканевая гипоксия сопровождается нарушением окислительно-восстановительных процессов с преимущественным поражением центральной нервной системы, почек, печени; происходит нарушение водно-электролитного баланса, кислотно-щелочного состояния, гормональных соотношений и ферментативных процессов. При массивных кровотечениях быстро развивается порочный круг, который может привести к терминальному состоянию и летальному исходу.

Акушерские кровотечения нередко возникают из-за нарушения гемокоагуляционных свойств крови. При сравнительно небольшой кровопотере (20% ОЦК) нередко можно констатировать двухфазность изменений в системе гемостаза. Кратковременная фаза гиперкоагуляции сменяется фазой гипокоагуляции. На этом фоне возникают генерализованные кровотечения при одновременном развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Возникающее в начальной фазе кровотечения внутрисосудистое свертывание (коагулопатия потребления) приводит к гипофибриногенемии и вторичному фибринолизу [3].

Основной задачей врачей при кровотечении является своевременное использование эффективных и надежных методов его остановки до возникновения симптомов геморрагического шока. Промедление приводит к тому, что приходится бороться не только с кровотечением, но и с его осложнениями, в частности с развившимся геморрагическим шоком. Все это влечет за собой необходимость комплексной терапии и системных реанимационных мероприятий в зависимости от акушерской ситуации.



Комбинация гипотензии, гипотермии, коагулопатии и ацидоза является постоянным синдромом при шоке, который поддерживает порочный круг. Если его не разорвать – исход может быть летальным [4].

Остановка кровотечения – основной компонент интенсивной терапии. Методы его остановки выбирают в зависимости от причины, объема, скорости и тяжести состояния больной, соблюдая главное условие: они должны быть надежными и своевременными.

Восполнение ОЦК и проведение инфузионной терапии базируется на старом и хорошо зарекомендовавшем себя принципе – «чем раньше, тем лучше». От скорости восстановления ОЦК и эффективной перфузии органов и тканей в основном зависит исход и вероятность выживания больной. Как правило, лечение геморрагического шока более эффективно, если инфузионная терапия начинается как можно раньше, не позднее 30 мин от начала развития первых проявлений шока [5].

Показателем эффективности проводимой терапии геморрагического шока является нормализация центрального венозного и артериального давления, уменьшение тахикардии, величина сердечного индекса > 3 л/мин, уровень потребления кислорода (VO_2) > 100 мл/мин*м², повышение темпа мочеотделения более 30 мл/ч, снижение уровня венозного лактата $< 2,5$ ммоль/л.

При своевременном начале и адекватном проведении интенсивной терапии исход геморрагического шока, как правило, благоприятный [6].

Принцип лечения коагулопатических кровотечений в акушерстве известен и включает трансфузию донорской свежемороженой плазмы в сочетании с ингибиторами протеолиза-фибринолиза [7].

Основой ведения пациенток с тяжелыми акушерскими кровотечениями является консервативная тактика с эффективной замещающей трансфузионной терапией и применением утеротонических препаратов. Однако в случае неэффективности консервативных мероприятий применяются альтернативные методы, включая двустороннее лигирование внутренних подвздошных артерий или маточных артерий, наложение швов по методике В-Lynch (компрессионные швы, которые проходят через всю толщу обеих стенок матки). В случае отсутствия эффекта может потребоваться проведение гистерэктомии по акушерским показаниям [8].

Однако все традиционно использовавшиеся методы борьбы с акушерскими коагулопатическими кровотечениями, к сожалению, не могут гарантировать однозначной остановки кровотечения. Свет в конце туннеля появился с внедрением в клиническую практику качественно нового гемо-

статического препарата – рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa, НовоСэвен), позволяющего влиять на гемостаз принципиально новым путем, запуская свертывание крови по короткому, шунтирующему механизму. При этом ключевое значение в прекращении кровотечения занимает формирующийся на месте повреждения комплекс, состоящий из тканевого фактора и активированного фактора VII. Более того, прикреплением rFVIIa к активированным тромбоцитам можно объяснить, почему rFVIIa локализуется исключительно в месте кровотечения. Введение rFVIIa в высоких дозах приводит к сильно выраженному повышению концентрации фактора VIIa, значительно превосходящей нормальный физиологический уровень, что приводит к более быстрому и более интенсивному образованию тромбина. По сравнению с обычным тромбом, фибриновые сгустки, образуемые при наличии тромбина в высокой концентрации, имеют другое строение, обеспечивающее более высокую прочность и стойкость в отношении деградации под действием фибринолитических ферментов. Хотя rFVIIa не оказывает эффекта на тонус матки, этот препарат в сочетании с утеротониками, возможно, прерывает порочный круг атонии матки и тяжелого кровотечения, неконтролируемого с помощью консервативной трансфузионной терапии.

В Украине для лечения послеродовых кровотечений rFVIIa (НовоСэвен) впервые был использован В.Е. Дашкевич и соавт. [9] в 2002 и Р.А. Ткаченко [10] в 2004 г. За прошедшие годы нами был накоплен определенный опыт его применения в акушерской практике (более 120 случаев), который позволяет обобщить и рекомендовать следующий алгоритм его использования в акушерстве.

1. В случае неконтролируемого послеродового кровотечения при отсутствии других абсолютных показаний к проведению гистерэктомии, вопрос о введении rFVIIa следует рассматривать до постановки показаний к операции. Введение этого препарата может снизить интенсивность кровотечения и предупредить последующее ухудшение состояния путем остановки или отсрочки развития ДВС-синдрома, уменьшения объема инфузионной терапии и таким образом уменьшить выраженность ацидоза и дилуционной коагулопатии.

2. Важно помнить, что для эффективного действия rVIIa необходимо наличие субстрата коагуляции, а именно фибриногена, содержание которого должно составлять минимум 0,5 г/л. Также желательно наличие минимально необходимого количества тромбоцитов (40-50 тыс.).

3. Коррекция ацидоза – важный аспект в адекватном гемостазе с применением rFVIIa.

Как известно, гемостаз – это комплекс защитно-приспособительных физиологических



процессов, обеспечивающих жидкое состояние крови, остановку кровотечения, восстановление целостности сосудистой стенки. Основными компонентами, обеспечивающими гемостаз, являются сосудистая стенка, тромбоциты, система коагуляции и система фибринолиза. В начале кровотечения, за счет адгезии и агрегации, тромбоциты нивелируют дефект в сосудистой стенке. При этом высвобождаются активные амины (АДФ, тромбоксан А₂, серотонин, фактор Виллебранда), которые в свою очередь вызывают дальнейшую агглютинацию тромбоцитов, происходит вазоконстрикция и каскадно активируются факторы свертывания крови, выпадают первые нити фибрина. Сущность коагуляции заключается в последовательной активации факторов свертывания крови, приводящей к расщеплению фибриногена и превращающей его в нерастворимый фибрин. Препятствуют процессу свертывания специальные протеины – природные антикоагулянты, составляющие систему фибринолиза, которые связывают и инактивируют энзимы коагуляционного каскада, тем самым локализуя свертывание в месте повреждения и предупреждая переход местного процесса в системный.

Фибринолиз представляет собой процесс расщепления фибринового сгустка, в результате которого происходит восстановление просвета сосудов. Он отражает сложную реакцию между компонентами плазминовой системы организма и фибрином. Главным ферментом, ответственным за протеолитическую деградацию фибрина до растворимых фрагментов небольших размеров, является плазмин. Плазмин образуется из пламиногена под действием активаторов пламиногена тканевого и урокиназного типов. Образование плазмина начинается тогда, когда синтезируемый в печени пламиноген и активатор пламиногена присоединяются к фибрину. Активатор пламиногена тканевого типа играет более значимую роль в образовании плазмина по сравнению с активатором урокиназного типа, поскольку отличается значительно большим сродством к фибрину. Оба активатора пламиногена находятся в крови в комплексе со специфическими и неспецифическими ингибиторами, среди которых наибольшее значение имеет ингибитор активатора пламиногена I типа (ИАП-I). ИАП-I, как и активаторы пламиногена, синтезируется эндотелиальными клетками. Предполагают, что активатор пламиногена тканевого типа, как и ИАП-I, высвобождается неповрежденным эндотелием вокруг фибринового тромба под действием тромбина, но при этом происходит инактивация ИАП-I активированным протеином С, образующимся на мембране эндотелиальных клеток под действием комплекса тромбомодулин-тромбин [11]. Таким образом, учитывая основные звенья патогенеза маточного кровотечения при различных видах

предложения плаценты и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, симптоматическая гемостатическая терапия не утрачивает своей актуальности и должна быть направлена на коррекцию нарушений гемостаза на различных сроках беременности, а также в послеродовом периоде.

На сегодняшний день существует достаточно большое количество гемостатических средств, выбор которых при лечении акушерских кровотечений определяется степенью тяжести кровотечения, путем введения препарата, временем начала гемостатического действия, побочными эффектами и др. Однако они не всегда являются эффективными и доступными.

Снижение фибринолитической активности ингибиторами фибринолиза важно в акушерстве, оно позволяет управлять потерей крови и уравновесить сниженное прокоагулянтное состояние.

Транексамовая кислота (транексам) специфически ингибирует активацию профибринолизина (пламиногена) и его превращение в фибринолизин (плазмин), обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза (патология тромбоцитов, меноррагии). Также транексамовая кислота за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях, обладает противоаллергическим и противовоспалительным действием. Побочные эффекты, связанные с приемом антифибринолитических препаратов, развиваются редко [12].

Своевременное введение на фоне свежемороженой плазмы (СЗП) ингибиторов фибринолиза (транексам) позволяет быстро и эффективно купировать ДВС-синдром, что дает возможность минимизировать использование СЗП в послеродовом и послеоперационном периодах. Доказано, что использование транексамовой кислоты не вызывает повышения коагуляционного потенциала крови и, соответственно, не повышается риск тромбоза [13]. Гемостатический эффект транексамовой кислоты в 10-20 раз превышает таковой у аминокaproновой кислоты. Это связано с более устойчивой молекулярной структурой транексамовой кислоты. Дополнительным механизмом гемостатического эффекта транексама является стимуляция синтеза коллагена, благодаря чему увеличивается эластичность фибринового сгустка, что также способствует остановке кровотечения. [14].

Обязательным компонентом терапии коагулопатии при массивных акушерских кровотечениях остается введение СЗП. Основная цель применения плазмы состоит в восстановлении гемостатического потенциала крови путем уравнивания состояния протеаз и антипротеаз, факторов свертывания крови и антикоагулянтов, компонентов калликреин-кининовой и фибринолитической систем с их ингибиторами [15].

Однако в последнее время все чаще отмечается определенный скептицизм в отношении раннего и массивного назначения СЗП в комплексной трансфузионной терапии кровопотери. Это связано со все возрастающей частотой развития ряда посттрансфузионных нарушений, в т.ч. синдрома Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI).

Исходя из рекомендаций гайдлайнов Королевского общества акушеров-гинекологов Великобритании 2009 и 2011 гг., трансфузию СЗП назначают в случае, если активированное частичное тромбопластиновое время или протромбиновое время в 1,5 раза превышает норму. Введение СЗП и тромбоцитов показано при подтвержденном многофакторном дефиците коагуляции, ассоциированном с кровотечением и/или ДВС. Считается, что введение СЗП не показано при ДВС без признаков кровотечения. Нет никаких доказательств, что профилактический режим введения СЗП предотвращает развитие ДВС или уменьшает потребность в дальнейшей ее инфузии. Показанием к введению криопреципитата является уровень фибриногена плазмы < 1 г/л. СЗП не следует использовать для увеличения времени свертывания крови у пациенток в отделении анестезиологии и интенсивной терапии, оно должно корректироваться назначением витамина К.

Тромбоконцентрат назначают при тромбоцитопении и уровне тромбоцитов < 50 × 10⁹/л. Дозу

тромбоконцентрата выбирают в зависимости от клинической ситуации и исходя из рекомендованных объемов, а именно 1 доза тромбоконцентрата на 10 кг массы тела женщины.

Для снижения побочных эффектов массивной трансфузии инфузия СЗП может быть заменена введением плазматических факторов свертывания крови [15]. Появление в арсенале лекарственных средств для лечения коагулопатии концентрата протромбинового комплекса (октаплекс) позволяет повысить эффективность проводимой терапии и снизить риск развития побочных эффектов массивной трансфузии.

Концентрат протромбинового комплекса человека октаплекс содержит несколько факторов свертывания в достаточно высокой концентрации: фактор II – 220-760 МЕ, фактор VII – 180-480 МЕ, фактор IX – 500 МЕ, фактор X – 360-600 МЕ, а также комплекс антикоагулянтов: протеин S – 140-640 МЕ, протеин C – 140-620 МЕ, гепарин – 100-250 МЕ. Общее содержание белка составляет 260-820 мг. Наличие как про- так и антикоагулянтов делает препарат достаточно безопасным в тромбогенном отношении. Фактически он представляет из себя концентрированную СЗП, однако с ограниченным и строго дозированным набором факторов свертывания. По содержанию факторов коагуляции 3 флакона октаплекса (60 мл) эквивалентны 1500 мл СЗП [16].

Сравнительная характеристика СЗП и концентрата протромбинового комплекса человека, а также содержание факторов свертывания в этих препаратах представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Сравнительная характеристика СЗП и препарата октаплекс

СЗП	Октаплекс
Необходим выбор групповой принадлежности крови	Отсутствие групповой принадлежности крови
Необходимы большие объемы для переливания, минимум 15 мл/кг ~ 1000 мл	Малый объем, 40-80 мл
Инфузия более 1 ч	Быстрая инфузия в течение 15-20 мин
Различное содержание факторов свертывания крови	Стандартное содержание факторов свертывания (отношение FII, FVII, FIX, FX – 1:1:1:1)
Непредсказуемый эффект	Предсказуемый эффект
Медленный процесс достижения целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО)	Быстрое достижение эффекта – 10 мин
Отсутствие гарантированной вирусной инактивации	Гарантированная вирусная инактивация
Риск посттрансфузионных реакций: респираторный дистресс-синдром, анафилаксия	Минимальный риск трансфузионных реакций

Таблица 2. Содержание факторов свертывания крови в СЗП и препарате октаплекс [10]

Факторы свертывания	СЗП (МЕ/мл)	Октаплекс (МЕ/мл)
Фактор II	0,65-1,54	11-38
Фактор VII	0,62-1,65	9-24
Фактор IX	0,45-1,48	25
Фактор X	0,68-1,48	18-30
Протеин C	0,58-1,64	7-31
Протеин S	0,56-1,68	7-32

Исходя из данных таблицы 2, видно, что содержание каждого фактора и белков в препарате октаплекс в среднем в 25 раз выше, чем в СЗП! Результаты исследований L.L. Holland, J.P. Brooks (2006) подтверждается, что для достижения изменения показателя МНО с 1,7 до 1,3 необходимо 2 л плазмы или 1-2 дозы концентрата протромбинового комплекса [17].

Исходя из вышеизложенного и личного опыта, нами рекомендован следующий **алгоритм применения концентрата протромбинового комплекса**:

- принятие решения о необходимости введения препарата следует начинать при повышении МНО > 1,6 или снижении протромбинового индекса $\leq 60\%$;
- стартовая доза – 20 МЕ/кг или в среднем 1000-1500 МЕ препарата (2-3 флакона);
- через 30 мин – пересмотр параметров коагуляции и при отсутствии клинического и лабораторного эффекта – повторное введение 500-1000 МЕ, но не более 3000 МЕ/сут. Рекомендованная скорость введения октаплекса – 25-75 МЕ/мин.

Трансфузию крови проводят при кровопотере > 1500 мл; при наличии исходной анемии; при профузном (неостановленном) кровотечении. Показания к гемотрансфузии определяют индивидуально в каждом отдельном случае, но ориентируются на показатели содержания гемоглобина и гематокрита ($Hb < 70$ г/л; $Ht < 0,22$ л/л), уровня лактата в крови (> 2,5 ммоль/л) и сатурации крови в центральной вене ($ScvO_2 < 70\%$).

В случаях если объем кровопотери составляет $\geq 4,5$ л или 80% от ОЦК эмпирически (еще до получения параметров коагулограммы), назначают 1000 мл СЗП и 10 доз криопреципитата. Соотношение СЗП и эритроцитарной массы должно быть равно 1:1. Последовательность терапии приобретенных коагулопатий представлена на рисунке 2.

Целевые показатели противошоковой терапии:

- гемоглобин > 90 г/л;
- тромбоциты > 75×10^9 /л;
- фибриноген > 1,5 г/л;
- Ca^{++} > 1,0 ммоль/л;
- pH > 7,2;
- лактат < 2,5 ммоль/л;
- температура тела > 35,5 °С;
- систолическое артериальное давление > 65 мм рт. ст.;
- центральное венозное давление > 6 мм рт. ст.;
- $ScvO_2 > 70\%$ или $SvO_2 \geq 65\%$;
- диурез > 0,5 мл/кг/ч.

Инфузионная терапия является мощным инструментом врача и может дать хороший эффект при условии, что врач четко знает цель примене-



Рис. 2. Пирамида лечения приобретенных коагулопатий

ния препарата и имеет представление о механизмах его действия. К сожалению, при выборе растворов для проведения инфузионной терапии мы часто руководствуемся эмоциями и привычками, а не документированными доказательствами. Основные аргументы в пользу выбора того или иного раствора должны основываться на правильной интерпретации различных показателей, характеризующих данную клиническую ситуацию, и сопоставимости с ними физико-химических свойств препарата. Важной является также оценка критерия «стоимость-эффективность».

Основу схемы инфузионной терапии, направленной на восстановление ОЦК и тканевой перфузии, составляет комбинация кристаллоидов и коллоидов. Контролируемыми рандомизированными исследованиями и последующим метаанализом не доказаны преимущества изолированного использования как коллоидов, так и кристаллоидов. Одним из современных требований к применению инфузионных сред является использование принципов сбалансированной инфузионной терапии, т.е. используемые препараты по своему составу должны быть максимально приближенными к плазме крови, а именно быть изотоничными, изоонкотичными, изоионными и содержать носители резервной щелочности. Проведение традиционной инфузионной терапии с применением изотонических растворов на основе 0,9% раствора NaCl приводит к развитию гипернатриемии, гиперхлоремии, гиперхлоремического и дилуционного ацидоза, в результате чего возникает повышение сопротивления сосудов почек, снижение клубочковой фильтрации и темпа диуреза [18]. Исследованиями J.M. Silva Junior et al. (2009) доказано, что развитие метаболического гиперхлоремического ацидоза с уровнем хлора > 114 ммоль/л повышает летальность в 2 раза у



пациентов после больших абдоминальных операций [19]. Для предупреждения развития этих осложнений в комплексной инфузионной терапии необходимо использовать новые сбалансированные растворы, которые полностью отвечают принципам сбалансированной инфузионной терапии и максимально приближены по своему электролитному составу к плазме крови. Считается, что наиболее сбалансированными препаратами, отвечающими требованиям современной концепции инфузионной терапии, являются стерофундин изотонический и тетраспан.

Таким образом, проведение адекватной интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии при лечении коагулопатических кровотечений у родильниц не только позволяет реализовать органосохраняющую тактику, но и способствует снижению объемов кровопотери и трансфузионных сред, уменьшению глубины метаболических нарушений и наиболее быстрому темпу восстановления параметров гомеостаза.

Список использованной литературы

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

