



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

## **Методические рекомендации**

# **ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

Год утверждения (частота пересмотра): **2023 (пересмотр каждые 3 года)**

Профессиональные ассоциации:

**Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»**

**Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии**

### **Утверждены**

Президиумом общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

07.07. 2023 года

## Оглавление

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА .....	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	5
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ .....	6
1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ.....	7
Классификация .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА.....	7
3. ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ .....	18
3.1 Жалобы и анамнез .....	18
3.2 Лабораторные диагностические исследования .....	20
3.3 Инструментальные диагностические исследования .....	22
4. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, ВЫБОР МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ, ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ .....	33
4.1. Выбор метода анестезии .....	33
4.2. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) ...	33
4.3. Печеночная коагулопатия.....	35
4.4. Уремическая коагулопатия.....	37
4.5. Травматическая коагулопатия.....	37
4.6. Септическая коагулопатия.....	45
4.7. Приобретенные тромбоцитопении и тромбоцитопатии .....	48
4.8. Антифосфолипидный синдром .....	51
4.9. Гемофилия А и В .....	51
4.10. Болезнь Виллебранда .....	53
4.11 Иное лечение.....	54
5. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
6. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	56
7. Организация оказания медицинской помощи .....	58
8. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома.....	59
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
Список литературы.....	60
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	76
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	78
Приложение А3. Связанные документы .....	79

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза (наличие одного лабораторного дефекта).....	80
Приложение Б4. Алгоритм ведения пациента. Коррекция ДВС-синдрома.....	83
Приложение В. Информация для пациента .....	85
Приложение Г1. Патогенез развития травматической коагулопатии .....	86
Приложение Г2. Классификация приобретенных тромбоцитопений .....	87
Приложение Г3. Частота встречаемости наследственных коагулопатий.....	88
Приложение Г4. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза .	89
Приложение Г5. Дифференциальная диагностика наследственных коагулопатий.....	90
Приложение Г6. Целевой уровень активности дефицитных факторов свертывания при гемофилии в периоперационном периоде.....	91
Приложение Г7. Алгоритм диагностики и лечения гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) .....	92
Приложение Г8. Сравнительная характеристика ГИТ I и ГИТ II типов.....	93
Приложение Г9. Регионарные методики анестезии при приёме препаратов, влияющих на систему гемостаза.....	94

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- печеночная коагулопатия
- уремическая коагулопатия
- травматическая (гемодилюционная) коагулопатия
- тромбоцитопения
- тромбоцитопатия
- приобретенные нарушения системы гемостаза
- наследственные нарушения системы гемостаза
- антифосфолипидный синдром
- гемофилия
- болезнь Виллебранда
- периоперационный мониторинг
- острая массивная кровопотеря
- шок

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АФА – антифосфолипидные антитела

АФС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БВ - болезнь Виллебранда

ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ГУС – гемолитико-уремический синдром

ДВС- диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИТП – иммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура

КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром

КПК – концентрат протромбинового комплекса

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НФГ – нефракционированные гепарины

ОМК – острая массивная кровопотеря

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПДФ – продукты деградации фибрина/фибриногена

ПОН – полиорганной недостаточности

ПТВ – протромбиновое время

РАИ – ингибитор активатора плазминогена

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

СЗП – свежезамороженная плазма

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТЭГ – тромбоэластография

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ФВ – фактор Виллебранда

## ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Коагулопатия** — любое изменение или нарушение гемостаза, приводящее либо к кровотечению, либо к образованию тромбов, либо к тому и другому.

**Тромбофилия** – патологическое состояние, вызванное комбинацией факторов риска, реализованных развитием тромбоза (тромбозов), объективные сведения о котором (которых) могут быть получены в настоящий момент или по данным индивидуального анамнеза.

**Тромбоз** – прижизненное внутрисосудистое образование масс фибрина с клиническими симптомами одной или более артериальных и/или венозных окклюзий и выявляемое визуальными методами исследования.

**ДВС-синдром** - приобретённое нарушение свертывания крови, сопутствующее критическому состоянию, при котором потребляются компоненты свертывающей и противосвёртывающей систем крови и которое может сопровождаться как кровотечением, так и микротромбозами. «ДВС-синдром характеризуется внутрисосудистой активацией коагуляции в результате действия различных факторов на фоне потери самоконтроля системы гемостаза, приводящих к нарушению микроциркуляции с развитием органной дисфункции»

**Тромбоцитопения** – состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов ниже  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ .

**Тромбоцитопатия** – нарушение системы гемостаза, в основе которого лежит дисфункция тромбоцитов.

**Болезнь Виллебранда** – врожденное нарушение свертываемости крови, проявляющееся изменением концентрации, структуры или функции фактора фон Виллебранда.

**Гемофилия** – наследственное заболевание крови, которое вызвано врожденным отсутствием или уменьшением уровня факторов свертывания крови.

**Тромботические микроангиопатии** — патологические состояния, характеризующиеся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и распространенным тромбозом мелких кровеносных сосудов, следствием чего является прогрессирующее повреждение и недостаточность различных органов.

## **1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

*Изменения в системе гемостаза сопровождают практически любое оперативное вмешательство. Их направленность и выраженность зависят от многих факторов: от характера патологии, объема и травматичности оперативного вмешательства, от органоспецифических параметров (разные органы и ткани обладают различной тромбопластиновой и фибринолитической активностью), от индивидуальных особенностей пациента, от используемых компонентов анестезиологического пособия и т.д. Врачу анестезиологу-реаниматологу, в соответствии с профессиональным стандартом, необходимо выявлять и корректировать жизнеугрожающие нарушения в системе гемостаза в периоперационном периоде, как в виде кровотечений, так и в виде тромбозов. Это могут быть врожденные и приобретенные нарушения с различной этиологией и патогенетическими механизмами, требующие специфического лечения.*

## **2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

*Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови является одним из наиболее часто встречающихся нарушений системы гемостаза. Синдром характеризуется рассеянным внутрисосудистым свертыванием крови, образованием множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток (тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов), которые образуются в капиллярах и вызывают блокаду микроциркуляторного русла органов [1, 2].*

*Считается, что ДВС-синдром возникает в результате дисбаланса между системами коагуляции и антикоагуляции, с одной стороны, и фибринолизом – с другой. Это становится понятным, если учесть, что тромбин, представляющий коагуляционную систему, и плазмин, характеризующий фибринолитическую систему, являются ключевыми медиаторами ДВС-синдрома. Тромбин приводит к патологической внутрисосудистой циркуляции сгустков фибрина, отложению их и тромбоцитов в зоне микроциркуляции, к потреблению факторов коагуляции. Плазмин разрушает фибриноген, фибрин и факторы коагуляции, производя фибрин-мономеры и D-димеры, характерные для ДВС-синдрома. Активация фибринолиза при прокоагулянтном сдвиге является компенсаторной реакцией организма, направленной на восстановление сосудистой проходимости и предотвращение полиорганной недостаточности. В то же время генерализованная гиперактивация фибринолиза может сама по себе являться индуктором патогенеза ДВС-синдрома,*

например, при лейкозах, простатэктомии, искусственном кровообращении, печеночной недостаточности, длительных оперативных вмешательствах [3-5].

ДВС-синдром – неспецифическое нарушение системы гемостаза, являющееся наиболее частым осложнением большинства патологических процессов, которое, в свою очередь, становится важнейшим звеном механизма прогрессирования, резкогоотягощения, а зачастую и неблагоприятного исхода болезни. Наиболее частые причины развития ДВС-синдрома представлены ниже [1, 2].

#### Повреждение тканей

- √ Травмы
- √ Раздробления/краш-синдром
- √ Повреждения центральной нервной системы
- √ Тепловой удар
- √ Ожоги
- √ Гемолитические трансфузионные реакции
- √ Острое отторжение трансплантата

#### Неоплазия

- √ Рак
- √ Лейкемия
- √ Химиотерапия рака
- √ Распадающаяся опухоль

#### Инфекции

- √ Грамположительные бактерии
- √ Грамотрицательные бактерии
- √ Спирохеты
- √ Риккетсии
- √ Простейшие
- √ Грибы
- √ Вирусы

#### Акушерская патология

- √ Преждевременная отслойка плаценты
- √ Предлежание плаценты, нарушения плацентации, вращение плаценты
- √ Замершая беременность
- √ Эмболия околоплодными водами
- √ Атония матки
- √ Прерывание беременности (терапевтическое)
- √ Гестоз

#### Прочие причины

- √ Шок
- √ Утопление, особенно в пресной воде
- √ Жировая эмболия
- √ Аневризма аорты
- √ Гигантские гемангиомы
- √ Укусы некоторых змей

По данным Воробьевой Н.А. [6], обнаружена связь полиморфных гомозиготных вариантов гена PAI-1 с клинической тяжестью ДВС-синдрома. Аллель 4G гена PAI-1



встречается у пациентов с ДВС-синдромом, для которого характерна значительная депрессия активности фибринолиза и максимальная выраженность симптомов ПОН.

**Классификация ДВС-синдрома [7]:**

- явный (клинический) ДВС-синдром (характерно наличие генерализованного или локального тромбогеморрагического синдрома);
- неявный (лабораторный) ДВС-синдром (характерно наличие лабораторных нарушений без клинической манифестации).

**Печеночная коагулопатия. Механизмы развития [8]:**

- снижение синтеза факторов коагуляции;
- синтез дефектных факторов коагуляции (патологический фибриноген);
- дефицит витамина К (пищевой дефицит, нарушенный синтез витамин К - зависимых факторов, нехватка желчных солей – обструктивная желтуха);
- тромбоцитопения (гиперспленизм с секвестрацией тромбоцитов, снижение продукции тромбопоэтина);
- сниженная деградация активированных факторов коагуляции (ДВС-синдром);
- повышенная активация фибринолитической системы – гиперфибринолиз.

**Клиническая характеристика:** экхимозы, желудочно-кишечные кровотечения, кровотечение из варикозных вен, носовое кровотечение, кровоточивость из мест венопункций, кровотечения, вызванные другими процедурами.

**Уремическая коагулопатия.** Дисфункция тромбоцитов и снижение взаимодействия стенки сосуда и тромбоцитов (один из возможных механизмов этого – повышение синтеза оксида азота эндотелием) – основные причины кровотечений при уремии. Агрегация тромбоцитов может ингибироваться такими веществами, как гуанидин, янтарная кислота, фенолы, мочевины и "молекулы средней массы" в концентрациях, обнаруженных при уремии. Остаточное количество препаратов группы гепарина, используемого при гемодиализе, также может вносить вклад в геморрагические проявления при уремии. Определенный вклад в геморрагии вносит анемия: после гемотрансфузии уменьшается время кровотечения и геморрагический синдром. Эритроциты являются важнейшим звеном функционирования системы гемостаза: они модулируют ответ активированных тромбоцитов, активируют ЦОГ тромбоцитов, усиливают выработку тромбоксана А<sub>2</sub> и являются донорами АДФ; кроме того, они вытесняют тромбоциты ближе к стенке сосуда с увеличением их концентрации в данной «целевой зоне» до семикратной по отношению к исходной [9-11].

У пациентов с уремией выраженность нарушения функции тромбоцитов коррелирует с тяжестью уремии и анемии. На фоне уремии нарушается адгезия,

активация и агрегация тромбоцитов и повышается продукция тромбосана А<sub>2</sub>. Время свертывания крови у большинства пациентов с уремией увеличивается до 30 и более минут [12].

**Травматическая коагулопатия.** Примерно у трети всех пациентов с травматическими кровотечениями при госпитализации диагностируют коагулопатию. Эта группа пациентов демонстрирует значительное увеличение частоты полиорганной недостаточности и смерти по сравнению с пациентами с похожими травмами при отсутствии коагулопатии. Ранняя острая коагулопатия, связанная с травматическим поражением, была признана многофакторным первичным состоянием, которое является результатом сочетания шока, вызванного кровотечением, образования комплекса тромбин-тромбомодулин в травмированной ткани и активации фибринолитических и антикоагулянтных механизмов (Приложение Г1) [13]. Различные факторы оказывают влияние на тяжесть нарушения коагуляции. С одной стороны, коагулопатия зависит от влияния факторов окружающей среды и терапии, которые способствуют развитию ацидоза, гипотермии, дилуции, гипоперфузии и истощению факторов свертывания крови. С другой стороны, это состояние изменяется под влиянием индивидуальных факторов пациента, включая генетический фон, сопутствующие заболевания (в частности, воспаления) и лекарственные средства, особенно пероральные антикоагулянты и введение жидкости на догоспитальном этапе.

Дугер и соавторы [14] в проспективном РКИ (n=37) установили, что травматическое повреждение ассоциировано с повышенной экспрессией фактора Виллебранда и сниженной экспрессией и активностью металлопротеиназы ADAMTS13. Эти изменения приводят к тому, что у таких пациентов в крови присутствуют ультракрупные мультимеры молекул фактора Виллебранда (UL-VWF), которые сохраняются в течение 24 часов после госпитализации пациента. Низкая активность ADAMTS13 на момент поступления пациента в стационар коррелировала с признаками клинической коагулопатии и являлась независимым предиктором коагулопатии.

**Тромбоцитопении.** Выделяют три патофизиологические причины развития тромбоцитопении: нарушение продукции тромбоцитов, перераспределение тромбоцитов и ускоренное их разрушение (Приложение Г2) [15, 16].

Тромбоцитопения не имеет каких-либо специфических симптомов и клинических признаков. Единственным характерным признаком тромбоцитопении является появление петехиальной сыпи на коже и слизистых оболочках. Сыпь обычно наиболее выражена на коже нижних конечностей (из-за высокого гидростатического давления).

*Нарушение продукции тромбоцитов может быть обусловлено повреждением костного мозга, в этом случае страдают все три гемопоэтических ростка и развивается аплазия костного мозга (апластическая анемия). Уменьшение содержания мегакариоцитов в костном мозге наблюдается во время лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований; в результате действия ряда токсических веществ, например бензола и инсектицидов; при применении ряда лекарственных препаратов – тиазидных диуретиков, спирта, эстрогенов; при вирусных гепатитах. Инфильтрация костного мозга злокачественными клетками тоже вызывает нарушение тромбопоэза. Опухоли самой кроветворной системы – миелома, острый лейкоз, лимфома, а также миелопролиферативные заболевания также часто приводят к нарушениям тромбопоэза; реже встречаются метастатическая карцинома и болезнь Гоше. Неэффективный тромбопоэз наблюдается также при дефиците витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, включая пациентов с алкоголизмом и нарушениями метаболизма фолиевой кислоты. В последнем случае все нарушения образования тромбоцитов быстро регрессируют на фоне адекватной витаминотерапии.*

*К заболеваниям, обусловленным повышенной скоростью разрушения тромбоцитов неиммунной природы, относятся тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитический уремический синдром (ГУС) и HELLP-синдром. Несмотря на то, что патогенез каждого из этих заболеваний отличен от других, все они могут приводить к тромбообразованию и развитию органной недостаточности.*

**Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.** *В симптомокомплекс ТТП входят: лихорадка; тромбоцитопения без лабораторных признаков ДВС (нормальные ПТВ, АЧТВ и содержание фибриногена); множественные окклюзии мелких кровеносных сосудов (сгустки тромбоцитов) с поражением почек, центральной нервной системы, иногда – кожи и дистальных сегментов конечностей; микроангиопатическая гемолитическая анемия (следствие механической фрагментации эритроцитов при прохождении их через закупоренные тромбоцитами артериолы). Однако наиболее часто наблюдаются три симптома: фрагментация эритроцитов, тромбоцитопения и повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови вследствие гемолиза; наличия этой триады симптомов достаточно для постановки диагноза. ТТП может поражать целые семьи; может носить спорадический характер и возникать без видимой причины (идиопатическая ТТП); принимать хронический рецидивирующий характер; развиваться как осложнение после трансплантации костного мозга или как побочный эффект при лечении тиклопидином, митомицином С, интерфероном-α, пентостатином, гемцитабином, такролимусом или циклоспорином. ТТП – это наиболее яркий пример*

повышенного разрушения тромбоцитов вследствие их активации, агрегации и тромбообразования с развитием органной недостаточности. В основе патогенеза лежит снижение активности протеазы, ответственной за биodeградацию фактора Виллебранда (дефицит ADAMTS13), обусловленное мутацией кодирующего ее гена ADAMTS13; это приводит к тому, что в крови постоянно циркулируют сверхкрупные мультимеры фактора Виллебранда.

**Гемолитико-уремический синдром.** ГУС наиболее часто развивается у детей с диареей, обусловленной *Escherichia coli* или родственными ей бактериями. Заболевание начинается с развития почечной недостаточности; тромбоцитопения и анемия выражены не так значительно, как при ТТП, кроме того, отсутствует неврологическая симптоматика. За исключением редких случаев тяжелого течения ГУС у новорожденных, проведения плазмафереза или трансфузии СЗП не требуется. В большинстве случаев заболевание регрессирует самостоятельно на фоне гемодиализной поддержки, уровень смертности составляет менее 5%. Напротив, у взрослых при инфицировании *E. Coli* может развиваться синдром, сочетающий в себе черты ГУС и ТТП с несколько менее выраженным поражением почек. Уровень смертности среди детей старшего возраста и взрослых более существенный, поэтому лечение должно включать и гемодиализ, и плазмообмен.

**HELLP-синдром.** Тромбоцитопения часто осложняет течение беременности. Во время беременности у 6-7% женщин наблюдается умеренная тромбоцитопения (уровень тромбоцитов от 70000 до 150000 в мкл) – она является следствием тех же физиологических изменений, что лежат в основе развития дилуционной анемии беременных. У 1-2% беременных тромбоцитопения сочетается с гипертензией, а у 50% женщин с преэклампсией и к моменту родов развивается ДВС-подобное состояние с тяжелой тромбоцитопенией (уровень тромбоцитов 20000 - 40000 в мкл). Это состояние получило название HELLP-синдром: гемолиз эритроцитов (H – Hemolysis) сочетается с повышением уровня печеночных ферментов (EL – Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопенией (LP – Low Platelets). С точки зрения патофизиологии HELLP-синдром очень похож на ТТП. Для успешного лечения необходимо контролировать артериальное давление пациентки; выздоровление обычно происходит самопроизвольно после завершения родов. Однако у некоторых пациенток после родов может развиваться развернутый симптомокомплекс ТТП-ГУС. Послеродовая ТТП – это тяжелое угрожающее жизни заболевание с плохим прогнозом.

Часто тромбоцитопения развивается при аутоиммунной патологии. Тяжесть ее при этом значительно варьирует. В некоторых случаях уровень тромбоцитов снижается

до 1000-2000 в мкл, в других – не опускается ниже 20000/мкл или вообще может быть почти нормальным. Диагноз иммунной деструкции тромбоцитов выставляется на основании клинических признаков, увеличения количества ретикулярных (содержащих РНК) тромбоцитов в крови и увеличения количества и плоидности мегакариоцитов в костном мозге. Увеличение общей массы мегакариоцитов в костном мозге в отсутствие прочих причин считается признаком компенсации низкого срока жизни тромбоцитов в периферической крови.

**Лекарственная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура.** Некоторые лекарственные препараты способны вызывать развитие иммунной тромбоцитопении. Даже при первом введении лекарственного препарата уже через несколько часов может развиваться тяжелая тромбоцитопения из-за наличия у пациента готовых антител. Такое развитие событий с разной частотой (0%–13%) наблюдается при применении ингибиторов  $\text{I}\nu/\text{III}\alpha$  рецепторов. Стимулировать образование антител способны и некоторые другие препараты: метилдопа, сульфаниламиды, однако они не являются облигатными гаптенами.

**Гепарин-индуцированная тромбоцитопения.** У большинства пациентов, получающих нефракционированный гепарин, в течение первого же дня после начала его введения происходит умеренное снижение уровня тромбоцитов – развивается ГИТ I типа (неиммунная ГИТ). Ее развитие вызвано умеренным уменьшением длительности жизни тромбоцитов вследствие пассивного связывания с нефракционированным гепарином. Все нарушения преходящи и клинически не значимы. Вторая форма ГИТ – ГИТ II типа или иммунно-опосредованная ГИТ – заслуживает большего внимания. У пациентов, получающих препарат группы гепаринов более 5 дней, могут образовываться антитела к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4, которые способны связываться с  $\text{Fc}$ -рецепторами тромбоцитов и запускать активацию и агрегацию тромбоцитов. Активация тромбоцитов ведет к новому высвобождению комплекса гепарин-тромбоцитарного фактора 4 и к образованию микрочастиц тромбоцитов, которые обладают прокоагулянтным действием. Комплекс гепарин-тромбоцитарный фактор 4 связывается с эндотелиальными клетками и стимулирует образование тромбина. *In vivo* все это приводит к повышенному потреблению тромбоцитов с развитием тромбоцитопении и к венозным и/или артериальным тромбозам. Вероятность развития ГИТ II типа варьирует в зависимости от типа и дозы препарата группы гепаринов, а также от продолжительности гепаринотерапии. У пациентов с ГИТ на фоне продолжающейся гепаринотерапии значительно повышается риск тромбозов (абсолютный риск 30-75%).

При введении нефракционированного гепарина на протяжении более пяти дней у пациентов следует рутинно контролировать уровень тромбоцитов. Для диагностики ГИТ II типа используется шкала «4Т». Снижение количества тромбоцитов более чем на 50% от исходного уровня вне зависимости от абсолютных значений может свидетельствовать о появлении антител ГИТ II типа и диктует необходимость отмены любого препарата группы гепаринов и замены его на прямой ингибитор тромбина или ингибитор его образования, например, фондапаринукс натрия. Острая форма ГИТ II типа может развиваться при повторном введении любого препарата группы гепаринов в течение 20 дней после его отмены. При наличии у пациента антител повторное введение любого препарата группы гепаринов может вызывать острую реакцию с развитием тяжелого диспноэ, потрясающего озноба, обильного потоотделения, гипертензии и тахикардии. Продолжение введения любого препарата группы гепаринов таким пациентам сопряжено с высоким риском фатальных тромбоэмболических осложнений.

**Иммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура.** Тромбоцитопения, не связанная с приемом каких-либо лекарственных препаратов, инфекциями или аутоиммунными заболеваниями обычно классифицируется как идиопатическая тромбоцитопеническая (аутоиммунная) пурпура (ИТП). Диагноз выставляется путем исключения всех возможных причин деструкции тромбоцитов неиммунной и иммунной этиологии. Заболевание у взрослых развивается остро, в большинстве случаев происходит переход в хроническую форму ИТП, при которой для поддержания более или менее нормального уровня тромбоцитов на фоне снижения длительности их жизни происходит повышение скорости продукции новых тромбоцитов костным мозгом. Угроза кровотечений возникает лишь при очень выраженном снижении уровня тромбоцитов. Это отражает повышение скорости производства тромбоцитов костным мозгом и их более высокую функциональную активность, которые компенсируют снижение длительности их жизни вследствие ускоренной деструкции. У пациентов с хронической ИТП уровень тромбоцитов обычно составляет от 20 000 до 100 000 в мкл. В наиболее тяжелых случаях длительность жизни тромбоцитов может уменьшаться до нескольких дней и даже часов; деструкция их происходит главным образом в селезенке. Срок жизни переливаемых донорских тромбоцитов также сокращается.

**Тромбоцитопатии** [15, 16]. Приобретенные нарушения функции тромбоцитов развиваются на фоне гемопоэтической патологии, системных заболеваний и в результате приема ряда лекарственных препаратов. Зачастую эти нарушения настолько характерны, что для постановки диагноза достаточно лишь наличия определенных клинических условий или сведений о приеме тех или иных лекарственных препаратов.

*У пациентов с миелопролиферативной патологией (с истинной полицитемией, миелоидной метаплазией, идиопатическим миелофиброзом, эссенциальной тромбоцитемией, хроническим миелоидным лейкозом) часто развиваются нарушения функции тромбоцитов. У некоторых из них значительно повышен уровень тромбоцитов и имеется склонность к повышенной кровоточивости и к развитию артериальных и венозных тромбозов, или и то, и другое. У пациентов с истинной полицитемией увеличение объема циркулирующей крови и повышение ее вязкости создают дополнительные условия для развития тромбозов. Лабораторные проявления могут значительно варьировать. Наиболее существенные из них заключаются в нарушении адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов.*

*Некоторые лекарственные препараты также оказывают негативное влияние на функцию тромбоцитов. Хорошо известно о действии на тромбоциты ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). С точки зрения клиники все эти препараты являются слабыми ингибиторами функции тромбоцитов и сами по себе обычно не вызывают тяжелых кровотечений. Однако на фоне действия другихотягчающих факторов (применение антикоагулянтов, нарушение деятельности ЖКТ, хирургические вмешательства) они все-таки способны приводить к развитию кровотечений. Некоторые пищевые продукты и пищевые добавки (аскорбиновая кислота, альфа-токоферола ацетат, омега-3 жирные кислоты, гриб китайского черного дерева) также могут оказывать обратимое ингибирующее влияние на тромбоциты. Адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов угнетают также пенициллины (карбенициллин, пенициллин, тикарициллин, ампициллин, нафциллин) и другие бета-лактамы антибиотики (цефотаксим). Для развития кровотечений на фоне введения антибиотиков требуется наличие дополнительных отягчающих факторов, так как при назначении их относительно здоровым пациентам кровотечений обычно не наблюдается. Гидроксиэтилкрахмалы в меньшей степени влияют на агрегацию тромбоцитов, данный эффект зависит от молекулярного веса крахмалов – наименьшее влияние на функцию тромбоцитов оказывают низкомолекулярные (130/0,4) гидроксиэтилкрахмалы.*

**Антифосфолипидный синдром (АФС)** – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связанный с синтезом антифосфолипидных антител (АФЛ): антикардиолипиновых антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к  $\alpha_2$ -гликопротеину I [17, 18]. АФС может быть первичным и вторичным, является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к тромбофилиям.

*Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) характеризуется вовлечением в патологический процесс многих органов за короткий период времени. Гистологическая картина проявляется наличием окклюзии мелких сосудов, а лабораторными маркерами в крови являются антифосфолипидные антитела (АФЛ). С точки зрения патофизиологии, КАФС – тромботическая микроангиопатия, характеризующаяся диффузной тромботической микроваскулопатией. И хотя частота КАФС составляет 1% из всех случаев АФС, он обычно представляет собой жизнеугрожающее состояние, в 30-50% случаев со смертельным исходом [19].*

*Наиболее частыми наследственными нарушениями гемостаза, с которыми можно столкнуться в периоперационном периоде, являются [20]:*

- гемофилия А,*
- гемофилия В,*
- болезнь Виллебранда.*

*В Приложении Г3 представлены данные о частоте встречаемости наследственных коагулопатий.*

**Гемофилия А [21].** Тяжесть течения гемофилии А тесным образом коррелирует с уровнем активности фактора VIII. При тяжелом течении активность фактора VIII составляет менее 1% от нормального диапазона (<0,01 ЕД/мл), диагноз обычно устанавливается в раннем детстве из-за частых спонтанных кровоизлияний в суставы, мышцы и жизненно важные органы. Таким пациентам требуется постоянная заместительная терапия препаратами VIII фактора, и даже на фоне такой терапии сохраняется вероятность развития прогрессирующей деформирующей артропатии. При уровне фактора VIII 1 - 5% от нормального заболевание протекает более мягко. Такие пациенты подвержены повышенному риску геморрагических осложнений во время оперативных вмешательств, однако спонтанные кровотечения у них случаются реже. У пациентов с уровнем активности фактора VIII более 5% заболевание протекает в мягкой форме и может быть не диагностировано в детском возрасте. Тем не менее, выполнение больших хирургических вмешательств сопровождается у них высоким риском развития массивных кровотечений. Женщины-носительницы гена гемофилии А также могут быть подвержены риску хирургических геморрагических осложнений. У пациентов с тяжелой гемофилией А значительно увеличено АЧТВ, в то время как в более легких случаях АЧТВ увеличивается лишь на несколько секунд. Ввиду того, что внешний путь коагуляции не страдает, показатель ПТВ у пациентов с гемофилией не изменяется.

**Гемофилия В [22].** Клинические проявления заболевания у больных гемофилией В сходны с клиническими проявлениями гемофилии А. Снижение уровня фактора IX ниже 1%



связано с развитием массивных кровотечений, у пациентов с уровнем фактора IX от 1% до 5% заболевание протекает более мягко. При уровне фактора IX от 5% до 40% заболевание протекает в очень мягкой форме. При уровне активности фактора IX более 5% заболевание может не диагностироваться вплоть до проведения какого-либо оперативного вмешательства либо экстракции зуба. Для гемофилии В, также, как и для гемофилии А, характерны удлинение АЧТВ и нормальное значение ПТВ.

**Ингибиторные формы гемофилии** [21, 22]. У пациентов с гемофилией А высок риск появления ингибиторов фактора VIII, в случаях тяжелой гемофилии он составляет 30 - 40%. При гемофилии В риск появления ингибиторов фактора IX меньше и составляет 3 - 5%. Для обнаружения ингибитора необходимо провести исследование, называемое тестом смешивания. Для его выполнения плазма пациента смешивается с нормальной плазмой в соотношении 1:1, затем оценивается, изменилось ли после смешивания удлиненное АЧТВ пациента. При классической гемофилии А без ингибиторов фактора VIII удлиненное АЧТВ уменьшится на 4 секунды или меньше. При наличии же у пациента ингибиторов фактора VIII АЧТВ не изменится. Сходная ситуация может развиваться и у пациентов без предсуществующей патологии гемостаза. Она носит название приобретенной гемофилии. Приобретенная гемофилия – патологическое состояние, характеризующееся острым развитием геморрагического синдрома, обусловленного выработкой аутоантител (ингибитора), чаще к фактору VIII свертывания, и проявляющееся тяжелыми кровотечениями, спонтанными и посттравматическими, часто угрожающими жизни, у лиц без геморрагических проявлений в анамнезе. Приобретенная гемофилия А относится к редкому виду заболеваний, с частотой диагностики от 0,2 до 1,0 на миллион населения в год.

**Болезнь Виллебранда** [23] наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу; предположительно распространенность ее составляет от 1 до 3/100 000 человек. Однако, распространенность тяжелой формы болезни, сопровождающейся развитием угрожающих жизни кровотечений, составляет в западных странах 5 случаев на 1 000 000 человек. Как и все прочие заболевания, связанные с функциональными дефектами тромбоцитов, болезнь Виллебранда (БВ) проявляется кровотечениями из кожи и слизистых оболочек, особенно часто – носовыми кровотечениями, склонностью к образованию синяков, меноррагиями, желудочно-кишечными и десневыми кровотечениями. Ввиду того, что фактор Виллебранда служит транспортным протеином для фактора VIII и увеличивает период его полувыведения, у некоторых пациентов с БВ наблюдается еще и удлинение АЧТВ. Скрининговые лабораторные исследования для выявления БВ включают определение времени

свертывания крови, количества тромбоцитов, ПТВ и АЧТВ. Для подтверждения диагноза БВ требуются дополнительные исследования: определение уровня и активности ФВ.

Выделяют три типа болезни Виллебранда. 1 тип – наиболее распространенный вариант БВ, на его долю приходится около 80% всех случаев БВ. В основе лежит количественный дефицит ФВ. Клинически тяжесть заболевания значительно варьирует и коррелирует со степенью снижения уровня ФВ и фактора VIII в плазме пациента. У пациентов с повторными выраженными кровотечениями в анамнезе количество и активность ФВ снижены до 15-25% от нормальных значений. При развитии кровотечений им требуется неотложная агрессивная терапия, а перед проведением даже небольших оперативных вмешательств – профилактика. Беременность, прием эстрогенов и воспаление приводят к повышению уровня ФВ и могут маскировать наличие у пациента БВ 1 типа.

БВ 2 типа характеризуется качественной недостаточностью ФВ в плазме. Это может быть следствием уменьшения количества наиболее крупных полимеров ФВ (БВ 2А и 2В типа) или разнообразных изменений антигенной структуры ФВ и процессов связывания его с фактором VIII (БВ 2М и 2N типа). БВ 3 типа характеризуется практически полным отсутствием ФВ в циркулирующей крови и очень низким уровнем активности как ФВ, так и фактора VIII (3-10% от нормальных значений). У пациентов развиваются тяжелые кровотечения из слизистых оболочек, гемартрозы и внутримышечные гематомы (как при гемофилии А или В). Однако, в отличие от классических гемофилий, время свертывания крови у них значительно возрастает.

### **3. ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ**

#### **3.1 Жалобы и анамнез**

Рекомендация 1. Предоперационную оценку системы гемостаза рекомендуется начинать со сбора гемостазиологического анамнеза: наличие наследственных заболеваний крови, кровотечений или тромбозов в анамнезе, наличие тяжелого заболевания печени или костного мозга, факт приёма антитромботических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов) [24] (УДД - 3, УУР - В).

**Комментарий.** В случае, когда состояние пациента позволяет собрать анамнез, необходимо выявить факторы риска развития массивной кровопотери и ДВС-синдрома. Значение данных анамнеза в отношении выявления наследственной или приобретенной патологии системы гемостаза сложно переоценить: повышенная кровоточивость в самых разнообразных проявлениях (явное кровотечение, гематомы, геморрагическая сыпь) у пациента и/или его родственников 1-й и 2-й линии могут значить больше, чем определение отдельных параметров системы гемостаза. Врач анестезиолог-реаниматолог уже при сборе анамнеза обязан выявить у пациента факт известного наследственного дефекта в системе гемостаза (дефицит отдельных факторов свертывания крови, болезнь Виллебранда и др.). Следует обязательно установить, были ли в анамнезе эпизоды повышенной кровоточивости, образования гематом, геморрагической сыпи, особенно возникавших без очевидных причин (травма). Необходимо установить факт использования пациентом антитромботических препаратов (антикоагулянты, антиагреганты) и определить степень безопасности в отношении геморрагических осложнений во время любой инвазивной процедуры (операции) и/или нейроаксиальной анестезии. Выявление любых факторов риска развития массивной кровопотери и ДВС-синдрома требует коллегиального определения тактики безопасной операции и анестезиологического обеспечения [24].

Рекомендуемые вопросы для сбора гемостазиологического анамнеза [16, 21, 25-27].

1. Были ли у Вас когда-либо длительное кровотечение, припухлость языка или внутренней поверхности щек после прикусывания?
2. Были ли у Вас синяки размером более рублевой монеты без очевидной причины или повреждения? Если да, то какой величины был этот синяк?
3. Как часто Вам удаляли зубы, и как долго длилось кровотечение? Возникало ли кровотечение на следующий день?
4. Какие хирургические операции Вы перенесли, в том числе малые, такие как биопсия кожи? Не замечали ли Вы образования кровоподтеков вокруг операционной раны или других повреждений кожи?
5. Были ли у Вас заболевания в течение последних 5 лет, требовавшие врачебной помощи? Если да, то какие?
6. Какие лекарства, включая аспирин, таблетки от головной боли, простуды, менструальных и прочих болей Вы принимали в течение последних 7-9 дней?
7. Страдает ли кто-нибудь из Ваших кровных родственников от необычных кожных кровоизлияний или кровотечений после хирургических вмешательств?
8. Есть ли у Вас варикозно расширенные вены?

9. Наблюдалась ли у Вас или ваших кровных родственников тромбозы глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии?
10. Были ли у Вас или ваших кровных родственников инфаркт миокарда, ишемический инсульт?
11. Наблюдались ли у вас постоянные меноррагии при отсутствии фиброзных опухолей или других аномалий матки?
12. Принимали ли Вы контрацептивы или препараты, содержащие эстрогены или прогестерон?
13. Не было ли у Вас невынашиваемости беременности или неудачных попыток ЭКО?

### 3.2 Лабораторные диагностические исследования

**Рекомендация 2.** Во время оперативного вмешательства рекомендуется проводить лабораторный мониторинг системы гемостаза – определение АЧТВ, ПТВ, уровня фибриногена и количества тромбоцитов [16, 20] (УДД - 5, УУР - С).

*Комментарий.* При оказании неотложной помощи при критических состояниях, которые сопровождаются нарушениями в системе гемостаза, необходимо использовать скрининговые тесты, которые используются во всех областях медицины (травма, хирургия) (таблица 1). Указанные тесты позволяют быстро установить содержание основных субстратов для формирования сгустка крови (тромбоциты, фибриноген), оценить факторы внешнего (протромбиновое время, МНО) и внутреннего (АЧТВ) пути свертывания крови, а также степень тяжести анемии (гемоглобин). При всей критике этих тестов ни одного другого исследования в современных руководствах (акушерство и гинекология, травма, хирургия, педиатрия) при оказании экстренной медицинской помощи при массивной кровопотере не предложено. Эти же тесты служат триггерами для целенаправленной терапии компонентами крови.

Таблица 1

#### Основные тесты экспресс-оценки состояния системы гемостаза при оказании неотложной помощи

Параметры	Референсные значения	Критические изменения
1. Количество тромбоцитов	150 - 350 тыс. в мкл	менее 50 тыс. в мкл
2. Концентрация фибриногена	2-4 г/л	менее 2,0 г/л

3. МНО – международное нормализованное отношение (рассчитывается по протромбиновому времени)	≈1,0	увеличение более 1,5
4. Активированное частичное тромбопластиновое время –АЧТВ	28-35 с	более чем в 1,5-2 раза выше верхней границы нормы
5. Гемоглобин, г/л	110 и более	Анемия: Лёгкая: 100—109 Средняя 70—99 Тяжёлая менее 70

*В шкалах диагностики ДВС-синдрома также используются только указанные тесты.*

*Существует два подхода к дооперационному анализу состояния системы гемостаза. Один из них заключается в лабораторном скрининге всех пациентов, которым планируется оперативное вмешательство. Рекомендуется определять АЧТВ, ПТВ (МНО, протромбин по Квику), количество тромбоцитов и концентрацию фибриногена. Чувствительность этих гемостазиологических тестов в прогнозировании массивного кровотечения среди 4499 пациентов составила 18%, специфичность - 90%, положительный прогноз - 3%, отрицательный прогноз - 98%; т.е. корреляции между результатами предоперационных скрининговых тестов и возникновением хирургического кровотечения не наблюдалось [24, 25].*

*Почему скрининговых тестов недостаточно для прогнозирования операционных кровотечений [20]?*

- Диагноз пациентам, страдающим гемофилией А или В, выставляется очень рано и на всю жизнь. Соответственно, дооперационное скрининговое исследование для таких пациентов неэффективно и не нужно, так как диагноз заранее известен.*
- Большинство послеоперационных кровотечений не связаны с нарушениями системы гемостаза, а обусловлены хирургическими или техническими причинами, которые эффективно устраняются хирургическими методами. Предоперационный скрининг не позволяет прогнозировать ошибки оператора.*
- Тесты, используемые для скрининга, были разработаны для статической оценки состояния системы гемостаза. В силу этого они не отражают происходящих изменений в таких динамичных ситуациях, как травма или оперативное вмешательство.*

*Второй, более рациональный подход заключается в поэтапном гемостазиологическом скрининге: сбор анамнеза → выявление пациентов с высоким*

риском кровотечения → лабораторное обследование в группе высокого геморрагического риска.

Безопасные гемостатические условия для выполнения хирургического вмешательства [16, 20]:

- ✓ тромбоциты  $\geq 50000/\text{мкл}$  ( $\geq 100000/\text{мкл}$  для больших вмешательств);
- ✓ МНО  $\leq 1,5$ ;
- ✓ АЧТВ  $\leq 45$  с (отношение к нормальному АЧТВ  $\leq 1,5$ ).

### 3.3 Инструментальные диагностические исследования

**Рекомендация 3.** У пациентов для быстрой диагностики ДВС-синдрома рекомендуется при технической возможности использовать интегральные методы оценки состояния системы гемостаза, основанные на динамическом измерении вязкоэластических свойств крови: тромбоэластографию (ТЭГ) или ротационную тромбоэластометрию (ROTEM) [28-37] (УДД – 1, УУР-А).

*Комментарий.* Оборудование для исследования вязкоэластических свойств крови (тромбоэластография, ротационная тромбоэластометрия) входит в перечень оборудования ОАРИП. Расположение оборудования должно быть в непосредственной близости к пациенту, для исключения потери времени на транспортировку лабораторных образцов крови.

Метод (ТЭГ, ROTEM) позволяет получить информацию, необходимую для выявления гипокоагуляции и скорейшего начала заместительной терапии, а в дальнейшем оценить эффективность проводимой гемостатической терапии [28-37].

Для ротационной тромбоэластометрии широкое распространение получили тесты «EXTEM» (характеризует первичную активацию и динамику образования сгустка, позволяя выявить недостаточность факторов свертывания крови (внешнего пути)) и «FIBTEM» (характеризует дефицит фибриногена или качественные нарушения полимеризации фибрина). Другие варианты ТЭГ или ROTEM (например, тест на функциональный фибриноген) могут способствовать оптимизации целенаправленной заместительной терапии компонентами крови (см. таблицу 2).

Таблица 2

**Диагностика и коррекция ДВС-синдрома  
при массивной кровопотере с применением ТЭГ/ROTEM**

ТЭГ с коалином	ROTEM	Причина ДВС- синдрома	Коррекция ДВС-синдрома
-------------------	-------	--------------------------	------------------------

R > 8 мин	EXTEM CT > 70 с	Снижение уровня факторов свертывания крови	СЗП 12-15 мл/кг
R > 10 мин	EXTEM CT > 100 с	Сильное снижение уровня факторов свертывания крови	Факторы свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) 50 МЕ/кг, СЗП 20-30 мл/кг (возможно применение эптакога альфа (активированного) 90-110 мкг/кг
МА < 45 мм и FF МА ≥ 15 мм	EXTEM MCF < 45 мм и FIVTEM ≥ 12	Снижение функционального уровня тромбоцитов (тромбоцитопения / тромбоцитопатия)	Концентрат тромбоцитов 1 – 2 дозы (возможно применение эптакога альфа (активированного) 90-110 мкг/кг) применение
FF МА < 15 мм	FIVTEM A5 < 12 мм	Снижение уровня фибриногена	Криопреципитат 10 доз
LY30 < 85%	EXTEM ML > 15%	Гиперфибринолиз	Транексамовая кислота 15 мг/кг внутривенно в течение 10 мин

*Примечание. После проведения коррекции нарушений гемостаза компонентами крови и факторами свертывания необходимо провести повторной анализ ТЭГ / ROTEM, для оценки необходимости проведения дальнейшей терапии*

**Рекомендация 4. При хирургических вмешательствах, сопряжённых с большой кровопотерей, рекомендуется гемостазиологический мониторинг, основанный на тромбозластографии (ТЭГ) [38-40] (УДД - 2, УУР - А).**

*Комментарии. ТЭГ в настоящее время является «золотым стандартом» интраоперационного мониторинга гемостаза, позволяя регистрировать процесс свертывания крови на основе изменения упругости сгустка крови во времени, а также ретракцию и лизис уже образовавшегося сгустка. ТЭГ позволяет получать информацию о состоянии тромбоцитарного, плазменного звеньев системы гемостаза и фибринолиза в целом. Состояния гипо-, гипер- и нормокоагуляции, а также активации фибринолиза можно определить уже по характеру кривой ТЭГ [23, 41].*

*Для дифференциальной диагностики гипокоагуляции, обусловленной свободным гепарином, целесообразно применение кювет, обработанных гепариназой, которая является эффективным средством нейтрализации гепарина in vitro.*

*Интегральный параметр ТЭГ – качество сгустка (максимальная амплитуда – МА) предлагалось использовать в качестве контроля эффективности применения концентратов фибриногена и протромбинового комплекса при тяжелой травме [42]; для контроля применения концентрата фибриногена в кардиохирургии (оценка эффекта препарата, основанная на целевом значении МА ТЭГ может снизить кровопотерю и потребность в трансфузии после АКШ) [40]; для оценки фибринолиза при трансплантации печени и определения показаний к применению транексамовой кислоты (такая методика позволяет снизить использование СЗП и частоту тромбоэмболических осложнений [43]); для решения вопроса о возможности выполнения эпидуральной*

анестезии после массивной трансфузии [44]; для выявления пациентов с риском тромбоэмболических осложнений; для оценки гемостатических свойств тромбоцитов *ex vivo* и в тромбоцитных концентратах.

Трансфузионный алгоритм, включающий ТЭГ-мониторинг коагуляции, эффективно снижает кровопотерю и переливание аллогенных препаратов крови, повышает безопасность и экономическую эффективность гемостатической терапии в кардиохирургии, абдоминальной хирургии, при тяжелой травме и кровотечении [40-47], не увеличивая при этом риск неблагоприятных исходов. *Vaksaas-Aasen* и соавторы [48] в многоцентровом РКИ пациентов с травмой и кровопотерей не выявили статистически значимых различий в общих исходах между подгруппами пациентов, трансфузионная терапия у которых опиралась на данные стандартных тестов коагуляции либо на данные тромбоэластометрических методов оценки гемостаза.

**Рекомендация 5. При выявлении нарушений гемостазиологических тестов необходимо провести дифференциальную диагностику приобретенных нарушений системы гемостаза [49, 50] (УДД -5, УУР -С).**

В алгоритме дифференциальной диагностики приобретенных нарушений гемостаза используются лабораторные тесты, позволяющие провести дифференциальную диагностику нарушений гемостаза: АЧТВ, ПТВ, количество тромбоцитов, маркеры активации системы гемостаза (фибрин-мономеры, D-димеры) (Приложение Г4) [26, 27]. При проведении дифдиагностики нарушений гемостаза невозможно интерпретировать лабораторные данные без их сопоставления с клиникой.

Если у пациента при анализе лабораторных тестов выявляется только снижение уровня тромбоцитов, то можно говорить об изолированной тромбоцитопении. Изолированное удлинение ПТВ (МНО) может быть следствием приема непрямых антикоагулянтов или обусловлено дефицитом витамина К. Изолированное повышение АЧТВ наблюдается при назначении пациенту терапевтических доз нефракционированного гепарина. В противном случае, если больной не получает нефракционированный гепарин, то, в первую очередь, необходимо исключить ошибки преаналитического этапа (дефект отбора проб крови, длительное их хранение и т.д.), для этого выполняется повторное определение АЧТВ. При удлинении АЧТВ при повторном анализе необходимо думать о наследственном дефиците отдельных факторов внутреннего пути свертывания (гемофилии А и В, дефиците XII, XIII и т.д.), для исключения которого выполняется исследование активности факторов свертывания крови [49, 50].

Если при анализе скрининговых гемостазиологических данных выявляется два и более нарушения, то в первую очередь необходимо исключить ДВС-синдром. Обязательное



условие диагностики ДВС-синдрома – повышение уровня маркеров активации системы гемостаза – фибрин-мономеров, ПДФ и реже D-димеров. Кроме того, должны присутствовать другие наиболее достоверные критерии наличия ДВС-синдрома – удлинение ПТВ и/или снижение количества тромбоцитов. Необходимо отметить, что данные лабораторных изменений гемостаза характерны в первую очередь для острого, т.е. явного ДВС-синдрома; при лабораторном ДВС-синдроме изменения скрининговых гемостазиологических тестов может не наблюдаться.

При диагностировании ДВС-синдрома пациенту должно быть проведено расширенное гемостазиологическое исследование, позволяющее уточнить стадию и вариант течения данной коагулопатии. Дополнительным компонентом такого исследования должен быть инструментальный метод диагностики (тромбоэластография), позволяющий определить вариант течения ДВС-синдрома и степень компенсации системы гемостаза.

У пациента, у которого ДВС-синдром исключен, необходимо проводить дифференциальную диагностику между печеночной, уремической и травматической коагулопатиями. Необходимо не забывать, что у одного больного возможно сочетание нескольких коагулопатий. Постановка правильного диагноза возможна при совместной интерпретации лабораторных и клинических данных. Удлинение ПТВ и снижение содержания тромбоцитов (возможно также удлинение АЧТВ) на фоне печеночной дисфункции свидетельствует о наличии печеночной коагулопатии; снижение количества и агрегационной активности тромбоцитов (возможно также удлинение АЧТВ и ПТВ) на фоне почечной недостаточности – об уремической коагулопатии; удлинение АЧТВ и снижение содержания тромбоцитов (возможно также удлинение ПТВ и снижение концентрации фибриногена) у пациентов, перенесших массивную кровопотерю и объемную инфузионно-трансфузионную терапию – о травматической коагулопатии.

**Рекомендация 6. Для диагностики явного ДВС-синдрома рекомендуются критерии Международного общества по тромбозам и гемостазу [7, 51, 52] (УДД -5, УУР -С)**

*Есть ли у пациента заболевание, сопряженное с риском развития ДВС-синдрома?  
Если да, то переходим к шкале:*

- уровень тромбоцитов: меньше 100 тыс/мкл – 1 балл, меньше 50 тыс/мкл – 2 балла;
  - содержание фибрин-мономеров или D-димеров: умеренное повышение (до 5 мкг/мл) – 2 балла, выраженное повышение (более 5 мкг/мл) – 3 балла;
  - удлинение ПТВ: от 3 до 6 сек – 1 балл, более 6 сек – 2 балла;
  - концентрация фибриногена: меньше 1 г/л – 1 балл.
- = 5 и более баллов – ДВС-синдром.

Для диагностики неявного ДВС-синдрома также рекомендуются критерии Международного общества по тромбозам и гемостазу [7, 51, 52].

- есть ли у пациента заболевание, сопряженное с риском развития ДВС-синдрома: да – 2 балла, нет – 0 баллов;
- уровень тромбоцитов: больше 100 тыс/мкл – 0 баллов, меньше 100 тыс/мкл – 1 балл;
- содержание фибрин-мономеров или D-димеров: норма – 0 баллов, повышение – 1 балл;
- удлинение ПТВ: менее 3 сек – 0 баллов, более 3 сек – 1 баллов.

Обозначенные лабораторные тесты рекомендуется оценить в динамике через 24 часа. При снижении ПТВ и ПДФ и увеличении уровня тромбоцитов – 1 балл вычитается, при увеличении ПТВ и ПДФ и снижении уровня тромбоцитов – 1 балл прибавляется.

Также можно использовать гемостазиологические тесты, характеризующиеся активностью антикоагулянтов – уровень антитромбина и протеина С: при норме – 1 балл вычитается, при снижении – 1 балл прибавляется. В конечном счете, если сумма равна 5 и более баллов – имеется ДВС-синдром.

Преимущество предлагаемого алгоритма – то, что он помогает дать четкое диагностическое заключение о наличии или отсутствии ДВС-синдрома, а также позволяет количественно оценивать динамику этого процесса. Недостаток – невозможность дифференцировки стадии и, тем более, варианта течения ДВС-синдрома.

**Рекомендация 7. У пациентов с диагностированным ДВС-синдромом необходимо определить его клиничко-лабораторный вариант (механизм первоначальной активации системы гемостаза) [53, 54] (УДД -5, УУР -С).**

ДВС-синдром имеет два клиничко-лабораторных варианта [53, 54]:

- фибринолитический тип ДВС-синдрома (по данным ТЭГ — формирование патологически рыхлого сгустка и преобладание активации фибринолиза над активацией коагуляции);
- коагуляционный тип ДВС-синдрома (по данным ТЭГ — формирование плотного, длительное время существующего сгустка и преобладание активации коагуляции над активацией фибринолиза).

Исходом обоих вариантов ДВС-синдрома является коагулопатия потребления, обусловленная истощением факторов свертывания крови и тромбоцитов и характеризующаяся массивными генерализованными кровотечениями. Причиной интраоперационного острого кровотечения может быть как фибринолитический вариант ДВС-синдрома, так и коагулопатия потребления.

**Рекомендация 8.** Для оценки степени функциональной компенсации системы гемостаза у пациентов с печеночной недостаточностью рекомендуется выполнение тромбоэластографии [55, 56] (УДД -5, УУР -С)

*Контроль коагуляции при печеночной недостаточности требует мониторинга не только стандартных лабораторных тестов, — ПТВ, АЧТВ, количества тромбоцитов и фибриногена, — но и тромбоэластографии, которая позволяет судить о степени компенсации системы гемостаза [55, 56]. Lange и соавторы [57] в обзоре литературы констатируют, что рутинные показатели коагуляции (АЧТВ, ПТВ, МНО) у пациентов с дисфункцией печени не отражают реальный риск кровотечения и могут привести к неадекватному введению гемостатиков и препаратов крови. Тромбоэластометрические методы оценки гемостаза лучше отражают гемостаз in vivo, что способствует выбору правильной стратегии лечения.*

*При хронических заболеваниях печени концентрация прокоагулянтных факторов, как правило, снижена, однако содержание эндогенных антикоагулянтов (антитромбин, протеины С и S) также снижено, все это в совокупности поддерживает гемостатический баланс. Поэтому несмотря на то, что ПТВ (МНО) и АЧТВ указывают на наличие коагулопатии у пациентов с хронической печеночной недостаточностью, функциональный метод диагностики – тромбоэластография свидетельствует, что гемостаз компенсирован в большинстве случаев.*

*Stravitz T. et al. проспективно изучили 51 пациента с острой печеночной недостаточностью [58]. Несмотря на средние значения МНО в 3,4 (диапазон 1,5-9,6), у 63% пациентов все параметры ТЭГ находились в пределах нормы, более того, у 8% пациентов по данным ТЭГ была гиперкоагуляция. Авторы сделали вывод, что ТЭГ была значительно чувствительней, чем МНО для прогнозирования риска кровотечения, а значения МНО не сильно отличалась у пациентов с кровотечениями от таковых без кровотечения. Основным параметром ТЭГ, коррелирующим с риском кровотечения, была максимальная амплитуда (МА) образующегося сгустка.*

*В другом проспективном исследовании пациентов с острой печеночной недостаточностью анализ коагуляции проводился при поступлении в отделение интенсивной терапии и через 48 ч. [59]. Среднее значение МНО у анализируемых пациентов составило 4,3, однако, значения ТЭГ были в зоне гипокоагуляции только у 20% пациентов, в то время как у 45% они были нормальны, а у 35% – свидетельствовали о гиперкоагуляции.*

*Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома [16, 17, 52]:*

Клинические критерии:

## *1. Сосудистый тромбоз*

*Один или более клинический эпизод артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.*

## *2. Патология беременности*

*а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или*

*б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или*

*в) три или более последовательных случая спонтанных аборт до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения).*

## *Лабораторные критерии*

*1. Антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.*

*2. Антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течении 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.*

*3. Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам):*

*а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АЧТВ, ПТВ, тесты с ядами гадюки Рассела, текстариновое время,*

*б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой,*

*в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов,*

д) исключение других коагулопатий, как, например ингибитора фактора VIII свертывания крови или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови).

При сочетании рецидивирующих окклюзий микроциркуляторного русла с тромбоцитопенией дифференциальный диагноз проводится с тромботическими микроангиопатиями.

Акушерская патология АФС требует лабораторного подтверждения и исключения других причин потери беременности. Это и генетические тромбофилии высокого риска (гомозиготные мутации фактора Лейдена, протромбина, сочетания их гетерозиготных вариантов, мутации в гене антитромбина, протеинов С и S), и воспалительная патология половых органов. АФЛ могут выявляться при инфекционных заболеваниях в низких или средних позитивных уровнях, а для исключения связи с инфекцией необходимы повторные исследования аФЛ через 12 недель.

Таким образом, АФС — это антитело-индуцированный тромбоз, основой диагноза которого, наряду с клиническими проявлениями, является обязательное наличие серологических маркеров. Акушерскую патологию при АФС следует рассматривать как тромботическое осложнение. Однократное исследование аФЛ не позволяет верифицировать или исключить АФС.

Скрининговыми диагностическими тестами дифференциальной диагностики наследственных коагулопатий являются АЧТВ и ПТВ, их изменение требует выполнения специфических дополнительных исследований, на основании которых и подтверждается наличие той или иной наследственной коагулопатии.

Принципы дифференциальной диагностики наследственных коагулопатий представлены в Приложении Г5 [16].

**Рекомендация 9.** У пациентов для выявления гипокоагуляции и ДВС-синдрома рекомендуется использовать шкалу ДВС-синдрома The International Society on Thrombosis & Haemostasis (ISTH) [60] (УДД -5, УУР -С).

**Комментарий.** Могут использоваться и другие шкалы диагностики ДВС-синдрома: Japan Ministry of Health Labor and Welfare (JMHLW), Japanese Association for Acute Medicine (JAAM), Chinese DIC scoring system (CDSS). Все указанные выше шкалы используют минимальный набор лабораторных тестов, доступных медицинской организации любого уровня, позволяющие максимально быстро выявить именно гипокоагуляцию и начать коррекцию нарушений системы гемостаза. Однако, эти шкалы непригодны для выявления тромботического фенотипа ДВС-синдрома.

Шкала диагностики неявного (non- overt) ДВС-синдрома  
(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001)

Показатель	
1. Имеется ли у пациента заболевание, связанное с ДВС-синдромом: Да: 2 балла Нет: 0 баллов	Динамика изменений за 24 ч
2. Главные критерии	
Количество тромбоцитов: более $100 \cdot 10^9$ : 0 баллов менее $100 \cdot 10^9$ : 1 балл	Увеличение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Уменьшение: 1 балл
Удлинение протромбинового времени: менее 3 с: 0 баллов более 3 с: 1 балл	Уменьшение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Увеличение: 1 балл
Продукты деградации фибрина: Норма: 0 баллов Увеличение: 1 балл	Уменьшение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Увеличение: 1 балл
3. Вспомогательные критерии	
Антитромбин III	Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл
Протеин С	Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл
Другие антикоагулянты:	Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл
Сумма баллов более 5 – неявный ДВС-синдром	

Шкала диагностики явного (overt) ДВС-синдрома  
(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001)

Есть ли у пациента заболевание, соответствующее ДВС-синдрому?

Если да, то переходим к шкале:

Показатель	Баллы
Количество тромбоцитов > $100 \cdot 10^9$	0
50- $100 \cdot 10^9$	1

< 50*10 <sup>9</sup>	2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина	
Нет увеличения	0
Умеренное увеличение	2
Значительное увеличение	3
Увеличение протромбинового времени	
Менее чем на 3 с	0
От 3 до 6 с	1
Более чем на 6 с	2
Фибриноген	
Более 1 г/л	0
Менее 1 г/л	1
Сумма баллов более 5 – явный ДВС-синдром	

Сопоставление различных шкал диагностики явного ДВС-синдрома  
(геморрагическая форма)

Параметр	Критерии ДВС по JMHLW	Критерии ДВС по JAAM
Соответствующее заболевание	1 балл	0 баллов
Клинические проявления	Кровотечение – 1 балл ПОН -1 балл	SIRS более 3 – 1 балл
Тромбоциты, тыс в мкл	От 80 до 120 – 1 балл От 50 до 80 – 2 балла Менее 50 -3 балла	От 80 до 120 и снижение на 30% – 1 балл От 50 до 80 – и снижение - 3 балла
ПДФ	От 10 до 20 мкг/мл -1 балл От 20 до 40 мкг/мл – 2 балла Более 40 мкг/мл – 3 балла	От 10 до 25 мкг/мл -1 балл Более 25 мкг/мл – 3 балла
Фибриноген г/л	От 1 до 1,5 -1 балл	Нет

	Менее 1,0 – 2 балла	
Протромбиновое время	1,25-1,67 -1 балла Более 1,67 – 2 балла	Более 1,2 – 1 балл
Диагноз	Более 7 баллов	Более 4 баллов

Примечание: JMWLW - Japan Ministry of Health, Labour, and Welfare, JAAM - Japanese Association for Acute Medicine

### Шкала диагностики ДВС-синдрома Chinese DIC Scoring System (CDSS), 2012

Пункты	Баллы
1. Соответствующее заболевание	2
2. Клинические проявления	
Кровотечение (кровоточивость), независимое от основного заболевания	Вставьте любое значение
Шок, нарушение микроциркуляции, независимое от основного заболевания	1
Необъясненная органная недостаточность	
3. Лабораторные исследования	
Количество тромбоцитов ( $10^9/л$ )	
Более или равно 100	0
80–100	1
Менее 80	2
Уменьшение на 50% в течение 24 часов	1
D-димер (мг/л)	
Менее 5	0
5–9	2
Более или равно 9	3
Удлинение ПТ и АПТВ	
Удлинение ПВ менее 3 с и удлинение АПТВ менее 10 с	0
Удлинение ПВ более или равно 3 с или удлинение АПТВ более или равно 10 с	1
Удлинение ПВ более или равно 6 с	2



Фибриноген (г/л)	
Более или равно 1,0	0
Менее 1.0	1
Диагноз: Семь баллов или больше.	

## **4. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, ВЫБОР МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ, ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ**

### **4.1. Выбор метода анестезии**

**Рекомендация 10.** При выборе метода анестезии рекомендуется учитывать противопоказания к регионарной, нейроаксиальной анестезии со стороны системы гемостаза для профилактики геморрагических осложнений [60] (УДД -5, УУР-С).

**Рекомендация 11.** У пациентов, принимающих антитромботические препараты, при выборе времени плановой операции (инвазивной процедуры) и метода анестезии рекомендуется соблюдать временные интервалы от последнего приема препарата до начала операции (анестезии) для профилактики геморрагических осложнений [60] (УДД-5, УУР-С)

**Рекомендация 12.** У пациентов, принимающих антитромботические препараты, при необходимости экстренной операции (инвазивной процедуры) рекомендуется использовать методы экстренной реверсии и коррекции нарушений гемостаза для профилактики геморрагических осложнений [60] (УДД-5, УУР-С)

### **4.2. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)**

**Рекомендация 13.** При интраоперационной массивной кровопотере и коагулопатическом кровотечении (геморрагическом фенотипе ДВС-синдрома) рекомендуется проведение протокола массивной трансфузии для коррекции

нарушений в системе гемостаза и уменьшения объема кровопотери [61-66] (УДД - 1, УУР - А)

**Рекомендация 14.** Пациентам с ДВС-синдромом с кровотечением или при высоком риске его развития (выполнение инвазивных вмешательств при уровне тромбоцитов <50 тыс/мкл) рекомендуется трансфузия концентрата тромбоцитов [67-69] (УДД - 5, УУР - С).

**Рекомендация 15.** Пациентам с ДВС-синдромом с кровотечением и/или удлинением ПТВ и АЧТВ рекомендуется трансфузия СЗП в объеме 15 мл/кг [67-69] (УДД - 5, УУР - С).

**Рекомендация 16.** Пациентам с ДВС-синдромом не рекомендуется профилактическое переливание концентрата тромбоцитов и СЗП [67-69] (УДД - 5, УУР - С).

**Рекомендация 17.** При тяжелой гипофибриногенемии (менее 1,5 г/л), сохраняющейся несмотря на инфузию СЗП, рекомендуется проводить трансфузию криопреципитата [67-69] (УДД - 5, УУР - С).

**Рекомендация 18.** У пациентов с коагуляционным типом ДВС-синдрома рекомендуется применение профилактических доз НМГ, обладающих профибринолитическим эффектом [70] (УДД – 5, УУР – С).

**Рекомендация 19.** При интраоперационной массивной кровопотере и коагулопатическом кровотечении (геморрагическом фенотипе ДВС-синдрома) рекомендуется введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг для снижения объема кровопотери и объема трансфузии аллогенных компонентов крови [71-77] (УДД-1, УУР-А)

*Комментарии.* Антифибринолитические средства эффективны при кровотечениях, но их использование у пациентов с ДВС-синдромом рекомендуется тогда, когда гиперфибринолиз является доминирующим патофизиологическим механизмом (фибринолитический вариант ДВС-синдрома) [78].

Низкие уровни тромбоцитов и коагуляционных факторов могут увеличить риск кровотечения [3, 79]. Однако, согласно последним руководствам по ведению пациентов с ДВС-синдромом [67-69, 80], введение концентрата тромбоцитов и СЗП показано при наличии активного кровотечения или высокого риска его развития. Для коррекции дефицита факторов свертывания, проявляющегося удлинением АЧТВ, ПТВ и снижением уровня фибриногена, может потребоваться достаточно большой объем СЗП (до 30 мл/кг, начальная доза – 15 мл/кг). При этом необходимо помнить о риске перегрузки пациента объемом. Дефицит фибриногена можно устранить путем трансфузии криопреципитата [70, 81].

*Терапия антикоагулянтами является рациональным подходом, основанным на том, что ДВС-синдром характеризуется обширной активацией коагуляция [67-69]. Хотя экспериментальные исследования показали, что препараты группы гепаринов ингибируют активацию коагуляции при ДВС-синдроме [82], нет РКИ, демонстрирующих, что их использование у пациентов с ДВС-синдромом приводит к улучшению клинических результатов.*

*Использование антикоагулянтов у пациентов с ДВС-синдромом продолжает активно изучаться. Крупномасштабное многоцентровое РКИ не выявило значимого снижения смертности у пациентов с тяжелым сепсисом, получавших концентрат антитромбина [83]. Протеин С улучшил результаты лечения в небольшом исследовании, проведенном в Японии [84], но он не был одобрен для лечения ДВС-синдрома. Тромбомодулин в одном РКИ показал купирование нарушений, связанных с ДВС-синдромом, но существенно не уменьшил смертность [85].*

### **4.3. Печеночная коагулопатия**

**Рекомендация 20.** У пациентов с хронической печеночной недостаточностью без признаков кровотечения не рекомендуется использовать СЗП для коррекции ПТВ (МНО), если они удлинены не более чем в 2,0 раза от верхнего значения нормальных показателей [86] (УДД - 3, УУР - В).

**Рекомендация 21.** При острой печеночной недостаточности умеренно повышенное ПТВ или МНО (увеличение не более чем в 1,5 раза) не рекомендуется корректировать перед оперативным вмешательством или инвазивной манипуляцией, за исключением установки датчика контроля внутричерепного давления [87, 88] (УДД - 5, УУР - С).

**Рекомендация 22.** У пациентов с печеночной недостаточностью для возмещения тяжелого дефицита факторов свертывания рекомендуется введение СЗП в дозе до 30 мл/кг путём плазмообмена [89] (УДД - 3, УУР - В).

**Рекомендация 23.** У пациентов с кровотечением или перед биопсией печени при тромбоцитопении менее 50 тыс/мкл рекомендуется трансфузия концентрата тромбоцитов [90] (УДД - 4, УУР - С).

*Комментарии.* Переливание СЗП в попытке исправить аномальные лабораторные тесты зачастую неоправдано и потенциально вредно. Оно приводит к перегрузке объемом и гемодилюции. Возмещение дефицита факторов свертывания требует достаточного большого объема СЗП, что возможно только с помощью плазмообмена. Последние рекомендации не поддерживают СЗП для профилактической коррекции аномального ПТВ или МНО у пациентов с заболеваниями печени [91, 92]. Концентрат протромбинового

комплекса в комбинации с витамином К (не зарегистрирован в России) позволяет быстро скорректировать значительно повышенное ПТВ/МНО перед срочными инвазивными манипуляциями [93].

Kigoda и соавторы [94] провели многоцентровое РКИ (n=141), чтобы выяснить, является ли введение антитромбина III эффективной мерой профилактики постгепатэктомической печеночной недостаточности, в том числе коагулопатии. Результаты показали, что частота послеоперационной коагулопатии и постгепатэктомической печеночной недостаточности была сопоставимой в обеих группах лечения (антитромбина III и плацебо). Введение антитромбина III с целью предотвращения постгепатэктомической печеночной недостаточности не показывало значимой пользы, как и не увеличивало риск осложнений.

Переливание тромбоцитов следует рассматривать только при тяжелой тромбоцитопении. Для того, чтобы оценить эффективность трансфузии тромбоцитов, должен быть произведен подсчет их количества в первый час после переливания. У пациентов со спленомегалией эффективность трансфузии тромбоцитов будет снижена из-за их повышенного разрушения.

Препаратов, которые могут усилить тромбоцитопению или ухудшить функцию печени, необходимо избегать (НПВС, промывание гепарином натрия интравензных линий и катетеров).

Помимо осложнений и затрат, связанных с профилактическим переливанием препаратов крови, есть еще несколько аргументов против подобной практики. Первый – эффективность трансфузии СЗП и концентрата тромбоцитов с целью предупреждения кровотечения никогда не была продемонстрировано [91]. Во-вторых, полная нормализация лабораторных параметров у пациентов с циррозом печени редко достигается на фоне введения концентратов тромбоцитов и СЗП [86, 92].

Также необходимо помнить, что при ХЗП существует риск венозной тромбоэмболии, печеночная коагулопатия не может рассматриваться как фактор, снижающий риск ее возникновения.

Активация фибринолиза трудно поддается коррекции на конечной стадии печеночной патологии. Тем не менее, антифибринолитические вещества, такие как аминокaproновая кислота, транексамовая кислота, уменьшают объем интраоперационной кровопотери и потребность в трансфузии препаратов крови у пациентов с патологией печени [95, 96].

Рекомбинантный фактор VIIa (rFVIIa) показал снижение кровопотери при трансплантации печени [97], но рандомизированные клинические исследования не доказали

снижения потребности в переливании препаратов крови, несмотря на значительное сокращение ПТВ [98-99].

#### **4.4. Уремическая коагулопатия**

*Геморрагические осложнения часто встречаются у пациентов с хронической и острой почечной недостаточностью. Существует ряд подходов к снижению риска кровотечения при почечной недостаточности:*

- 1. Почечная заместительная терапия (перитонеальный диализ или гемодиализ) улучшает функцию тромбоцитов путем удаления уремических токсинов [100, 101].*
- 2. Коррекция анемии при ХПН эритропоэтином помогает предотвратить уремическое кровотечение. Увеличение количества эритроцитов способствует нормализации функции тромбоцитов.*
- 3. Криопреципитат использовался для лечения уремических кровотечений. Он эффективен через 1 ч после инфузии, с максимальным эффектом в пределах 4-12 ч. Примерно у 50% уремических пациентов криопреципитат неэффективен [8].*
- 5. Конъюгированные эстрогены могут уменьшить кровотечение у уремических пациентов, особенно при желудочно-кишечном и внутричерепном кровотечении или при обширном оперативном вмешательстве [102].*
- 6. Транексамовая кислота сокращает время кровотечения у уремических пациентов. Однако она накапливается у пациентов с почечной недостаточностью и нет никаких доказательств ее превосходства над другими видами терапии. Поэтому вопрос об использовании транексамовой кислоты следует рассматривать только в острой ситуации, когда другие методы лечения оказались неэффективными [100].*

#### **4.5. Травматическая коагулопатия**

**Рекомендация 24.** У пациентов с массивной кровопотерей рекомендуется стартовая трансфузия СЗП в соотношении с эритроцитами 1:1 [103, 104] (УДД - 3, УУР - В).

**Рекомендация 25.** У пациентов с массивной кровопотерей рекомендуется введение СЗП для поддержания уровня ПТВ и АЧТВ не выше 1,5-кратного увеличения от нормального диапазона [105] (УДД - 2, УУР - В).

**Рекомендация 26.** У пациентов без значительного кровотечения не рекомендуется переливание СЗП [105] (УДД - 2, УУР - В).

*Комментарии.* Концепция *Damage Control* нацелена на быструю коррекцию травматической коагулопатии посредством раннего восполнения факторов свертывания

крови. Подходящим для этого средством является свежезамороженная плазма, которая содержит приблизительно 70% нормального уровня всех факторов свертывания крови.

Предлагается начинать трансфузию препаратов крови у пациентов с массивной кровопотерей немедленно, не дожидаясь результатов коагуляционных тестов (АЧТВ, ПТВ, уровень фибриногена и/или тромбоэластографии). На основании опыта войны в Ираке в мае 2005 года международная экспертная конференция по массивному переливанию в Американском военном институте рекомендовала немедленное введение компонентов коагуляции в соотношении 1:1:1 (эритроциты, плазма и тромбоциты) [103, 106, 107]. В следующие несколько лет ретроспективные данные, как военных, так и гражданских практик показали улучшение результатов лечения пациентов с массивным кровотечением после принятия данного протокола, использующего раннее введение высокой дозы плазмы [104]. Однако, недавнее рандомизированное клиническое исследование у 680 пациентов с травмой не выявило никакой разницы в общей выживаемости между ранним введением плазмы, тромбоцитов и эритроцитов в соотношении 1: 1: 1 по сравнению с использованием отношения 1: 1: 2 [108, 109]. Необходимо помнить, что, как и все продукты, полученные из человеческой крови, осложнения, связанные с применением СЗП, включают перегрузку объемом, несовместимость, передачу инфекционных заболеваний и аллергические реакции. Острое повреждение легких – TRALI-синдром является серьезным побочным эффектом трансфузии СЗП [110, 111].

Jost и соавторы [112] провели многоцентровое РКИ (n=150), оценивающее влияние введения лиофилизированной плазмы на догоспитальном этапе на риск развития травматической коагулопатии. Пациенты с травмами были рандомизированно распределены (1:1) на группы, в которых они получали либо лиофилизированную плазму (исследуемая группа), либо 0,9% раствор NaCl (контроль). Средние значения МНО, потребность в массивной трансфузии и 30-дневная выживаемость были сопоставимы в обеих группах. Таким образом, переливание лиофилизированной плазмы является безопасной, но не приносящей достоверной пользы процедурой для данной категории пациентов.

**Рекомендация 27.** У пациентов с травматической коагулопатией рекомендуется совместное введение свежезамороженной плазмы и концентрата протромбинового комплекса [113] (УДД - 2, УУР - А).

Као и соавторы [113] провели систематический обзор и метаанализ 3 исследований (n=840), сравнивающих 1) совместное введение СЗП и концентрата протромбинового комплекса (КПК) и 2) введение только СЗП у пациентов с травматической коагулопатией.

В подгруппе СЗП + КПК уровень летальности был достоверно меньше (ОШ 0,631, 95% ДИ 0,450–0,884,  $p = 0,007$ ). Кроме того, время коррекции МНО также было короче в подгруппе СЗП + КПК (разница средних значений -608,300 мин,  $p < 0,001$ ), в то время как скорость коррекции не показала различий ( $p = 0,230$ ). Группа СЗП + КПК с меньшей вероятностью требовала переливания донорских эритроцитов ( $p < 0,001$ ) и СЗП ( $p < 0,001$ ), но не тромбоцитов ( $p = 0,615$ ). Частота развития тромбоза глубоких вен была сопоставима в обеих группах ( $p = 0,460$ ). Таким образом, по сравнению с трансфузией только СЗП, введение СЗП + КПК продемонстрировало лучшую выживаемость и отсутствие повышения частоты тромбоэмболических осложнений у данной категории пациентов.

**Рекомендация 28.** У пациентов с травматическим кровотечением или при риске тяжелого кровотечения рекомендуется как можно раньше ввести транексамовую кислоту в нагрузочной дозе 1 г в течение 10 минут с последующим внутривенным введением 1 г в течение 8 часов [74, 114, 115, 116] (УДД - 1, УУР - А).

**Рекомендация 29.** У пациентов с травматическим кровотечением, в том числе у пациентов с ЧМТ, рекомендуется ввести транексамовую кислоту в течение 3 часов после травмы, желательно на догоспитальном этапе [117-120] (УДД - 2, УУР - А).

*Комментарии.* Транексамовая кислота — синтетический аналог лизина, который является конкурирующим ингибитором профибринолизина. Применение транексамовой кислоты у пациентов, подвергающихся некардиохирургическим оперативным вмешательствам, достоверно снижает объём кровопотери и риск повторного кровотечения [121].

Исследование по клинической рандомизации антифибринолитической терапии при значительных кровотечениях (CRASH-2) оценивало влияние раннего введения короткого курса транексамовой кислоты на смертность, тромбоз сосудов, и назначение переливания компонентов донорской крови у пациентов с кровотечением или риском значительного кровотечения при травме [114]. Было рандомизировано 20211 взрослых пациентов с кровотечением при травме или с риском значительного кровотечения на фоне введения транексамовой кислоты (нагрузочная доза 1 г в течение 10 мин с последующей инфузией внутривенно 1 г в течение 8 ч) и соответственно плацебо с введением транексамовой кислоты в течение 8 часов после травмы. Первичным исходом была госпитальная смертность в течение 4 недель после травмы. Общая летальность была значительно уменьшена при внутривенном введении транексамовой кислоты на 1,5%, а риск смерти из-за кровотечения был значительно снижен на 0,8% [122, 123].

Анализ подгруппы данных CRASH-2 показали, что раннее лечение ( $\leq 1$  ч после травмы) значительно уменьшал риск смерти из-за кровотечения на 2,5%. При назначении в сроки

от 1 до 3 часов риск смерти из-за кровотечения уменьшился на 1,3% [117]. Roberts I et al. также показали, что назначение транексамовой кислоты спустя 3 ч от начала кровотечения, повышает риск смерти от кровотечения на 1,3%. Авторы данной работы считают, что раннее введение транексамовой кислоты у пациентов с ОМК должно назначаться еще на догоспитальном этапе, и они рекомендуют включить в протокол ведения пациентов с кровотечением при травме введение транексамовой кислоты на месте получения травмы. Если транексамовую кислоту вводить только по протоколу массивной трансфузии или использовать только у пациентов, клинически оцененных как пациентов «повышенного риска», то летальный исход снизится в пределах 40% [124]. Для получения максимального эффекта от применения транексамовой кислоты, ее следует назначать всем пациентам с травмой и значительным кровотечением. Таким образом, внутривенное введение транексамовой кислоты должно быть частью госпитального протокола по ведению всех пациентов с травмой, а не только протокола лечения «тяжелой кровопотери» [12, 125, 126].

В 2018 году Gayet-Ageron et al. в своей работе показали, что антифибринолитическое лечение транексамовой кислотой эффективно снижает кровопотерю, объем гемотрансфузионной терапии донорскими компонентами крови и предотвращает летальные исходы у пациентов после кардиохирургических операций, при тяжелой травме и у пациенток с послеродовыми кровотечениями. Авторы отмечают, что ряд исследований, в частности у пациентов с травмой, показали, что более раннее введение транексамовой кислоты (в первые 3-6 часа после начала кровотечения) более выгодно. В своем мета-анализе при выполнении рандомизированного контролируемого исследования авторы изучили более 40 000 пациентов с острым сильным кровотечением в послеродовом периоде и пациентов с тяжелыми травмами. Отмечено, что раннее внутривенное введение транексамовой кислоты у пациентов с ОМК было связано с преимуществом выживания. В группе пациентов было 3558 смертей, из которых 40% были вызваны кровотечением, а транексамовая кислота значительно увеличивала общую выживаемость (отношение шансов 1,2, 95% доверительный интервал 1,1–1,3). Немедленное внутривенное введение транексамовой кислоты (в первый час после начала кровотечения) было связано с увеличением выживаемости более чем на 70% (отношение шансов 1,7, 95% доверительный интервал 1,4–2,1). Авторы данного исследования подсчитали, что эффективность профилактики смерти при помощи внутривенного введения транексамовой кислоты снижалась на 10% за каждые 15 минут задержки лечения в течении 3 часов, после чего больше не оказывало положительного эффекта от введения транексамовой кислоты при снижении риска смерти. При этом у пациентов, получавших



антифибринолитическое лечение, не наблюдалось увеличения тромбоэмболических осложнений. Данное исследование, показывающее, что введение антифибринолитиков следует начинать как можно скорее с момента начала клинического проявления основного кровотечения. Лечение антифибринолитиками относительно просто, дешево и, по-видимому, не связано с серьезными нежелательными осложнениями от такой терапии. Тактика раннего введения транексамовой кислоты должна применяться с наименьшей возможной задержкой у пациентов с крупным кровотечением [127].

July и соавторы [118] провели систематический обзор и метаанализ исследований эффективности и безопасности применения транексамовой кислоты при черепно-мозговой травме (7 исследований,  $n=30522$ ). Применение транексамовой кислоты было ассоциировано со снижением смертности (ОР 0,92 (0,88-0,97),  $p = 0,002$ ;  $I^2 = 0\%$ ) и геморрагических осложнений (ОР 0,79 (0,64, 0,97),  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 0\%$ ) у данной категории пациентов. Потребность в нейрохирургическом вмешательстве, риск ишемических сосудистых осложнений, тромбоза глубоких вен, ТЭЛА, инсульта и инфаркта миокарда, — были сопоставимы в исследуемой и контрольной (плацебо) группе.

Эпсилон-аминокапроновая кислота также может быть использована в тех случаях, когда транексамовая кислота недоступна. Эпсилон-аминокапроновая кислота является также синтетическим аналогом лизина, активность которого в 10 раз слабее, чем транексамовой кислоты. Ее применяют в нагрузочной дозе 150 мг/кг, с последующей непрерывной инфузией 15 мг/кг/ч. Аprotинин противопоказан у пациентов с кровотечением вследствие травмы.

**Рекомендация 30.** Пациентам, у которых кровотечение сопровождается тромбоэластометрическими признаками функционального дефицита фибриногена или плазменным уровнем фибриногена менее 1,5–2,0 г/л, рекомендуется трансфузия криопреципитата (6-12 доз); необходимость введения повторных доз регулируется лабораторной оценкой уровня фибриногена или тромбоэластометрическим контролем [128-130] (УДД - 3, УУР - В).

**Комментарии.** Фибриноген — конечный компонент в каскаде коагуляции, лиганд агрегации тромбоцитов, поэтому является важным фактором эффективной коагуляции и функции тромбоцитов. Гипофибриногенемия — обычный компонент комплексных коагулопатий, связанный с массивным кровотечением.

Применение концентрата фибриногена (рекомендуемое в Европе и США) под контролем тромбоэластометрии в сочетании с другими продуктами крови уменьшало смертность по сравнению с предполагаемой, снижало потребность в аллогенных продуктах крови и увеличивало 30-дневную выживаемость. Следует отметить, что в

настоящее время концентрат фибриногена не зарегистрирован в Российской Федерации. Альтернативой ему является донорский криопреципитат [12, 125].

Доказано, что концентрация фибриногена снижается у многих пациентов, которые перенесли тяжелую кровопотерю, низкий уровень фибриногена связан с более высокой потребностью в гемотрансфузионной терапии и увеличением летальности [131]. В случае послеродового кровотечения низкая концентрация фибриногена в плазме крови является главным предиктором неблагоприятного исхода [132].

Исследование, выполненное Stinger H.K. et al. показало, что возмещение дефицита фибриногена при массивной кровопотере может улучшить выживаемость пациентов при боевых ранениях [133]. В мирной обстановке коррекция уровня фибриногена на основе данных ТЭГ уменьшило объем гемотрансфузии аллогенных донорских компонентов крови [128, 134, 135]. Ретроспективные обзоры исследований Schöchl H. et al. и Shaz B.H. et al. по ведению массивной кровопотери у пациентов с травмой также показали снижение летальности [128] и увеличение 30-дневной выживаемости [129].

Morrow и соавторы [130] сравнили концентрацию фибриногена, скорость образования плазмينا и активность некоторых факторов свёртывания у пациентов с тяжёлой травмой, которые получали либо трансфузию криопреципитата (группа 1), либо концентрата фибриногена (группа 2). Концентрация фибриногена была значительно выше исходной после трансфузии в обеих группах. Скорость образования плазмينا снижалась в 1,5 раза после трансфузии криопреципитата, но оставалась неизменной после трансфузии концентрата фибриногена. Активность PAI-1 и фактора XIII также увеличивалась после трансфузии криопреципитата, но оставалась неизменной после трансфузии концентрата фибриногена. Микроскопический анализ показал, что криопреципитат лучше восстанавливал структуру фибрина и приводил к образованию более стабильного и плотного сгустка, чем концентрат фибриногена.

Ziegler и соавторы [136] провели многоцентровое РКИ (n=53) с целью оценки эффективности догоспитального введения концентрата фибриногена у пациентов с травмой и клинически явным либо подозреваемым кровотечением. Максимальная плотность сгустка, оцениваемая с помощью анализа FIBTEM, и концентрация фибриногена были достоверно выше в исследуемой группе по сравнению с контрольной (плацебо).

**Рекомендация 31.** У пациентов с массивной кровопотерей рекомендуется трансфузия тромбоцитов для поддержания их уровня выше  $50 \times 10^9/\text{л}$  [137] (УДД - 3, УУР - В).

**Рекомендация 32.** У пациентов с продолжающимся кровотечением и ЧМТ рекомендуется поддерживать уровень тромбоцитов выше  $100 \times 10^9/\text{л}$  [138] (УДД - 3, УУР - В).

**Рекомендация 33.** При трансфузии тромбоцитов рекомендуется в качестве стартовой терапии вводить 4-8 доз концентрата тромбоцитов, полученных из дозы крови, либо одну дозу концентрата тромбоцитов, полученную методом афереза, либо пулированный концентрат тромбоцитов [139] (УДД - 3, УУР - В).

**Рекомендация 34.** Пациентам с массивной кровопотерей или ЧМТ, которые получали антитромбоцитарные средства или у которых зарегистрирована дисфункция тромбоцитов, рекомендуется трансфузия тромбоцитов [140, 141] (УДД - 3, УУР - В).

*Комментарии.* Исторически сложилось так, что трансфузия донорских тромбоцитов была основана на критическом пороге количества тромбоцитов. Counts R.V. et al. в проспективном исследовании, проведенном среди пациентов с массивной гемотрансфузией, выявили, что количество тромбоцитов  $<100 \times 10^9/\text{л}$  является пороговым маркером для диффузного кровотечения [142]. A Ciavarella D. et al. в своем исследовании показали, что количество тромбоцитов  $<50 \times 10^9/\text{л}$  является наиболее чувствительным лабораторным предиктором кровотечения [143]. Stansbury L.G. et al. показали в своем исследовании, что низкий уровень тромбоцитов у пациентов с травмой является предиктором увеличения летальности [137]. Johansson P.I. et al. также показали в своей работе, что назначение донорских тромбоцитов у пациентов с массивным кровотечением из-за разрыва аневризмы брюшной аорты увеличило выживаемость с 30 до 45%, а если количество тромбоцитов было менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , то летальность пациентов увеличивалась до 69% [144].

Ряд исследований посвящен изучению корреляции количества тромбоцитов и тяжести внутримозговых кровоизлияний у пациентов с черепно-мозговой травмой. Выявлено, что у пациентов с закрытыми ЧМТ, количество тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , является независимым предиктором прогрессии внутричерепных кровоизлияний по данным СКТ головного мозга, необходимости нейрохирургического вмешательства и увеличения летальности [138].

Дозы от четырех до восьми единиц донорских тромбоцитов, как правило, достаточно, чтобы обеспечить гемостаз у пациентов с тромбоцитопенией при кровотечении и, как правило, позволяет увеличить количество тромбоцитов на  $30-50 \times 10^9/\text{л}$  [139].

Имеются исследования в поддержку значимой роли дисфункции тромбоцитов в патофизиологии травматической коагулопатии [140, 141]. Wohlauer M.V. et al.

обнаружили при помощи анализа ТЭГ, что дисфункция тромбоцитов присутствует у пациентов после травмы еще до существенной инфузионной терапии или переливания компонентов донорской крови, что указывает на потенциальную роль ранней гемотрансфузии донорских тромбоцитов при проведении противошоковых мероприятий у пациентов с коагулопатией при травматическом кровотечении [141].

Раннее, «профилактическое» введение тромбоцитов у пациентов с массивным кровотечением, у которых ещё нет тромбоцитопении, является спорным. *Hiirpala S.T. et al.* доказали, что уровень тромбоцитов  $50 \times 10^9/\text{л}$  можно ожидать, когда приблизительно два ОЦК будут замещены инфузионными растворами или компонентами донорской крови [131]. Следует отметить, что в ряде исследований было показано снижение летальности и тяжести ПОН благодаря агрессивному использованию СЗП и донорских тромбоцитов [145, 146]. Однако, доказательства для включения раннего профилактического переливания донорских тромбоцитов в протокол массивной трансфузии являются слабыми [147].

**Рекомендация 35.** У пациентов с массивным кровотечением рекомендуется использовать концентрат протромбинового комплекса для срочного прерывания действия пероральных антикоагулянтов - антагонистов витамина К [148, 149] (УДД - 2, УУР - А).

**Рекомендация 36.** Пациентам с массивным кровотечением, получавшим пероральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан), рекомендуется введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг в/в и высоких доз (25-50 МЕ/кг) концентрата протромбинового комплекса [150, 151] (УДД - 2, УУР - А).

**Рекомендация 37.** Пациентам с массивным кровотечением, получавшим дабигатрана этексилат, рекомендуется введение антидота идаруцизумаба в дозе 5 г в/в; в случае его недоступности - транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг в/в и высоких доз (25-50 МЕ/кг) концентрата протромбинового комплекса [150, 151] (УДД - 2, УУР - А).

**Комментарии.** Важная роль при оказании медицинской помощи пациентам с острой массивной кровопотерей в исследованиях и зарубежных рекомендациях отводится концентрату протромбинового комплекса (КПК). В настоящее время на Российском фармакологическом рынке имеется несколько вариантов КПК [12, 125, 126].

В ряде выполненных исследований по изучению КПК у пациентов с ЧМТ было показано, что внутривенное введение КПК превосходит трансфузию СЗП по скорости инактивации антагонистов витамина К [148, 149, 152] и снижает частоту развития внутричерепных гематом [153, 154]. На основании ряда проведенных исследований в клинической практике, доказывающих превосходство и более высокую эффективность по

сравнению с трансфузией СЗП, КПК стали препаратом выбора для инактивации эффектов антагонистов витамина К [155].

В последнее время в клинической практике широко используются прямые пероральные антикоагулянты для предотвращения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, профилактики развития инсульта при фибрилляции предсердий, острого коронарного синдрома, а также для лечения тромбоза легочной артерии и тромбоза глубоких вен. Основным действием прямых пероральных антикоагулянтов является прямое ингибирование фактора Ха (Ривароксабан, Аликсабан) или ингибирование тромбина (Дабигатрана этексилат). В настоящее время врачи все чаще сталкиваются с пациентами, которые принимают вышеуказанные препараты, на фоне травм или острой кровопотери. В настоящее время имеются опубликованные исследования, подтверждающие, что трёх- и четырёхфакторные КПК, нейтрализуя действие прямых антикоагулянтов, влияют на улучшение гемостаза и уменьшают объем кровотечения [150, 151, 156].

Временные рамки, позволяющие с минимальным риском выполнять регионарные методы анестезии при сопутствующем приёме антиагрегантов и антикоагулянтов, описаны в приложении Г9.

#### **4.6. Септическая коагулопатия**

**Рекомендация 38.** У пациентов с сепсисом, в том числе ассоциированном с COVID-19, рекомендуется проводить оценку состояния системы гемостаза с помощью специальных шкал для своевременного выявления признаков ДВС-синдрома [7, 68, 157-162] (УДД – 2, УУР - В).

*Комментарии.* Hosseini и соавторы [157] провели метаанализ 37 исследований разного дизайна (n=12463), сравнивающих прогностическую ценность шкал оценки состояния системы гемостаза SIC и ISTH у пациентов с COVID-19. Метаанализ показал, что высокие баллы по обеим шкалам ( $\geq 5$  по ISTH и  $\geq 4$  по SIC) положительно коррелируют с тяжестью заболевания и риском летального исхода.

Iba и соавторы [163] провели обзор литературы, касающейся сепсис-индуцированного ДВС-синдрома. ДВС представляет собой системную активацию свертывания наряду с эндотелиальной дисфункцией. Внедрение новых биомаркеров диагностики дисфункции эндотелия, характерной для сепсис-ассоциированного ДВС-синдрома (синдекан-1, ангиопоэтин-2, сосудистый эндотелиальный фактор роста и др.) может помочь раннему выявлению данного состояния, а значит, и своевременному началу его лечения.

*Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) является опасным для жизни осложнением при сепсисе и других критических состояниях. Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) выпустило диагностические критерии для явного ДВС в 2001 году. С тех пор по ISTH явный ДВС-синдром использовался в качестве глобального стандартного критерия для декомпенсированной стадии ДВС-синдрома.*

*Поскольку обнаружение более ранней стадии ДВС было бы полезно для терапевтических соображений, комитеты по научной стандартизации ISTH ввели систему оценки сепсис-индуцированной коагулопатии (СИК) в 2019 году. Система оценки СИК специально разработана для выявления компенсированной фазы ДВС-синдрома при сепсисе, которая может привести к явному ДВС-синдрому с прогрессированием заболевания. За последние 5 лет зарегистрированная частота СИК составила примерно 60% у пациентов с сепсисом, что в два раза больше, чем у явного ДВС-синдрома. Почти у всех пациентов с явным ДВС-синдромом ранее диагностирована СИК.*

*Несмотря на ограниченные данные, некоторые продолжают предполагать потенциальную эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с СИК. Хотя гепарин, антитромбин и тромбомодулин являются антикоагулянтами, ни один из них не оказался эффективным с надежными доказательствами и будущие испытания оправданы [164].*

#### **Диагностические критерии сепсис-индуцированной коагулопатии [164]**

<b>Параметр</b>	<b>Баллы</b>	<b>Диапазон значений</b>
Тромбоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	2	< 100
	1	> 100<150
МНО	2	> 1,4
	1	> 1,2 — 1,4
Шкала SOFA	2	> 2
	1	1
Общее количество баллов для сепсис-индуцированной коагулопатии		> 4

**Рекомендация 39.** У пациентов с сепсисом при наличии тяжёлой коагулопатии и органной дисфункции рекомендуется рассмотреть возможность введения физиологических антикоагулянтов при их верифицированном дефиците [165-168] (УДД – 2, УУР - В).

*Комментарий.* Лечение септической коагулопатии в настоящее время является областью интенсивных исследований. Антикоагулянты, по-видимому, полезны при СИК и

сепсис-ассоциированном ДВС. Наиболее исследованными антикоагулянтами в этих клинических условиях являются гепарины, антитромбин и рекомбинантный тромбомодулин человека. Последние два были связаны с самым значительным улучшением выживаемости. Ранняя диагностика СИК и мониторинг состояния коагуляции во время сепсиса имеет решающее значение для своевременного ведения и выбора наиболее подходящего лечения одновременно. При верифицированном дефиците физиологических антикоагулянтов (антитромбин менее 70%) рекомендуется коррекция концентратом антитромбина [169].

Kido и соавторы [165] при анализе данных трёх обсервационных исследований установили, что использование рекомбинантного тромбомодулина может приносить ограниченную пользу у пациентов с сепсисом при наличии тяжёлой коагулопатии и органной дисфункции. Применение рекомбинантного тромбомодулина было связано с более низкой 28-дневной летальностью (скорректированная разница риска 17,8%, 95% ДИ 28,7-6,9%) и общей внутрибольничной летальностью (скорректированная разница риска 17,7%, 95% ДИ 27,6-7,8%), но только в подгруппе пациентов с тяжёлой коагулопатией и органной дисфункцией. Те же показатели, полученные в подгруппах умеренной и легкой коагулопатии, а также в подгруппе отсутствия коагулопатии, были сопоставимы между собой и не отличались от показателей контрольной группы.

**Рекомендация 40.** У пациентов с сепсисом при возможности определения уровня физиологических антикоагулянтов рекомендуется определение уровня протеина С в качестве предиктора риска ДВС-синдрома и риска летальности [170] (УДД – 2, УУР - А).

Catenaacci и соавторы [170] провели метаанализ 12 проспективных обсервационных исследований ( $n=2471$ ), направленных на изучение протеина С как биомаркера сепсиса у взрослых. Метаанализ показал, что снижение уровня протеина С было менее выражено у выживших после сепсиса по сравнению с умершими (6 исследований, 741 пациент, стандартизированная разность средних = 0,52, 95% ДИ = 0,24-0,81,  $p = 0,0003$ ,  $I^2 = 55\%$ , средний УДД). Кроме того, у пациентов с сепсисом без ДВС-синдрома снижение уровня протеина С было менее выражено, чем при наличии ДВС-синдрома (3 исследования, 644 пациента, стандартизированная разность средних = 0,97, 95% ДИ = 0,62-1,32,  $p < 0,00001$ ,  $I^2 = 67\%$ , низкий УДД).

**Рекомендация 41.** У пациентов с сепсисом рекомендуется оценка состояния системы гемостаза с использованием тромбоэластометрических / тромбоэластографических методов [171] (УДД – 2, УУР - А).

*Boscolo и соавторы [171] провели метаанализ 7 проспективных и 4 ретроспективных наблюдательных исследований (n = 952), направленных на выявление взаимосвязи между показателями гемостаза, регистрируемыми с помощью вязкоэластических методов (ТЭГ, ROTEM), и риском летального исхода у пациентов с сепсисом. По данным INTEM-анализа, время начала образования сгустка (стандартизированная разность средних -0,29, 95% ДИ от -0,49 до -0,09, p = 0,004) и время формирования плотного сгустка (стандартизированная разность средних -0,42, 95% ДИ от -0,78 до -0,06, p = 0,02) были достоверно короче у выживших пациентов с сепсисом. По данным EXTEM-анализа, время начала образования сгустка было короче (разность средних значений -11,66 с, 95% ДИ от -22,59 до -0,73, p = 0,04), в то время как максимальная плотность сгустка была выше (разность средних значений 3,49 мм, 95% ДИ от 0,43 до 6,55, p = 0,03) у выживших пациентов. Гипокоагуляционный профиль ТЭГ / ROTEM чаще имел место у впоследствии умерших пациентов (ОШ 0,31, 95% ДИ 0,18-0,55, p < 0,0001).*

#### **4.7. Приобретенные тромбоцитопении и тромбоцитопатии**

*Показания к трансфузии концентрата тромбоцитов (British Committee for Standards in Haematology, 2017) [172]:*

- 1. Активное кровотечение и количество тромбоцитов <50 000/мкл или доказанная дисфункция тромбоцитов (уремия, диагностированная тромбоцитопатия после кардиального шунта).*
- 2. Отсутствие признаков активного кровотечения, но наличие следующего:*
  - временная миелосупрессия и тромбоциты <10 000/мкл (<20 000 /мкл при наличии лихорадки или незначительного кровотечения);*
  - необходимость выполнения большой операции или манипуляций на центральной нервной системе и количество тромбоцитов <100 000 /мкл;*
  - другие операции или процедуры, при которых имеется риск потенциального кровотечения и количество тромбоцитов <50 000/мкл;*
  - необходимость выполнения операции или процедур у пациента с известной дисфункцией тромбоцитов (тромбастиения Гланцмана, уремия), у которого другие меры (десмопрессин, диализ) могут быть неэффективными.*

*Вне зависимости от причин развития тромбоцитопении, в случае угрожающих жизни кровотечений и кровотечений в ограниченные пространства, например, внутричерепных кровотечений, а также для обеспечения неотложных оперативных вмешательств, требуется трансфузия тромбоцитов. В других случаях лечение должно быть направлено на повышение продукции тромбоцитов и ограничение скорости их*



разрушения. При определении объема трансфузии следует учитывать тяжесть тромбоцитопении, наличие или отсутствие клинических ее проявлений, а также наличие у пациента сопутствующей патологии.

При нарушениях тромбопоэза вследствие аномалий мегакариоцитов для остановки кровотечений либо при необходимости проведения неотложных оперативных вмешательств показана трансфузия тромбоконцентрата. Нарушения тромбопоэза, связанные с дефицитом витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты корригируются назначением соответствующих препаратов. Нормализация уровня тромбоцитов в этом случае происходит через несколько дней и переливания донорских тромбоцитов, за исключением экстренных ситуаций, не требуется.

Особенности ведения пациентов с нарушениями процессов разрушения тромбоцитов зависят от диагноза заболевания. Проводить трансфузию тромбоцитов пациентам с ТТП или ГУС следует лишь по жизненным показаниям (угрожающее жизни кровотечение). При ТТП или ГУС потенциальный риск, связанный с трансфузией тромбоцитов, значительно превосходит все остальные риски: после трансфузии вследствие выраженной активации и агрегации тромбоцитов может усугубляться тромбоз и связанная с ним органная недостаточность (вплоть до внезапной сердечной смерти). Все хирургические вмешательства по возможности должны быть отложены до стабилизации состояния пациента и устранения причин, лежащих в основе заболевания [15, 16, 20].

Основа лечения ТТП – ежедневные сеансы плазмообмена (минимум 5) с объемом эксфузии 40 мл/кг. При лечении ГУС (особенно атипичного ГУС) также используется плазмообмен, хотя его эффективность существенно ниже, чем у пациентов с ТТП. При тяжелой почечной недостаточности может потребоваться гемодиализ. HELLP-синдром, как и эклампсия, после родоразрешения обычно самопроизвольно регрессирует. Однако иногда он трансформируется в ТТП-подобный послеродовый синдром, в этих случаях срочно требуется плазмообмен. При развитии органной недостаточности прогноз обычно неблагоприятный [15, 16, 20].

Согласно современным рекомендациям [173], при подтверждении диагноза атипичного ГУС предлагается применять экулизумаб – препарат группы комплемент-ингибирующих антител.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – это специфическое осложнение гепаринотерапии, которое характеризуется снижением уровня тромбоцитов в крови с развитием парадоксальных тромбозов. Частота ГИТ среди пациентов, получающих гепаринотерапию, колеблется от <0,1% до 7%, в зависимости от типа гепарина (нефракционированный или низкомолекулярный), продолжительности терапии и

популяции пациентов (хирургические или терапевтические) [174]. Различают ГИТ 1 и 2 типа, наибольшую опасность тромбообразования представляет 2 тип заболевания. Характеристики ГИТ 1 и 2 типов представлены в Приложении Г8. Клинические проявления включают артериальные и венозные тромбозы, поражения кожи (пурпуру, геморрагии, некрозы), системные реакции. Диагноз ставится на основании анамнестических данных, зарегистрированной тромбоцитопении в анализе крови и специальных лабораторных исследований. При подозрении на ГИТ используют таблицу «4Т» (см. Приложение Г7) [175, 176]. Верификацию диагноза ГИТ осуществляют с помощью измерения количества суммарных антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4-го типа.

При развитии ГИТ необходимо немедленно прекратить введение гепарина в любой форме, даже того небольшого количества, которое требуется для гепаринизации линий для внутривенной инфузии. Любое промедление, даже ожидание результатов лабораторных исследований для подтверждения снижения уровня тромбоцитов, повышает риск развития тромбозов. Замена НФГ на НМГ не решает проблемы, так как у образовавшихся антител имеется выраженная перекрестная реактивность. При развитии тромбозов или при наличии показаний для продолжения антикоагулянтной терапии пациентов с ГИТ переводят на фондапаринукс натрия [15, 16, 20].

Тяжелая аутоиммунная тромбоцитопения (ИТП) с геморрагическими осложнениями – это неотложное состояние, для лечения требуются глюкокортикостероиды в высоких дозах, которые вводятся на протяжении первых 3 дней. При необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства или при наличии симптомов внутричерепного кровотечения требуется также инфузия иммуноглобулина и трансфузия тромбоцитов. Трансфузия концентрата тромбоцитов возможна только по витальным показаниям, и только в дополнение к иммуносупрессивной терапии. Если явления ИТП сохраняются более 3-4 месяцев, то вероятность самостоятельного выздоровления чрезвычайно низка. В таких случаях при снижении уровня тромбоцитов ниже 10 000-20 000 в мкл следует рассматривать вопрос о выполнении脾эктомии. Приблизительно в 50% случаев после脾эктомии развивается стойкая ремиссия [15, 16, 20].

При тромбоцитопатиях прогнозировать риск развития кровотечений по абсолютному числу тромбоцитов не представляется возможным. В случаях, когда имеется существенный риск развития кровотечений, требуется трансфузия донорских тромбоцитов. Для оценки эффективности лечения проводится анализ функции тромбоцитов или выполняется тромбоэластография. Нарушение функции тромбоцитов развивается при гипотермии ( $<35^{\circ}\text{C}$ ) и ацидозе ( $\text{pH} < 7,2$ ), поэтому переливать донорские

*тромбоциты пациенту, имеющему гипотермию и/или ацидоз, не имеет смысла без коррекции этих нарушений [15, 16, 20].*

#### **4.8. Антифосфолипидный синдром**

**Рекомендация 42.** Пациентам с верифицированным АФС и первым венозным тромбозом рекомендуется назначение антагонистов витамина К с целевым значением МНО в пределах 2,0-3,0 [177] (УДД - 2, УУР - А).

**Рекомендация 43.** Пациентам с АФС рекомендована тромбопрофилактика в ситуациях высокого риска тромбоза, таких как хирургические вмешательства, длительная иммобилизация и послеродовой период [178] (УДД - 4, УУР - С).

**Рекомендация 44.** Пациентам с катастрофическим АФС рекомендовано использование нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в терапевтических дозах в комбинации с глюкокортикостероидами. После купирования острой фазы рекомендуется продолжить антикоагулянтную терапию пожизненно для профилактики рецидива тромбоза [179] (УДД - 4, УУР - С).

**Рекомендация 45.** При отсутствии ответа на вышеперечисленную терапию пациентам с АФС рекомендуется плазмообмен с замещением свежезамороженной плазмой в комбинации с в/в инфузией человеческого иммуноглобулина [180, 181] (УДД - 5, УУР - С).

**Рекомендация 46.** У пациентов с верифицированным антифосфолипидным синдромом в связи с высоким риском развития ВТЭО рекомендуется проведение периоперационной тромбопрофилактики антикоагулянтами при любом методе анестезиологического обеспечения [182-188] (УДД -1, УУР -А)

**Рекомендация 47.** У пациентов с верифицированным антифосфолипидным синдромом рекомендуется использовать методы общей и регионарной анестезии в зависимости от характера оперативного вмешательства [189-191] (УДД -5, УУР -С)

#### **4.9. Гемофилия А и В**

**Рекомендация 48.** Пациентам с гемофилией в периоперационном периоде рекомендуется заместительная терапия для достижения целевой концентрации фактора и продолжительности его циркуляции в кровотоке [192] (УДД - 5, УУР - С).

**Рекомендация 49.** Пациентам с гемофилией для заместительной терапии в периоперационном периоде рекомендуются рекомбинантные препараты или концентраты, полученные из плазмы [193, 194] (УДД - 3, УУР - В).

**Рекомендация 50.** У пациентов с ингибиторной формой гемофилии рекомендуется использовать активированный протромбиновый комплекс или активированный фактор VII свертывания (эптаког-альфа) [195, 196] (УДД - 2, УУР - А).

**Рекомендация 51.** У пациентов с гемофилией в периоперационном периоде в качестве гемостатических адъювантов рекомендуются антифибринолитические препараты [197] (УДД - 4, УУР - С).

**Рекомендация 52.** Пациентам с гемофилией А и В при условии полной компенсации рекомендуется использовать любой вариант анестезиологического обеспечения (общая или регионарная анестезия), но при сохранении риска геморрагических осложнений регионарная анестезия противопоказана [190, 191, 198-202] (УДД -5, УУР -С)

*Комментарии.* Целевой уровень активности дефицитных факторов свертывания при гемофилии А или В, который необходимо достичь в периоперационном периоде, представлен в Приложении Г6 [16, 20].

Наследственный дефицит фактора VIII: гемофилия А [20, 21, 203]. Перед проведением любого обширного хирургического вмешательства пациенту с гемофилией А необходимо поднять уровень фактора VIII до безопасного значения. Малые хирургические вмешательства, включая удаление зубов - 60-100%. Вводить каждые 24 часа (от 12 до 24 ч для пациентов младше 6 лет) не менее 1 дня до достижения выздоровления. Большие хирургические вмешательства - 80-100% (до и после операции). Вводить каждые 8-24 часа (от 6 до 24 ч для пациентов младше 6 лет) до достижения адекватного заживления раны, затем продолжать лечение еще не менее 7 дней, поддерживая активность фактора VIII в пределах от 30 % до 60 % (МЕ/дл).

*Формула расчета дозы препарата:*

*требуемая доза (МЕ) = масса тела (кг) × необходимый % увеличения фактора VIII × 0,5.*

*У детей период полужизни фактора VIII составляет всего лишь 6 часов, что диктует необходимость более частых его инфузий и более плотного лабораторного контроля их эффективности. Для определения эффективности заместительной терапии, для подбора оптимальной дозы и интервала между инфузиями необходимо контролировать пиковые и минимальные значения активности фактора VIII.*

Наследственный дефицит фактора IX: гемофилия В [20, 21, 203]. Основные рекомендации по периоперационному ведению пациентов с гемофилией В аналогичны таковым для пациентов с гемофилией А. Для лечения небольших кровотечений и профилактики для выполнения небольших вмешательств используются рекомбинантные/очищенные препараты фактора IX или IX-концентраты

протромбинового комплекса (КПК). Так же, как и для коррекции дефицита фактора VIII при гемофилии А, очищенный концентрат фактора IX вводится на протяжении нескольких дней. Из-за абсорбции коллагеном восполнение дефицита фактора IX происходит приблизительно в два раза медленнее, чем VIII, поэтому доза препаратов фактора IX должна быть вдвое больше, чем VIII.

Безопасный уровень фактора при малых оперативных вмешательствах, включая удаление зуба - 30-60%. Вводить каждые 24 часа (минимум 1 день) до полного заживления раны. При обширных хирургических вмешательствах - 80-100% (до и после операции). Повторять инфузию каждые 8-24 часа до заживления раны, после чего терапию продолжить в течение минимум 7 дней, поддерживая активность фактора IX на уровне 30-60 %.

*Формула расчета дозы препарата:*

*необходимая доза = масса тела (кг) × желаемое повышение уровня фактора IX (%) × 1,2.*

Ингибиторные формы гемофилии [204, 205]. Для обеспечения гемостаза пациентам с ингибитором к факторам свертывания используются препараты "шунтового гемостаза": активированный протромбиновый комплекс или активированный фактор VII свертывания (эптаког-альфа). Последний при ингибиторной гемофилии А для обеспечения гемостаза при оперативных вмешательствах рекомендуется вводить внутривенно в дозе 90-200 мкг/кг каждые 2-3 часа. Длительность терапии определяется характером оперативного вмешательства и течением послеоперационного периода.

#### **4.10. Болезнь Виллебранда**

**Рекомендация 53.** Пациентам с болезнью Виллебранда при кровотечениях и обширных операциях рекомендуется замещение фактора Виллебранда препаратами, полученными из плазмы [206, 207] (УДД - 3, УУР - В).

**Рекомендация 49.** У пациентов с болезнью Виллебранда в периоперационном периоде в качестве гемостатических адьювантов рекомендуются антифибринолитические препараты [208] (УДД - 3, УУР - В).

**Рекомендация 54.** Пациентам с болезнью Виллебранда при условии полной компенсации рекомендуется использовать любой вариант анестезиологического обеспечения (общая или регионарная анестезия), но при сохранении риска геморрагических осложнений регионарная анестезия противопоказана [190, 191, 199, 209-212] (УДД -5, УУР -С)

*Комментарии.* Подходы к ведению пациентов с БВ определяются ее типом и степенью тяжести, а также видом, срочностью и локализацией хирургического

вмешательства. Основой обеспечения гемостаза при оперативных вмешательствах у пациентов с болезнью Виллебранда является заместительная гемостатическая терапия препаратами фактора VIII свертывания с высоким содержанием фактора Виллебранда. Рекомендуемая начальная доза (она выражается в МЕ фактора Виллебранда и фактора VIII) для профилактики и лечения хирургических кровотечений составляет 40-75 МЕ/кг внутривенно, поддерживающая доза – 40-60 МЕ/кг каждые 8-12 часов. После остановки кровотечения достаточно одного введения препарата в сутки, так как период полужизни комплекса VIII–ФВ у пациентов с БВ составляет 24-26 часов [23, 213].

При отсутствии вирус-инактивированного концентрата, содержащего фактор Виллебранда, возможно использование криопреципитата, содержащего концентрированный фибриноген, ФВ, факторы VIII и XIII. Сразу после введения он вызывает уменьшение времени свертывания крови. Доза подбирается эмпирически. У пациентов с тяжелой БВ I или 3 типа необходимо добиваться повышения уровня фактора VIII до 50-70% перед выполнением больших оперативных вмешательств и до 30-50% – перед выполнением малых [23, 213].

#### **4.10 Иное лечение**

**Рекомендация 55.** У пациентов при невозможности своевременного введения СЗП для коррекции ДВС-синдрома на фоне массивной кровопотери рекомендуется с заместительной целью по жизненным показаниям. ранее применение препаратов факторов свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) в дозе до 50 ЕД/кг [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.] (УДД – 5 УДР - С)

**Рекомендация 56.** У пациентов для коррекции ДВС-синдрома на фоне массивной кровопотери в акушерстве при неэффективности хирургического и консервативного гемостаза рекомендуется для усиления эффекта тромбоцитов и факторов свертывания крови по жизненным показаниям использовать препараты эптакога альфа (активированного) (фактор VII) в дозе 90-110 мкг/кг [214] (УДД – 2, УДР - В)

**Рекомендация 57.** Если массивное кровотечение и травматическая коагулопатия сохраняются, несмотря на применение стандартных методик гемостаз-корректирующей терапии, рекомендуется применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII (rFVIIa) [214] (УДД - 2, УУР - В).

**Комментарии.** rFVIIa не является терапией первой линии для контроля кровотечения и может быть эффективным только при установлении контроля за источником массивного кровотечения. Как только массивное кровотечение из поврежденных сосудов

остановлено, rFVIIa может быть полезен для индуцирования коагуляции в местах диффузного коагулопатического кровотечения из малых сосудов. Следует рассматривать применение rFVIIa, только если терапия первой линии в сочетании с хирургическими методами и использованием трансфузии продуктов крови (эритроцитов, тромбоцитов, СЗП и криопреципитата/фибриногена, которые вызывают увеличение уровней гематокрита выше 24%, тромбоцитов выше  $50 \times 10^9/\text{л}$  и фибриногена выше 1,5–2,0 г/л), применение антифибринолитиков и коррекция тяжелого ацидоза, тяжелой гипотермии и гипокальциемии — неэффективны для контроля кровотечения [12, 125, 126].

Поскольку rFVIIa действует на собственную систему коагуляции пациента, необходимы достаточные уровни тромбоцитов и фибриногена, чтобы мог возникнуть выброс тромбина в результате применения фармакологических доз выше физиологических уровней rFVIIa через прямое связывание с активированными тромбоцитами. Необходимо восстановить рН и температуру тела по возможности приблизительно до физиологических уровней, поскольку даже небольшое снижение рН и температуры приводит к замедлению кинетики коагуляции. Прогностическими факторами неблагоприятного ответа на rFVIIa были рН <7,2, число тромбоцитов < $100 \times 10^9/\text{л}$ , и артериальное давление  $\leq 90$  мм рт.ст. во время введения rFVIIa [215, 216]. Кроме того, у пациентов с тяжелыми травмами часто присутствует гипокальциемия; поэтому необходим контроль ионизированного кальция и может потребоваться внутривенное введение солей кальция.

Исследование Hauser и соавторов у пациентов с политравмой сравнило две группы из 100 пациентов каждая. В одной группе внутривенно вводился рекомбинантный фактор rFVIIa, а в другой — плацебо. Между группами не обнаружено никакой разницы в показателях летальности и потребности в гемотрансфузионной терапии. Тем не менее, было выявлено увеличение числа случаев развития ПОН в группе пациентов, которым вводили внутривенно рекомбинантный фактор rFVIIa (82% против 62%) [214].

В случае назначения rFVIIa следует сообщить родственникам пациента, что rFVIIa используется вне одобренных показаний (применение за пределами зарегистрированных показаний), тем более что использование rFVIIa может увеличивать риск тромбоэмболических осложнений.

При рефрактерном кровотечении и коагулопатии во многих областях медицины (травматология, кардиохирургия, заболевания печени, педиатрия, акушерство и т.д.) препараты #факторов свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.] и #эптакога альфа (активированного)

(фактор VII) [194-196] применяются все шире, несмотря на то, что это представляет собой использование вне официальных показаний (*off-label*). Эти факторы обладают рядом преимуществ перед СЗП:

- Возможность немедленного введения и высокая скорость наступления эффекта (опережают эффект СЗП на 30-40 мин)
- Иммунологическая и инфекционная безопасность
- Снижается потребность в использовании препаратов заместительной терапии (СЗП, криопреципитат, концентрат тромбоцитов, эритроциты).
- Снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких (TRALI)

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

**Рекомендация 58.** У пациентов при высоких факторах риска массивной кровопотери и ДВС-синдрома рекомендуется применение антифибринолитиков (препараты транексамовой кислоты 15 мг/кг внутривенно) для профилактики кровопотери перед операцией [71-77] (УДД -1, УУР -А).

*Комментарий.* Профилактическое введение 1000 мг транексамовой кислоты внутривенно в течение 10 мин (в том числе и на догоспитальном этапе) снижает риск кровотечения, способно снизить периоперационную кровопотерю, снизить потребность в трансфузии компонентов крови [71-77].

**Рекомендация 59.** У пациентов при массивной кровопотере для профилактики развития «коагулопатии разведения» рекомендуется контролировать и ограничивать интраоперационный объем инфузионной терапии плазмозаменителями 30-40 мл/кг и поддерживать соотношение инфузионно-трансфузионной терапии к объему кровопотери как 1:1 при контроле источника кровотечения [217-223] (УДД -2, УУР - В)

*Комментарий.* Инфузионная терапия, применяемая на этапах, предшествующих трансфузии компонентов крови и остановке кровотечения, неизбежно приводит к гемодилуции (разведению) – снижению содержания факторов свертывания и тромбоцитов в единице объема крови. Тем самым дилуция оказывает негативное влияние на гемостаз (дилуционная коагулопатия) и способна усилить кровотечение. При развитии дилуционной коагулопатии рекомендовано использование кристаллоидных растворов, тогда как применение синтетических коллоидных растворов, напротив, не рекомендовано



из-за их негативного влияния на систему гемостаза. При продолжающемся кровотечении и неэффективности хирургического гемостаза объем и состав инфузионно-трансфузионной терапии необходимо определять индивидуально в зависимости от степени нарушений гемодинамики, параметров системы гемостаза и темпа диуреза.

**Рекомендация 60.** У пациентов с массивной кровопотерей при реализации протокола массивной трансфузии рекомендуется корректировать гипокальциемию и поддерживать уровень ионизированного кальция в пределах 0,98 – 1,32 ммоль/л [224-232] (УДД - 3, УУР - В).

*Комментарии.* При массивной кровопотере и реализации протокола массивной трансфузии может развиваться опасная гипокальциемия (концентрация ионизированного кальция  $iCa^{2+}$  менее 0,36 ммоль/л вследствие потери при кровотечении, разведения, применения несбалансированных кристаллоидных растворов (например, хлорида натрия), введение стабилизированных цитратом натрия (декальцинированных) компонентов крови и их быстрая трансфузия (более 4 доз эритроцитов и плазмы). Тяжелая гипокальциемия обычно возникает во время активации протокола массивной трансфузии при массивной кровопотере и коррелирует с количеством доз перелитых эритроцитов. Мониторинг ионизированного кальция и количества вводимого кальция широко варьируется. Стандартизированные протоколы распознавания и лечения тяжелой гипокальциемии во время массивных трансфузий могут улучшить результаты лечения.

Низкий уровень ионизированного кальция связан с увеличенной летальностью, а также повышенной необходимостью массивной гемотрансфузии. Кроме того, гипокальциемия в первые 24 часа может прогнозировать летальность и необходимость многократных переливаний лучше, чем самые низкие концентрации фибриногена, ацидоз и самое низкое число тромбоцитов [224].

Кальций в плазме крови существует или в свободном ионизированном состоянии (45%) или связан с белками и другими молекулами в биологически неактивном состоянии (55%). Нормальная концентрация ионизированной формы колеблется от 1,1 до 1,3 ммоль/л и зависит от pH плазмы. Из-за плохой растворимости  $Ca(OH)_2$  в воде увеличение pH на 0,1 уменьшает концентрацию ионизированного кальция приблизительно на 0,05 ммоль/л [233]. Доступность ионизированного кальция важна для своевременного образования и стабилизации участков полимеризации фибрина, а уменьшение концентрации кальция в цитозоле ускоряет снижение всех видов тромбоцитарной активности. Кроме того, при низких уровнях ионизированного кальция снижаются сократимость сердца и системное сосудистое сопротивление. С целью сохранения благоприятного влияния на сердечно-

сосудистую систему и коагуляцию концентрация ионизированного кальция должна поддерживаться на уровне  $>0,9$  ммоль/л.

Гипокальциемия развивается во время массивного переливания в результате использования цитрата натрия в качестве антикоагулянта в продуктах крови. Цитрат натрия проявляет антикоагулянтное действие, связывая ионизированный кальций. Гипокальциемия больше всего распространена на фоне переливания СЗП и тромбоцитарной массы, так как эти продукты содержат высокие концентрации цитрата. Цитрат натрия подвергается быстрому печеночному метаболизму, и гипокальциемия — как правило, транзиторное явление во время стандартных процедур переливания крови. Метаболизм цитрата натрия может значительно ослабевать вследствие гипоперфузии, гипотермии и у пациентов с печеночной недостаточностью [234].

**Рекомендация 61.** У пациентов при массивной кровопотере рекомендуется согревать инфузионные растворы до 37-38 °С для профилактики отрицательного влияния гипотермии на систему гемостаза [235-241] (УДД -2, УДР -В)

*Комментарий.* Даже незначительная гипотермия ( $<1,0$  °С), вызывает коагулопатию, значительно увеличивающую кровопотерю (на 16%) и увеличивает относительный риск переливания препаратов крови (на 22%). Согревание вводимых внутривенно инфузионных растворов (как и пациента в целом) является неотъемлемой частью интенсивной терапии массивной кровопотери и геморрагического шока. Согласно приказа 919-н, аппараты для периоперационного подогрева инфузионных растворов входят в перечень оборудования ОАРИТ.

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Медицинская помощь оказывается медицинскими организациями и классифицируется по видам, условиям и форме оказания такой помощи. К видам медицинской помощи пациентам с ДВС-синдромом при массивной кровопотере относятся: специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь и скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь. Медицинская помощь может оказываться в следующих условиях: стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Формой оказания медицинской помощи пациентам с ДВС-синдромом при массивной кровопотере является экстренная — медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих

угрозу жизни пациентки (Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

## **7. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома**

При реализации протокола массивной трансфузии для коррекции ДВС-синдрома могут потребоваться большие объемы аллогенных компонентов крови в связи с чем возрастает риск развития посттрансфузионных осложнений. Посттрансфузионные осложнения представлены в нормативных документах (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1128н "О порядке представления информации о реакциях и об осложнениях, возникших у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов, в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по организации деятельности службы крови" (Зарегистрирован 06.11.2020 № 60773), и врачи, проводящие трансфузионную терапию должны быть готовы к их диагностике и лечению. Виды реакций и (или) осложнения у реципиентов, обусловленные трансфузией:

- объемная перегрузка;
- острое повреждение легких;
- одышка;
- аллергические реакции;
- посттрансфузионная гипотензия;
- гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция;
- острый гемолиз: иммунные реакции; неиммунные реакции;
- отсроченный гемолиз (наблюдается в период от 24 часов до 28 дней после трансфузии);
- отсроченная серологическая трансфузионная реакция (через 24 часа - 28 дней после трансфузии);
- посттрансфузионная пурпура;
- посттрансфузионная болезнь "трансплантат против хозяина";
- септический шок;
- перегрузка железом – вторичный гемохроматоз;
- инфицирование гемотрансмиссивными инфекциями: ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты В и С.

## **Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	УДД	УУР
---	-------------------	-----	-----

1	В предоперационном периоде у пациента собран гемостазиологический анамнез (наличие наследственных заболеваний крови, кровотечений или тромбозов в анамнезе, наличие тяжелого заболевания печени или костного мозга, факт приёма антиагрегантов и антикоагулянтов.	3	В
2	При оказании неотложной помощи при критических состояниях во время оперативного вмешательства интраоперационный мониторинг системы гемостаза включал определение ПТВ, АЧТВ, уровень фибриногена и тромбоцитов.	5	С
3	При выборе метода анестезии учтены противопоказания к регионарной, нейроаксиальной анестезии со стороны системы гемостаза для профилактики геморрагических осложнений	5	С
4	У пациентов, принимающих антитромботические препараты, при необходимости экстренной операции (инвазивной процедуры) проведена экстренная инактивации и коррекции нарушений гемостаза для профилактики геморрагических осложнений	5	С
5	При интраоперационной массивной кровопотере и коагулопатическом кровотечении (геморрагическом фенотипе ДВС-синдрома) реализован протокол массивной трансфузии для коррекции нарушений в системе гемостаза и уменьшения объема кровопотери	1	А
6	Пациенту с удлинением значений АЧТВ и ПТВ более чем в 1,5 раза при наличии кровотечения или при высоком риске его развития (выполнение инвазивных вмешательств) выполнена трансфузия СЗП (15-20 мл/кг).	5	С
7	При поступлении пациента с массивной кровопотерей введена транексамовая кислота в дозе 1 г в течение 10 мин с последующим в/в дозированным введением 1 г в течение 8 ч	1	А
8	У пациентов при массивной кровопотере проведено согревание инфузионных растворов до 37-38 С <sup>0</sup> для профилактики отрицательного влияния гипотермии на систему гемостаза	2	В

## Список литературы

1. Kitchens C.S. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Kitchens C.S., ed. Consultative Hemostasis and Thrombosis. W.B.: Saunders Company; 2007. 165-178.
2. Ralph AG, Brainard BM. Update on disseminated intravascular coagulation: when to consider it, when to expect it, when to treat it. *Top Companion Anim Med.* 2012;27(2):65-72. doi:10.1053/j.tcam.2012.06.004
3. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care.* 2014;2(1):20. Published 2014 Mar 6. doi:10.1186/2052-0492-2-20
4. Thachil J, Falanga A, Levi M, Liebman H, Di Nisio M; Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):671-675. doi:10.1111/jth.12838

5. Kaneko T, Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *J Clin Exp Hematop.* 2011;51(2):67-76. doi:10.3960/jslrt.51.67
6. Воробьева Н.А., Капустин С.И. Роль генетических полиморфизмов системы гемостаза в формировании полиорганной недостаточности при остром ДВС-синдроме. *Анестезиология и реаниматология.* 2007; №2: 52-55.
7. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-1330.
8. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World J Gastroenterol.* 2015;21(35):10062-10071. doi:10.3748/wjg.v21.i35.10062
9. Uijtewaal WS, Nijhof EJ, Bronkhorst PJ, Den Hartog E, Heethaar RM. Near-wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. *Am J Physiol.* 1993;264(4 Pt 2):H1239-H1244. doi:10.1152/ajpheart.1993.264.4.H1239
10. Peyrou V, Lormeau JC, Héroult JP, Gaich C, Pfliegger AM, Herbert JM. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb Haemost.* 1999;81(3):400-406.
11. Sagesaka T. Influence of red blood cell concentration on the initiation time of blood coagulation: risk of thrombus formation by hemoconcentration. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;31(4):243-249.
12. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30(5):579-589. doi:10.1055/s-2004-835678
13. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 2016;20:100. Published 2016 Apr 12. doi:10.1186/s13054-016-1265-x
14. Dyer MR, Plautz WE, Ragni MV, et al. Traumatic injury results in prolonged circulation of ultralarge von Willebrand factor and a reduction in ADAMTS13 activity. *Transfusion.* 2020;60(6):1308-1318. doi:10.1111/trf.15856
15. Deloughery T.G. Hemorrhagic and Thrombotic Disorders in the Intensive Care Setting. In: Kitchens C.S., ed. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* W.B.: Saunders Company; 2007. 493-514.
16. Marcucci C.E., Schoettker P. *Perioperative Hemostasis.* Springer; 2015. 454 s.
17. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies D. Erkan and S.S. Pierangeli (eds.), DOI 10.1007/978-1-4614-3194-7\_17, © Springer Science+Business Media New York 2012
18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
19. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12(7):530-534. doi:10.1191/0961203303lu394oa
20. Kitchens C.S. Surgery and hemostasis. In: Kitchens C.S., ed. *Consultative Hemostasis and Thrombosis.* W.B.: Saunders Company; 2007. 463-480.
21. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013;19(1):e1-e47. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
22. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939. doi:10.1111/jth.12672
23. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2014;167(4):453-465. doi:10.1111/bjh.13064
24. Suchman AL, Mushlin AI. How well does the activated partial thromboplastin time predict

- postoperative hemorrhage?. *JAMA*. 1986;256(6):750-753.
25. Narr BJ, Warner ME, Schroeder DR, Warner MA. Outcomes of patients with no laboratory assessment before anesthesia and a surgical procedure. *Mayo Clin Proc*. 1997;72(6):505-509.
  26. Спиридонова Е.А., Шукин В.В., Жарков П.А., Атауллаханов Ф.И., Зейналов А.М., Баландина А.Н., Карелин А.Ф., Шимширт М.А., Сманцер В.А., Селиванов В.В., Овсянников Ю.Г. Периоперационный гемостазиологический мониторинг: цель и лабораторное сопровождение. *Вестник интенсивной терапии* 2016; 1:37-46
  27. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М., Буланов А.Ю. Периоперационное ведение больных с нарушениями системы гемостаза// *Вестник интенсивной терапии*. - 2015. - № 1. - С. 65-77.
  28. Amgalan A, Allen T, Othman M, Ahmadzia HK. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1813-1838. <http://doi: 10.1111/jth.14882>.
  29. de Lange NM, van Rheeunen-Flach LE, Lancé MD, Mooyman L, Woiski M, van Pampus EC, Porath M, Bolte AC, Smits L, Henskens YM, Scheepers HC. Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. *Br J Anaesth*. 2014 May;112(5):852-9. <http://doi: 10.1093/bja/aet480>.
  30. Bugaev N, Como JJ, Golani G, Freeman JJ, et al. Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: Practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Dec;89(6):999-1017. <http://doi: 10.1097/TA.0000000000002944>.
  31. Ramler PI, Gillissen A, Henriquez DDCA, Caram-Deelder C, et al. Clinical value of early viscoelastometric point-of-care testing during postpartum hemorrhage for the prediction of severity of bleeding: A multicenter prospective cohort study in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 Sep;100(9):1656-1664. <http://doi: 10.1111/aogs.14172>. Epub 2021 Jun 19.
  32. Shamshirsaz AA, Fox KA, Erfani H, Bruzdoski K, et al. Trimester-specific thromboelastic values and coagulation activation markers in pregnancy compared across trimesters and compared to the nonpregnant state. *Int J Lab Hematol*. 2021 Oct;43(5):1216-1224. <http://doi: 10.1111/ijlh.13472>.
  33. Tanaka KA, Henderson RA, Strauss ER. Evolution of viscoelastic coagulation testing. *Expert Rev Hematol*. 2020 Jul;13(7):697-707. <http://doi: 10.1080/17474086.2020.1758929>.
  34. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017 Apr 13;25(1):39. <http://doi: 10.1186/s13049-017-0378-9>.
  35. Роненсон А.М., Шифман Е.М., Куликов А.В., Распопин Ю.С. Референсные показатели ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц: систематический обзор и метаанализ. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;3:28–40. <https://http://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103128>
  36. Shenoy A, Louissaint J, Shannon C, Tapper EB, Lok AS. Viscoelastic Testing Prior to Non-surgical Procedures Reduces Blood Product Use Without Increasing Bleeding Risk in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2022 Nov;67(11):5290-5299. doi: 10.1007/s10620-021-07376-6. Epub 2022 Feb 5
  37. Mpaili E, Tsilimigras DI, Moris D, Sigala F, Frank SM, Hartmann J, Pawlik TM. Utility of viscoelastic coagulation testing in liver surgery: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2021 Mar;23(3):331-343. doi: 10.1016/j.hpb.2020.10.023.
  38. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012;117(3):531-547. doi:10.1097/ALN.0b013e318264c644
  39. Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm

- employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology*. 2015;122(3):560-570. doi:10.1097/ALN.0000000000000556
40. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(5):1117-24.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.04.043
  41. Буланов А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике: атлас ТЭГ. Москва : Ньюдиамед, 2015. - 114 с.
  42. da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:29. Published 2013 Apr 16. doi:10.1186/1757-7241-21-29
  43. Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, et al. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant*. 2010;15(3):19-24.
  44. Walker C, Ingram M, Edwards D, Wood P. Use of thromboelastometry in the assessment of coagulation before epidural insertion after massive transfusion. *Anaesthesia*. 2011;66(1):52-55. doi:10.1111/j.1365-2044.2010.06500.x
  45. Doran CM, Woolley T, Midwinter MJ. Feasibility of using rotational thromboelastometry to assess coagulation status of combat casualties in a deployed setting. *J Trauma*. 2010;69 Suppl 1:S40-S48. doi:10.1097/TA.0b013e3181e4257b
  46. Lee SH, Lee SM, Kim CS, et al. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(7):687-691. doi:10.1097/MBC.0b013e32833e4228
  47. Буланов А.Ю., Яцков К.В., Буланова Е.Л., Доброва Н.В. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. Вестник интенсивной терапии 2017; 1:5-11
  48. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):49-59. doi:10.1007/s00134-020-06266-1
  49. Синьков С.В., Заболотских И.Б. Алгоритм дифференциальной диагностики периоперационных нарушений гемостаза // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016. - Т. 67. № S3. - С. 381-382.
  50. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Приобретенные коагулопатии: современные подходы к дифференциальной диагностике и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины // Общая реаниматология. – 2007. - №5-6. – С.192-198.
  51. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Harmonized guidance for disseminated intravascular coagulation from the International Society on Thrombosis and Haemostasis and the current status of anticoagulant therapy in Japan: a rebuttal. *J Thromb Haemost*. 2013;11(11):2078-2079. doi:10.1111/jth.12366
  52. Тромбоз и гемостаз. Шкалы и алгоритмы (пособие под ред. Ройтмана Е.В. и Левшина Н.Ю.). М:2016. 62 с.
  53. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Аверьянова Л.Е. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: диагностика и интенсивная терапия // Анестезиология и реаниматология. – 2007. - №2. – С.71-76.
  54. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Роль инструментальных методов диагностики в оценке степени дисфункции системы гемостаза // Вестник интенсивной терапии. – 2009. - №5. - С.102-105.
  55. Синьков С.В., Жилин И.В., Заболотских И.Б. Прогнозирование различных форм послеоперационной острой печеночной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. - 2017. - Т.62, №1. - С. 73-76.

56. Синьков С.В. Характер нарушений системы гемостаза у пациентов с хронической печеночной недостаточностью // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2017. - № 2. - С. 23-27.
57. Lange NW, Salerno DM, Berger K, Cushing MM, Brown RS Jr. Management of Hepatic Coagulopathy in Bleeding and Nonbleeding Patients: An Evidence-Based Review. *J Intensive Care Med.* 2021;36(5):524-541. doi:10.1177/0885066620903027
58. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol.* 2012;56(1):129-136. doi:10.1016/j.jhep.2011.04.020
59. Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol.* 2012;57(4):780-786. doi:10.1016/j.jhep.2012.06.020
60. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Афончиков В.С. и соавт. Периоперационное ведение пациентов, получающих длительную антитромботическую терапию. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2021;(3):7–26. doi:10.21320/1818-474X-2021-3-7-26.
61. Consunji R, Elseed A, El-Menyar A, Sathian B, Rizoli S, Al-Thani H, Peralta R. The effect of massive transfusion protocol implementation on the survival of trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2020 Nov;18(6):434-445. doi:10.2450/2020.0065-20.
62. Sommer N, Schn?rger B, Candinas D, Haltmeier T. Massive transfusion protocols in nontrauma patients: A systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Mar;86(3):493-504. doi:10.1097/TA.0000000000002101.
63. Mitra B, O'Reilly G, Cameron PA, Zatta A, Gruen RL. Effectiveness of massive transfusion protocols on mortality in trauma: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2013 Dec;83(12):918-23. doi: 10.1111/ans.12417.
64. Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H, Bowley DM. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury.* 2013 Dec;44(12):1693-9. doi:10.1016/j.injury.2012.07.193.
65. Enticott JC, Jeffcott S, Ibrahim JE, Wood EM, Cole-Sinclair M, Fitzgerald M, Cameron PA, Phillips LE. A review on decision support for massive transfusion: understanding human factors to support the implementation of complex interventions in trauma. *Transfusion.* 2012 Dec;52(12):2692-705. doi:10.1111/j.1537-2995.2012.03648.x.
66. Lier H, B?ttiger BW, Hinkelbein J, Krep H, Bernhard M. Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011 Apr;37(4):572-82. doi:10.1007/s00134-011-2139-y.
67. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res.* 2010;125(1):6-11. doi:10.1016/j.thromres.2009.08.017
68. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;10.1111/jth.12155. doi:10.1111/jth.12155
69. Kawasugi K, Wada H, Hatada T, et al. Prospective evaluation of hemostatic abnormalities in overt DIC due to various underlying diseases. *Thromb Res.* 2011;128(2):186-190. doi:10.1016/j.thromres.2011.02.015
70. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шапошников С.А. Выбор антикоагулянта в зависимости от стадии ДВС-синдрома // Анестезиология и реаниматология. – 2004. - №3. – с.29-31.
71. Cao Z, Li Q, Guo J, Li Y, Wu J. Optimal administration strategies of tranexamic acid to minimize blood loss during spinal surgery: results of a Bayesian network meta-analysis. *Ann Med.* 2022 Dec;54(1):2053-2063. doi:10.1080/07853890.2022.2101687.
72. Tran QK, Tang K, Pourmand A. Tranexamic acid and Gastrointestinal bleed: Effect of the



- HALT-IT trial on current meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022 Sep;59:165-167. doi:10.1016/j.ajem.2022.06.050.
73. Fowler H, Law J, Tham SM, Gunaravi SA, Houghton N, Clifford RE, Fok M, Barker JA, Vimalachandran D. Impact on blood loss and transfusion rates following administration of tranexamic acid in major oncological abdominal and pelvic surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2022 Sep;126(3):609-621. doi: 10.1002/jso.26900.
  74. Ageron FX, Shakur-Still H, Roberts I. Effects of tranexamic acid treatment in severely and non-severely injured trauma patients. *Transfusion.* 2022 Aug;62 Suppl 1(Suppl 1):S151-S157. doi: 10.1111/trf.16954.
  75. Laikhter E, Comer CD, Shiah E, Manstein SM, Bain PA, Lin SJ. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Impact of Tranexamic Acid Administration in Aesthetic Plastic Surgery. *Aesthet Surg J.* 2022 Apr 12;42(5):548-558. doi: 10.1093/asj/sjab333.
  76. Koh A, Adiamah A, Gomez D, Sanyal S. Safety and Efficacy of Tranexamic Acid to Minimise Perioperative Bleeding in Hepatic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Surg.* 2022 Feb;46(2):441-449. doi: 10.1007/s00268-021-06355-2.
  77. Heyns M, Knight P, Steve AK, Yeung JK. A Single Preoperative Dose of Tranexamic Acid Reduces Perioperative Blood Loss: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2021 Jan 1;273(1):75-81. doi: 10.1097/SLA.0000000000003793.
  78. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med.* 2007;356(22):2301-2311. doi:10.1056/NEJMra067742
  79. Gando S, Wada H, Thachil J; Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost.* 2013;11(5):826-835. doi:10.1111/jth.12190
  80. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res.* 2012;129(5):e177-e184. doi:10.1016/j.thromres.2011.08.028
  81. Синьков С.В., Полин Е.В., Аверьянова Л.Е. Оптимизация выбора доз ингибиторов протеаз при фибринолитическом варианте ДВС-синдрома // Вестник интенсивной терапии. – 2005. - №5. – с. 210-215.
  82. Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen J, et al. Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation. *Circulation.* 1999;100(25):2485-2490. doi:10.1161/01.cir.100.25.2485
  83. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial [published correction appears in *JAMA* 2002 Jan 9;287(2):192]. *JAMA.* 2001;286(15):1869-1878. doi:10.1001/jama.286.15.1869
  84. Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2002;75(5):540-547. doi:10.1007/BF02982120
  85. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(1):31-41. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02267.x
  86. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1391-1394. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07467.x
  87. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med.* 2007;35(11):2498-2508. doi:10.1097/01.CCM.0000287592.94554.5F
  88. Pereira SP, Langley PG, Williams R. The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. *Semin Liver Dis.* 1996;16(4):403-414. doi:10.1055/s-2007-1007253

89. Chowdary P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol*. 2004;125(1):69-73. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04868.x
90. Giannini EG, Greco A, Marengo S, Andorno E, Valente U, Savarino V. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):899-e109. doi:10.1016/j.cgh.2010.06.018
91. Segal JB, Dzik WH; Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials Network. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*. 2005;45(9):1413-1425. doi:10.1111/j.1537-2995.2005.00546.x
92. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004;126(1):11-28. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x
93. Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(1):15-20.
94. Kuroda S, Kobayashi T, Tashiro H, et al. A multicenter randomized controlled trial comparing administration of antithrombin III after liver resection (HiSCO-05 trial). *Surgery*. 2021;170(4):1140-1150. doi:10.1016/j.surg.2021.03.057
95. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomized double-blind study. EMSALT Study Group. *Lancet*. 2000;355(9212):1303-1309.
96. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology*. 1996;85(5):1043-1048.
97. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2001;71(3):402-405.
98. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(8):973-979.
99. Planinsic R, van der Meer J, Testa G, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl*. 2005; 11(8):895-900.
100. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidencebased treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:138–153.
101. Manno C, Bonifati C, Torres DD, Campobasso N, Schena FP. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:850–855.
102. Vigano G, Gaspari F, Locatelli M, Pusineri F, Bonati M, Remuzzi G. Doseeffect and pharmacokinetics of estrogens given to correct bleeding time in uremia. *Kidney Int* 1988; 34:853–858.
103. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*. 2007;62(2):307–10.
104. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009;66(6):1616–24.
105. Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled

- trial. *JAMA*. 2010;304(13):1455–64.
106. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma*. 2006;60(6 Suppl):S51–8.
  107. Holcomb JB, Hess JR. Early massive trauma transfusion: state of the art: editor's introduction. *JTraumaAcuteCareSurg*. 2006;60(6):S1–2.
  108. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471–82.
  109. Baraniuk S, Tilley BC, del Junco DJ, Fox EE, van Belle G, Wade CE, et al. Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial: design, rationale and implementation. *Injury*. 2014;45(9):1287–95.
  110. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33(4):721–6.
  111. Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev*. 2004;18(3):184–8.
  112. Jost D, Lemoine S, Lemoine F, et al. Prehospital Lyophilized Plasma Transfusion for Trauma-Induced Coagulopathy in Patients at Risk for Hemorrhagic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2223619. Published 2022 Jul 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.23619
  113. Kao TW, Lee YC, Chang HT. Prothrombin Complex Concentrate for Trauma Induced Coagulopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acute Med*. 2021;11(3):81-89. doi:10.6705/j.jacme.202109\_11(3).0001
  114. CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:23e32.
  115. Biffi A, Porcu G, Castellini G, Napoletano A, Coclite D, D'Angelo D, Fauci AJ, Iacorossi L, Latina R, Salomone K, Iannone P, Gianola S, Chiara O; Italian National Institute of Health Guideline Working Group. Systemic hemostatic agents initiated in trauma patients in the pre-hospital setting: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2022 Dec 16. doi: 10.1007/s00068-022-02185-6
  116. Al-Jeabory M, Szarpak L, Attila K, Simpson M, Smereka A, Gasecka A, Wieczorek W, Pruc M, Koselak M, Gawel W, Checinski I, Jaguszewski MJ, Filipiak KJ. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Emergency Trauma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Mar 3;10(5):1030. doi: 10.3390/jcm10051030.
  117. Roberts I, Shakur H, Afolabi A et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9771):1096–101.1101e1091–1092.
  118. July J, Pranata R. Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury - meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol*. 2020;20(1):119. Published 2020 Apr 6. doi:10.1186/s12883-020-01694-4
  119. Coburn W, Trottier Z, Villarreal RI, Paulson MW, Woodard SC, McKay JT, Bebartta VS, Flarity K, Keenan S, Schauer SG. Prehospital Pharmacotherapy in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Med J (Ft Sam Houst Tex)*. 2023 Jan-Mar;(Per 23-1/2/3):47-56.
  120. Huang H, Xin M, Wu X, Liu J, Zhang W, Yang K, Zhang J. The efficacy of tranexamic acid treatment with different time and doses for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2022 Dec 19;20(1):79. doi: 10.1186/s12959-022-00440-9.
  121. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1986-1997. doi:10.1056/NEJMoa2201171

122. Roberts I, Shakur H, Ker K et al. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12:CD004896.
123. Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D. Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. *Crit Care.* 2014; 18(6):685.
124. Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ.* 2012; 345:e5839.
125. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB., Afshari A et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–395
126. Афончиков В.С., Михеева А.В. Гиперфибринолиз и ретракция сгустка крови при шокогенной травме. *Вестник интенсивной терапии* 2016; 3:47-52
127. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patients. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116): 125–132.
128. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEMW)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010, 14:R55.
129. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion.* 2010; 50(2):493–500.
130. Morrow GB, Feller T, McQuilten Z, et al. Cryoprecipitate transfusion in trauma patients attenuates hyperfibrinolysis and restores normal clot structure and stability: Results from a laboratory sub-study of the FEISTY trial. *Crit Care.* 2022;26(1):290. Published 2022 Sep 26. doi:10.1186/s13054-022-04167-x
131. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg.* 1995;81(2):360–5.
132. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care.* 2011; 15(6):R265.
133. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *Journal of Trauma* 2008; 64(2 Suppl):S79–85. [SEP]
134. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care.* 2011; 15(2):R83.
135. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care.* 2015; 19(1):83.
136. Ziegler B, Bachler M, Haberfellner H, et al. Efficacy of prehospital administration of fibrinogen concentrate in trauma patients bleeding or presumed to bleed (FlinTIC): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(4):348-357. doi:10.1097/EJA.0000000000001366
137. Stansbury LG, Hess AS, Thompson K et al. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury. *Transfusion.* 2013; 53(4):783–9.
138. Joseph B, Aziz H, Zangbar B et al. Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defined by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76(1):121–5.
139. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL et al. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *Journal of Trauma* 2008; 65(2):261–270.
140. Nekludov M, Bellander BM, Blomback M, Wallen HN. Platelet dysfunction in patients with

- severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24(11):1699–706.
141. Wohlaer MV, Moore EE, Thomas S et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg*. 2012; 214(5):739–46.
  142. Counts RB, Haisch C, Simon TL et al. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg*. 1979; 190(1):91–9.
  143. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB et al. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol*. 1987; 67(3):365–8.
  144. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion*. 2007; 47(4):593–8.
  145. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008; 248(3):447–58.
  146. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB et al. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg*. 2009; 197(5):565–70. discussion 570.
  147. McQuilten ZK, Crichton G, Engelbrecht et al. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: a systematic review. *Transfus Med Rev*. 2015; 29(2):127–37.
  148. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Weitz JI. Four-factor prothrombin complex concentrate for urgent reversal of vitamin K antagonists in patients with major bleeding. *Circulation*. 2013; 128(11):1179–81.
  149. Sarode R, Milling Jr TJ, Refaai MA et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013; 128(11):1234–43.
  150. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124(14):1573–9.
  151. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. 2012;108(2):217–24.
  152. Goldstein JN, Refaai MA, Milling Jr TJ et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015; 385(9982):2077–87.
  153. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*. 2006; 37(6):1465–70.
  154. Edavettal M, Rogers A, Rogers F et al. Prothrombin complex concentrate accelerates international normalized ratio reversal and diminishes the extension of intracranial hemorrhage in geriatric trauma patients. *Am Surg*. 2014; 80(4):372–6.
  155. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition–2005 update. *Br J Haematol*. 2006; 132(3):277–85.
  156. Clave A, Fazilleau F, Dumser D, Lacroix J. Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis: a case-control study in 70 patients. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012;98(5):484–90.
  157. Hosseini SF, Behnam-Roudsari S, Alavinia G, et al. Diagnostic and prognostic value of Sepsis-Induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Hemostasis scoring systems in COVID-19-associated disseminated intravascular coagulopathy. *J Res Med Sci*. 2021;26:102. Published 2021 Oct 18. doi:10.4103/jrms.JRMS\_1295\_20
  158. Lee DH, Lee BK, Jeung KW, Park JS, et al. Performance of 5 disseminated intravascular

- coagulation score systems in predicting mortality in patients with severe trauma. *Medicine* (Baltimore). 2018 Aug;97(33):e11912. [http://doi: 10.1097/MD.00000000000011912](http://doi:10.1097/MD.00000000000011912).
159. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, et al. DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2016 Sep 28;14:42. [http://doi: 10.1186/s12959-016-0117-x](http://doi:10.1186/s12959-016-0117-x).
  160. Thrombosis and Hemostasis group, Hematology Society, Chinese Medical Association. [Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (version 2012)]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2012 Nov;33(11):978-9. Chinese.
  161. Saito S, Uchino S, Hayakawa M, Yamakawa K, et al. Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC) study group. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care*. 2019 Apr;50:23-30. [http://doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.009](http://doi:10.1016/j.jcrc.2018.11.009).
  162. Frank CS, Larsen JB. Prognostic Impact of the International Society on Thrombosis and Hemostasis Disseminated Intravascular Coagulation Score in Sepsis: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2023 Feb 2. doi: 10.1055/s-0043-1761216.
  163. Iba T, Connors JM, Nagaoka I, Levy JH. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. *Int J Hematol*. 2021;113(1):24-33. doi:10.1007/s12185-020-03053-y
  164. Iba T, Levi M, Thachil J, Helms J, Scarlatescu E, Levy JH. Communication from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis on sepsis-induced coagulopathy in the management of sepsis. *J Thromb Haemost*. 2023 Jan;21(1):145-153. doi: 10.1016/j.jtha.2022.10.022.
  165. Kudo D, Goto T, Uchimido R, et al. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin: an analysis of three multicentre observational studies. *Crit Care*. 2021;25(1):114. Published 2021 Mar 19. doi:10.1186/s13054-021-03541-5
  166. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Plasma Antithrombin Values Are Significantly Decreased in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients with Severe Illness. *Semin Thromb Hemost*. 2021 Jun;47(4):460-462. doi: 10.1055/s-0040-1716873.
  167. Wiedermann CJ. Antithrombin concentrate use in disseminated intravascular coagulation of sepsis: meta-analyses revisited. *J Thromb Haemost*. 2018 Mar;16(3):455-457. doi: 10.1111/jth.13950
  168. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2016 Apr;42(4):505-520. doi: 10.1007/s00134-016-4225-7
  169. Czempik PF, Wiórek A. Management Strategies in Septic Coagulopathy: A Review of the Current Literature. *Healthcare* (Basel). 2023 Jan 12;11(2):227. doi: 10.3390/healthcare11020227.
  170. Catenacci V, Sheikh F, Patel K, Fox-Robichaud AE. The prognostic utility of protein C as a biomarker for adult sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2022;26(1):21. Published 2022 Jan 14. doi:10.1186/s13054-022-03889-2
  171. Boscolo A, Spiezia L, De Cassai A, et al. Are thromboelastometric and thromboelastographic parameters associated with mortality in septic patients? A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2021;61:5-13. doi:10.1016/j.jcrc.2020.09.034
  172. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 2017; 176: 365–394.
  173. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Научное общество нефрологов России, 2015.
  174. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*

- Adv.* 2018;2(22):3360-3392. doi:10.1182/bloodadvances.2018024489
175. Warkentin T., Greinacher A. (Eds.). (2003). Heparin-Induced Thrombocytopenia (3rd ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9780824758844>
  176. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [published correction appears in *Chest*. 2005 Jan;127(1):416]. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):311S-337S. doi:10.1378/chest.126.3\_suppl.311S
  177. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J. Thromb. Haemost.* 2005;3,848–853.
  178. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, De Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case–control study. *Lancet Neurol.* 2009;8,998–1005.
  179. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80,355–376.
  180. Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2006;6,98–103.
  181. Решетняк Т.М. Лечение антифосфолипидного синдрома: современные стандарты. *Тромбоз, гемостазиология.* 2016; №1: 11-20.
  182. Wu X, Cao S, Yu B, He T. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus Vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2022 Oct 1;33(7):389-401. doi: 10.1097/MBC.0000000000001153.
  183. Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Comparison of the International Guidelines. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Aug 3;8:715878. doi: 10.3389/fcvm.2021.715878
  184. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open.* 2019 Apr 28;5(1):e000924. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000924.
  185. Bala MM, Paszek E, Lesniak W, Wloch-Kopec D, Jasinska K, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jul 13;7(7):CD012534. doi: 10.1002/14651858.CD012534.pub2.
  186. Silva FF, Carvalho JF. Intensity of anticoagulation in the treatment of thrombosis in the antiphospholipid syndrome: a meta-analysis. *Rev Bras Reumatol.* 2015 Mar-Apr;55(2):159-66. doi: 10.1016/j.rbr.2014.08.016.
  187. Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cath?bras P, Laporte S. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2014 Jun;13(6):595-608. doi: 10.1016/j.autrev.2013.11.004
  188. Ruiz-Irastorza G, Hunt BJ, Khamashta MA. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2007 Dec 15;57(8):1487-95. doi: 10.1002/art.23109.
  189. Shibuya M, Kimura Y, Takuma S, Kamekura N, Fujisawa T. Cardiovascular Considerations in Anesthetic Management for a Patient With Antiphospholipid Syndrome and Decreased Cardiac Function: A Case Study. *Anesth Prog.* 2021 Mar 1;68(1):33-37. doi: 10.2344/anpr-67-03-07. 43.
  190. Miller's Anesthesia, 2-Volume Set 9th Ed. /Editors: M. Gropper, L. Eriksson, L.Fleisher, J. Wiener-Kronish, N. Cohen, K. Leslie - Elsevier; - 2019-3112 p

191. Stoelting's anesthesia and co-existing disease, seventh edition/ R. L. Hines, K.E. Marschall. - by Elsevier, Inc.- 2018 - 740 p.
192. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009; 15:639–658.
193. Mauser-Bunschoten EP, Kleine Budde I, Lopaciuk S, et al. An ultrapure plasma-derived monoclonal antibody-purified factor IX concentrate (Nonafact(R)), results of phase III and IV clinical studies. *Haemophilia* 2011; 17:439–445.
194. Strauss T, Lubetsky A, Ravid B, et al. Recombinant factor concentrates may increase inhibitor development: a single centre cohort study. *Haemophilia* 2011; 17:625–629.
195. Pruthi RK, Mathew P, Valentino LA, et al. Haemostatic efficacy and safety of bolus and continuous infusion of recombinant factor VIIa are comparable in haemophilia patients with inhibitors undergoing major surgery. Results from an open-label, randomized, multicenter trial. *Thromb Haemost* 2007; 98:726–732.
196. Iorio A, Matino D, D'Amico R, Makris M. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8):CD004449.
197. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2408–2414.
198. Togioka BM, Burwick RM, Kujovich JL. Delivery and neuraxial technique outcomes in patients with hemophilia and in hemophilia carriers: a systematic review. *J Anesth.* 2021 Apr;35(2):288-302. doi: 10.1007/s00540-021-02911-1.
199. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and non-obstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg.* 2009 Aug;109(2):648-60. doi: 10.1213/ane.0b013e3181ac13d1.
200. Moharrami A, Mafi AH, Fallah E, Salehi M, Mortazavi SMJ. Total joint arthroplasty in the patients with haemophilia: General or neuraxial anaesthesia? *Haemophilia.* 2022 Jul;28(4):e95-e97. doi: 10.1111/hae.14509. Memtsoudis SG, Cozowicz C, Bekeris J, Bekere D, et al. Anaesthetic care of patients undergoing primary hip and knee arthroplasty: consensus recommendations from the International Consensus on Anaesthesia-Related Outcomes after Surgery group (ICAROS) based on a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2019 Sep;123(3):269-287. doi: 10.1016/j.bja.2019.05.042.
201. Cesur S, G?rkan Y, T?rky?lmaz N, Ku? A, Aksu C. Eri?kin hemofili hastas?nda ultrason rehberli?inde penil blok ile cerrahi anestezi [Surgical anesthesia using ultrasound-guided penile nerve block for adult hemophilia patient]. *Agri.* 2020 Aug;32(3):162-163. Turkish. doi: 10.5505/agri.2018.27676.
202. Li S, Qu B, Ma W, Li Y. Perioperative anaesthesia and coagulation management of haemophilia patients receiving total hip and knee replacement arthroplasty: Experience from a case series. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2019 Sep-Dec;27(3):2309499019874931. doi: 10.1177/2309499019874931.
203. Coppola A, Windyga J, Tufano A, et al. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (2):CD009961.
204. Santagostino E, Escobar M, Ozelo M, et al. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeds and for the prevention of surgery-related bleeding in congenital haemophilia with inhibitors. *Blood Rev* 2015; 29 (Suppl 1):S9–S18.
205. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20:369–375.
206. Howman R, Barnes C, Curtin J, et al. The clinical efficacy and safety of the FVIII/VWF concentrate, BIOSTATE(R), in children with von Willebrand disorder: a multi-centre retrospective review. *Haemophilia* 2011; 17:463–469.



207. Federici AB, Barillari G, Zanon E, et al. Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand's disease: results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. *Haemophilia* 2010; 16:101–110.
208. Federici AB, Sacco R, Stabile F, Carpenedo M, Zingaro E, Mannucci PM. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia* 2000; 6:71–77.
209. Reale SC, Farber MK, Lumbreras-Marquez MI, Connors JM, Carabuena JM. Anesthetic Management of Von Willebrand Disease in Pregnancy: A Retrospective Analysis of a Large Case Series. *Anesth Analg.* 2021 Nov 1;133(5):1244-1250. doi: 10.1213/ANE.0000000000005502.
210. Peterson W, Tse B, Martin R, Fralick M, Sholzberg M. Evaluating hemostatic thresholds for neuraxial anesthesia in adults with hemorrhagic disorders and tendencies: A scoping review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021 May 4;5(4):e12491. doi: 10.1002/rth2.12491.
211. Baouahi H, Zerqouni Y, Doumiri M, Oudghiri N, Saoud AT. Le rôle du médecin anesthésiste-réanimateur dans la prise en charge de la femme enceinte porteuse de la maladie de Von Willebrand [The role of the anesthesiologist in the care of the pregnant woman with Von Willebrand Disease]. *Pan Afr Med J.* 2015 Dec 4;22:335. French. doi: 10.11604/pamj.2015.22.335.7997
212. DiStefano YE, Lazar MD. Successful Ultrasound-Guided Femoral Nerve Blockade and Catheterization in a Patient with Von Willebrand Disease. *Case Rep Anesthesiol.* 2015;2015:106306. doi: 10.1155/2015/106306
213. Neff AT, Sidonio RF Jr. Management of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014:536–541.
214. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma.* 2010; 69(3):489–500.
215. Knudson MM, Cohen MJ, Reidy R et al. Trauma, transfusions, and use of recombinant factor VIIa: a multicenter case registry report of 380 patients from the Western Trauma Association. *J Am Coll Surg.* 2011; 212(1):87–95.
216. Mitra B, Cameron PA, Parr MJ, Phillips L. Recombinant factor VIIa in trauma patients with the 'triad of death'. *Injury.* 2012; 43(9):1409–14.
217. Hahn RG. Adverse effects of crystalloid and colloid fluids. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2017;49(4):303-308. <http://doi:10.5603/AIT.a2017.0045>
218. Gillissen A, van den Akker T, Caram-Deelder C, et al. Association between fluid management and dilutional coagulopathy in severe postpartum haemorrhage: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):398. Published 2018 Oct 11. <http://doi:10.1186/s12884-018-2021-9>
219. Henriquez DDCA, Bloemenkamp KWM, Loeff RM, et al. Fluid resuscitation during persistent postpartum haemorrhage and maternal outcome: A nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;235:49-56. <http://doi:10.1016/j.ejogrb.2019.01.027>
220. Getrajdman C, Sison M, Lin HM, Katz D. The impact of crystalloid versus colloid on coagulation as measured by thromboelastometry in term parturients: an in vitro study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 May 20:1-8. <http://doi: 10.1080/14767058.2021.1929157>.
221. Boyd CJ, Brainard BM, Smart L. Intravenous Fluid Administration and the Coagulation System. *Front Vet Sci.* 2021 Apr 15;8:662504. <http://doi: 10.3389/fvets.2021.662504>.
222. Schol PBB, de Lange NM, Woiski MD, Langenveld J, Smits LJM, Wassen MM, Henskens YM, Scheepers HCJ. Restrictive versus liberal fluid resuscitation strategy, influence on blood loss and hemostatic parameters in mild obstetric hemorrhage: An open-label randomized controlled trial. (REFILL study). *PLoS One.* 2021 Jun 25;16(6):e0253765. <http://doi: 10.1371/journal.pone.0253765>.
223. Sevcikova S, Vymazal T, Durila M. Effect of Balanced Crystalloid, Gelatin and

- Hydroxyethyl Starch on Coagulation Detected by Rotational Thromboelastometry In Vitro. *Clin Lab*. 2017 Oct 1;63(10):1691-1700. [http://doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170505](http://doi:10.7754/Clin.Lab.2017.170505).
224. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39(1):46–54.
  225. Moore HB, Tessmer MT, Moore EE, Sperry JL, Cohen MJ, Chapman MP, Pusateri AE, Guyette FX, Brown JB, Neal MD, Zuckerbraun B, Sauaia A. Forgot calcium? Admission ionized-calcium in two civilian randomized controlled trials of prehospital plasma for traumatic hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 May;88(5):588-596. [http://doi: 10.1097/TA.0000000000002614](http://doi:10.1097/TA.0000000000002614).
  226. Byerly S, Inaba K, Biswas S, Wang E, Wong MD, Shulman I, Benjamin E, Lam L, Demetriades D. Transfusion-Related Hypocalcemia After Trauma. *World J Surg*. 2020 Nov;44(11):3743-3750. [http://doi: 10.1007/s00268-020-05712-x](http://doi:10.1007/s00268-020-05712-x).
  227. Chanthima P, Yuwapattanawong K, Thamjamrassri T, Nathwani R, Stansbury LG, Vavilala MS, Arbabi S, Hess JR. Association Between Ionized Calcium Concentrations During Hemostatic Transfusion and Calcium Treatment With Mortality in Major Trauma. *Anesth Analg*. 2021 Jun 1;132(6):1684-1691. [http://doi: 10.1213/ANE.0000000000005431](http://doi:10.1213/ANE.0000000000005431).
  228. Chung HS, Cho SJ, Park CS. Effects of liver function on ionized hypocalcaemia following rapid blood transfusion. *J Int Med Res*. 2012;40(2):572-82. [http://doi: 10.1177/147323001204000219](http://doi:10.1177/147323001204000219).
  229. Napolitano LM. Hemostatic defects in massive transfusion: an update and treatment recommendations. *Expert Rev Hematol*. 2021 Feb;14(2):219-239. [http://doi: 10.1080/17474086.2021.1858788](http://doi:10.1080/17474086.2021.1858788). Epub 2021 Jan 6. PMID: 33267678.
  230. Ditzel RM Jr, Anderson JL, Eisenhart WJ, Rankin CJ, DeFeo DR, Oak S, Siegler J. A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia: Is it time to change the lethal triad to the lethal diamond? *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Mar;88(3):434-439. [http://doi: 10.1097/TA.0000000000002570](http://doi:10.1097/TA.0000000000002570).
  231. Hall C, Nagengast AK, Knapp C, Behrens B, Dewey EN, Goodman A, Bommasamy A, Schreiber M. Massive transfusions and severe hypocalcemia: An opportunity for monitoring and supplementation guidelines. *Transfusion*. 2021 Jul;61 Suppl 1:S188-S194. [http://doi: 10.1111/trf.16496](http://doi:10.1111/trf.16496).
  232. DeBot M, Sauaia A, Schaid T, Moore EE. Trauma-induced hypocalcemia. *Transfusion*. 2022 Aug;62 Suppl 1:S274-S280. doi: 10.1111/trf.16959.
  233. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma*. 2008; 65(4):951–60.
  234. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM et al. Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Crit Care Med*. 2008; 36(7 Suppl):S325–39.
  235. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*. 2008 Jan;108(1):71-7. [http://doi: 10.1097/01.anes.0000296719.73450.52](http://doi:10.1097/01.anes.0000296719.73450.52).
  236. Alam HB, Pusateri AE, Kindzelski A, Egan D, et al. HYPOSTAT workshop participants. Hypothermia and hemostasis in severe trauma: A new crossroads workshop report. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Oct;73(4):809-17. [http://doi: 10.1097/TA.0b013e318265d1b8](http://doi:10.1097/TA.0b013e318265d1b8).
  237. Wang CH, Chen NC, Tsai MS, Yu PH, et al. Therapeutic Hypothermia and the Risk of Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine* (Baltimore). 2015 Nov;94(47):e2152. <http://doi:10.1097/MD.0000000000002152>.
  238. Simegn GD, Bayable SD, Fetene MB. Prevention and management of perioperative hypothermia in adult elective surgical patients: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Nov 14;72:103059. [http://doi: 10.1016/j.amsu.2021.103059](http://doi:10.1016/j.amsu.2021.103059).
  239. Harvey CJ. Evidence-Based Strategies for Maternal Stabilization and Rescue in Obstetric

Hemorrhage. AACN Adv Crit Care. 2018;29(3):284-294.  
<http://doi:10.4037/aacnacc2018966>

240. Kander T, Sch?tt U. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review. *J Int Med Res.* 2019;47(8):3559-3568. <http://doi:10.1177/0300060519861469>
241. Quine EJ, Murray L, Trapani T, Cooper DJ. Thromboelastography to Assess Coagulopathy in Traumatic Brain Injury Patients Undergoing Therapeutic Hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2021 Mar;11(1):53-57. doi: 10.1089/ther.2020.0025.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы**

**Заболотских Игорь Борисович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ, главный научный сотрудник ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, первый вице-президент ФАР, Краснодар, отв. редактор.

**Синьков Сергей Васильевич** – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, зам. гл. врача по мед. части ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК, Краснодар, отв. редактор.

**Буланов Андрей Юльевич** – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный внештатный трансфузиолог Департамента здравоохранения Москвы, Москва

**Воробьева Надежда Александровна** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет МЗ РФ, Архангельск, руководитель Региональным центром анти тромботической терапии Архангельской области, главный внештатный специалист - гемостазиолог МЗ Архангельской области.

**Еременко Александр Анатольевич** - д.м.н., профессор, руководитель отделения кардиореанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, член-корреспондент РАН, Москва

**Кузовлев Артем Николаевич** - д.м.н., заместитель директора-руководитель НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), член Президиума общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», г. Москва.

**Куликов Александр Вениаминович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, член правления ФАР, вице-президент АААР, председатель комитета ФАР по анестезиологии и интенсивной терапии в акушерстве, председатель регионального отделения ФАР по Свердловской области, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Минздрава Свердловской области, Екатеринбург

**Лебединский Константин Михайлович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И.

Мечникова» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Президент ФАР России, Санкт-Петербург

**Попов Александр Сергеевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

**Ройтман Евгений Витальевич** – д.б.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Президент Национальной Ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии, Москва

**Все члены рабочей группы заявили об отсутствии конфликта интересов.**

## Приложение А2. Методология разработки методических рекомендаций

В данных рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности доказательств (УДД) и уровню убедительности рекомендаций (УУР) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица А2-1

### Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А2-2

### Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица А2-3

### Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

<b>А</b>	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>В</b>	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
<b>С</b>	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### **Порядок обновления методических рекомендаций**

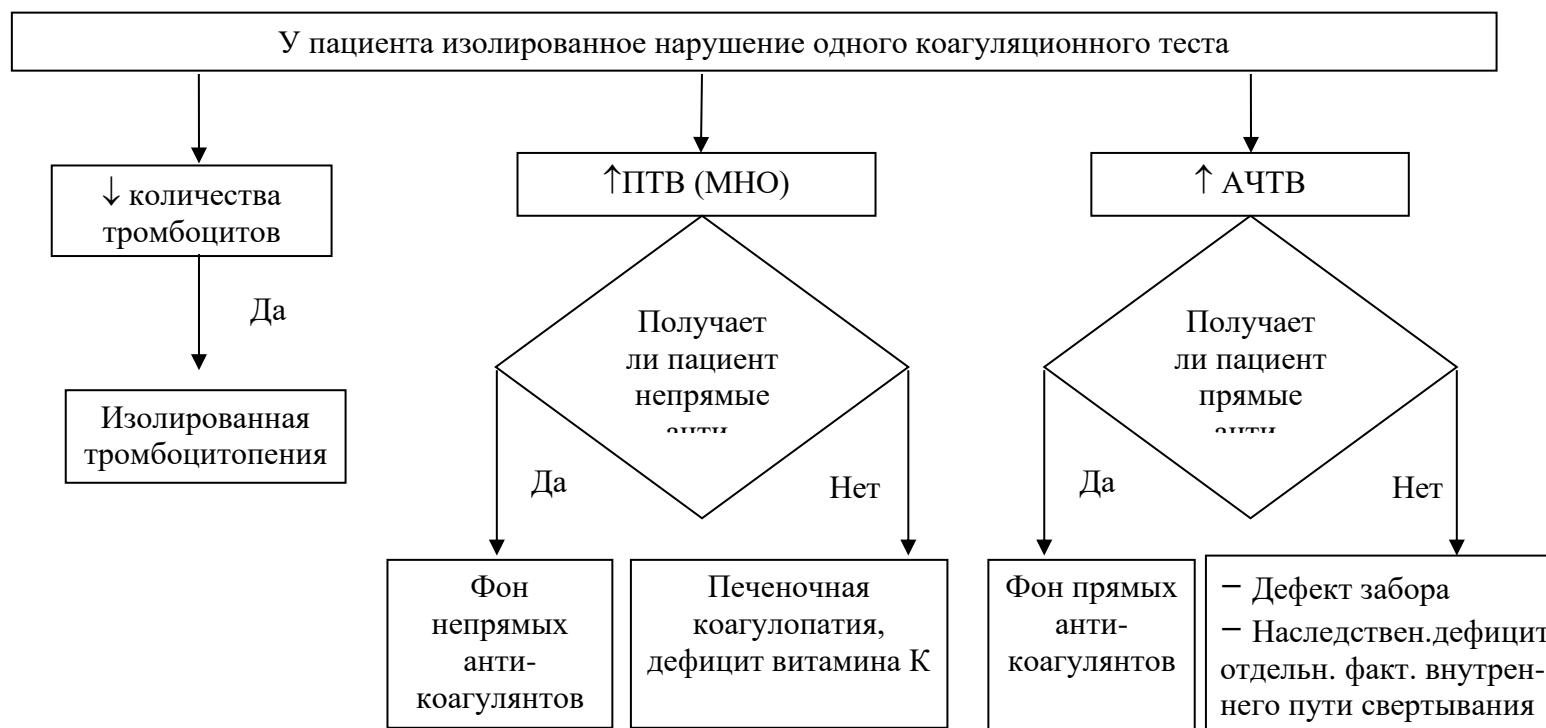
Методические рекомендации обновляются каждые 3 года.

## **Приложение А3. Связанные документы**

Данные рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

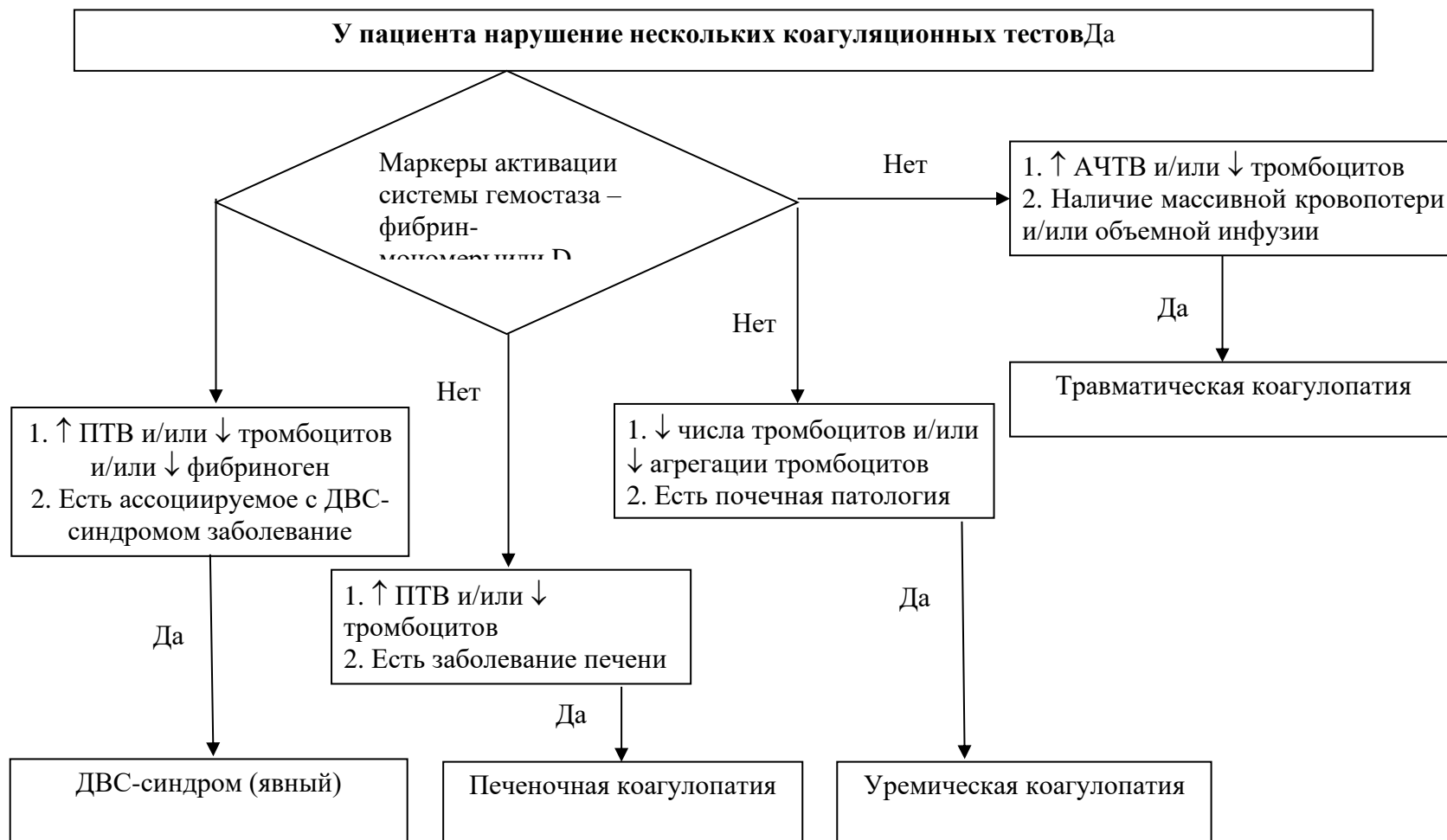
1. Порядок оказания медицинской помощи по Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 919н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология»
2. Приказ Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ N 103н от 28 февраля 2019 года «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»

## Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза (наличие одного лабораторного дефекта)

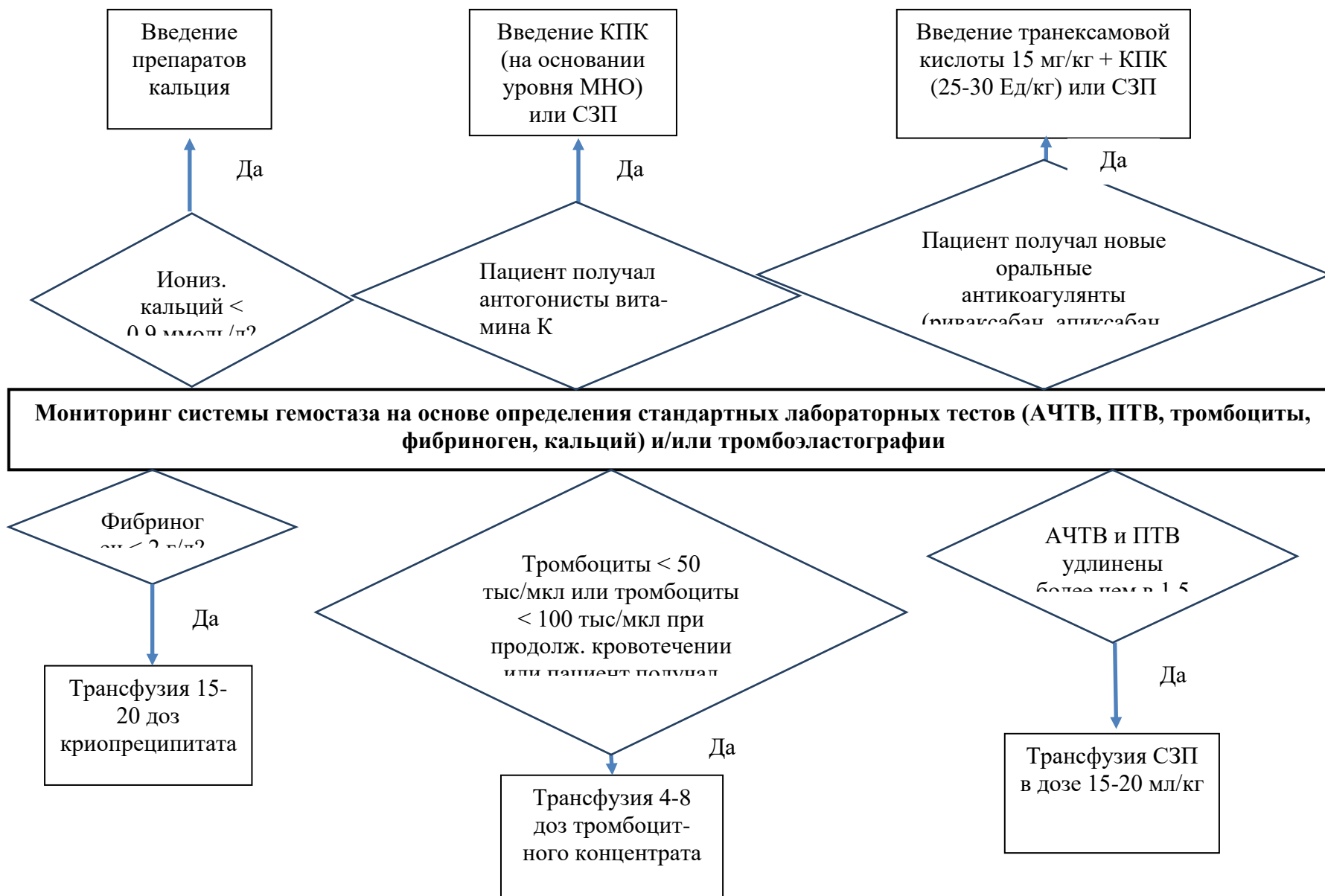




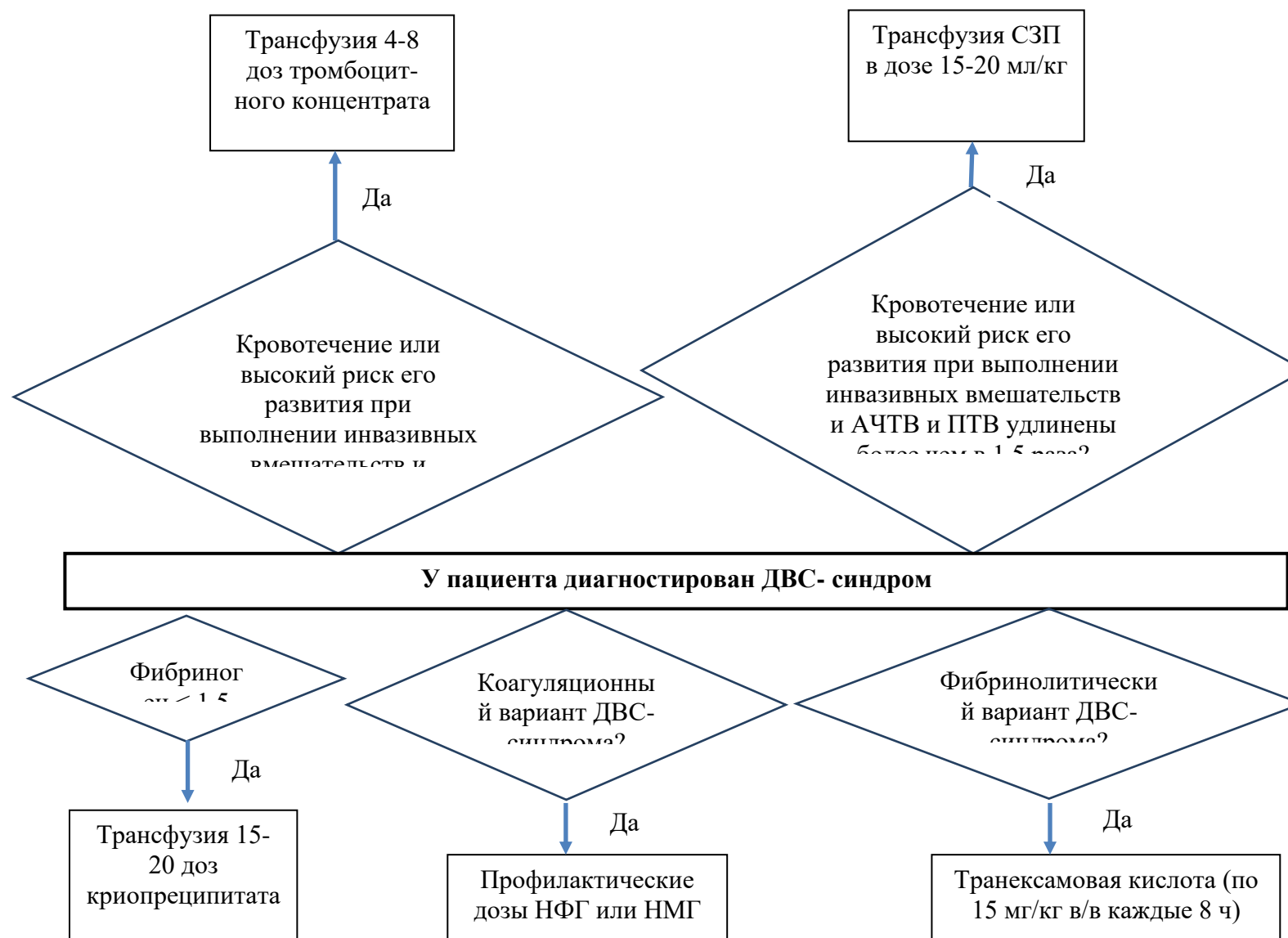
**Приложение Б2. Алгоритм ведения пациента. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза (наличие нескольких лабораторных дефектов)**



### Приложение Б3. Алгоритм ведения пациента. Коррекция травматической коагулопатии



## Приложение Б4. Алгоритм ведения пациента. Коррекция ДВС-синдрома





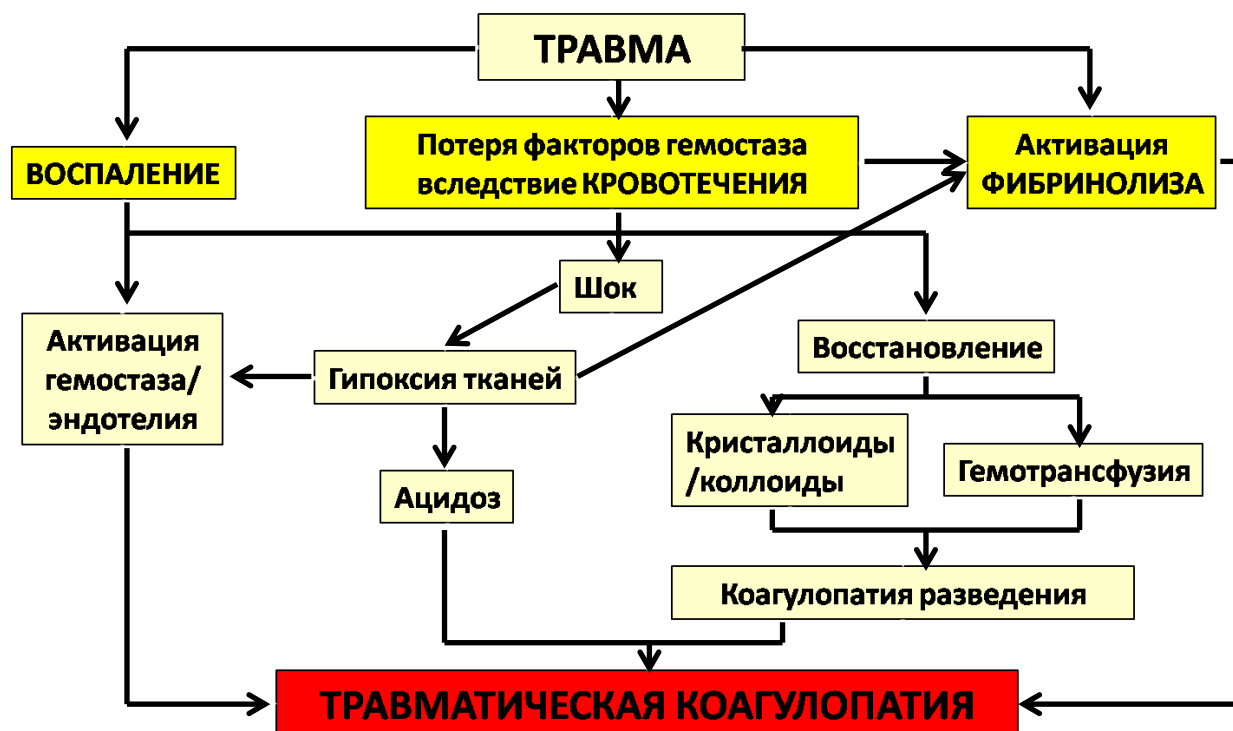
## **Приложение В. Информация для пациента**

В предоперационном периоде, во время выполнения оперативного вмешательства, а также после операции у Вас будет исследоваться состояние системы гемостаза. Это необходимо для того, чтобы своевременно выявить и предупредить нарушения гемостаза, которые могут привести к кровотечению или тромбозам.

Если у Вас имеются в анамнезе события, связанные с кровотечениями после незначительных травм и повреждений, если Вы принимаете препараты, влияющие на свертываемость крови, то Вы обязаны сообщить об этом лечащему врачу при поступлении в стационар. Возможно, Вам будет необходимо прервать перед операцией прием препаратов, влияющих на систему гемостаза. При выявлении у Вас нарушений гемостаза на любом из этапов периоперационного периода, будет проведена соответствующая коррекция, включающая в случае необходимости переливание препаратов крови.

Во время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в послеоперационном периоде возможно развитие осложнений, связанных с расстройствами системы гемостаза. В этом случае могут быть использованы дополнительные диагностические и лечебные мероприятия, направленные на устранение и предупреждение подобного рода осложнений.

# Приложение Г1. Патгенез развития травматической коагулопатии



## Приложение Г2. Классификация приобретенных тромбоцитопений

Нарушение образования:	Повышение скорости разрушения
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Миелодисплазия</li> <li>▪ Остеопороз</li> <li>▪ Острый лейкоз и миелопролиферативные заболевания</li> <li>▪ Дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты</li> <li>▪ Инфекции</li> <li>▪ Вирусные гепатиты</li> <li>▪ Химиотерапия</li> <li>▪ Отравления</li> <li>▪ Лучевая терапия и лучевая болезнь</li> <li>▪ Лекарственные вещества и токсиканты</li> </ul>	<p><i>Неиммунной этиологии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ДВС-синдром</li> <li>▪ ТТП</li> <li>▪ ГУС-синдром</li> <li>▪ HELLP-синдром</li> <li>▪ Вирусные инфекции</li> <li>▪ Химиотерапия</li> <li>▪ Злокачественные новообразования</li> <li>▪ Васкулиты</li> <li>▪ Бактериемия</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Перераспределение и дилуция</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Спленомегалия</li> <li>▪ Массивная трансфузия</li> </ul>	<p><i>Аутоиммунной этиологии</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ГИТ</li> <li>▪ ИТП</li> <li>▪ Лекарственная аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура</li> <li>▪ Антифосфолипидный синдром</li> </ul>

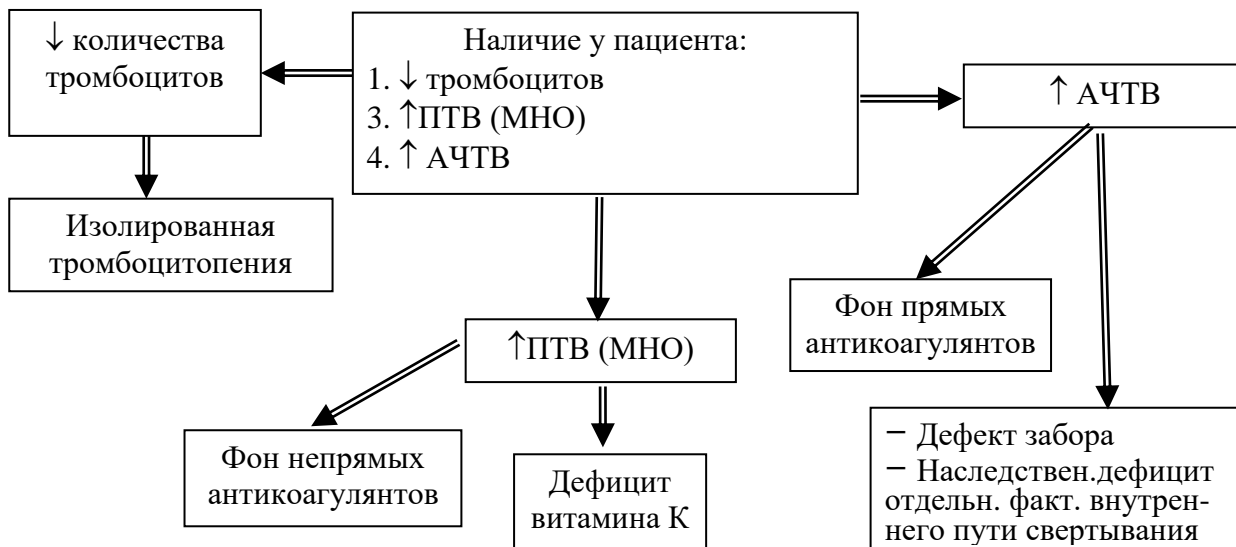
### Приложение Г3. Частота встречаемости наследственных коагулопатий

Коагулопатия	Частота встречаемости
Гемофилия А	1:5000 живых новорожденных мужского пола (80-85% всех гемофилий)
Гемофилия В	1:30000 живых новорожденных мужского пола
Болезнь Виллебранда	1:300000 человек
Афибриногенемия	1:1000000 населения
Дефицит факторов X, V и протромбина	Выраженный дефицит наблюдается достаточно редко 1:1000000 живых новорожденных (аутосомно-рецессивный тип наследования)
Дефицит VII фактора	1:500000 населения
Дефицит XI фактора	1:1000000 населения
Дефицит XIII фактора	1:5000000 человек (аутосомно-рецессивный тип наследования)

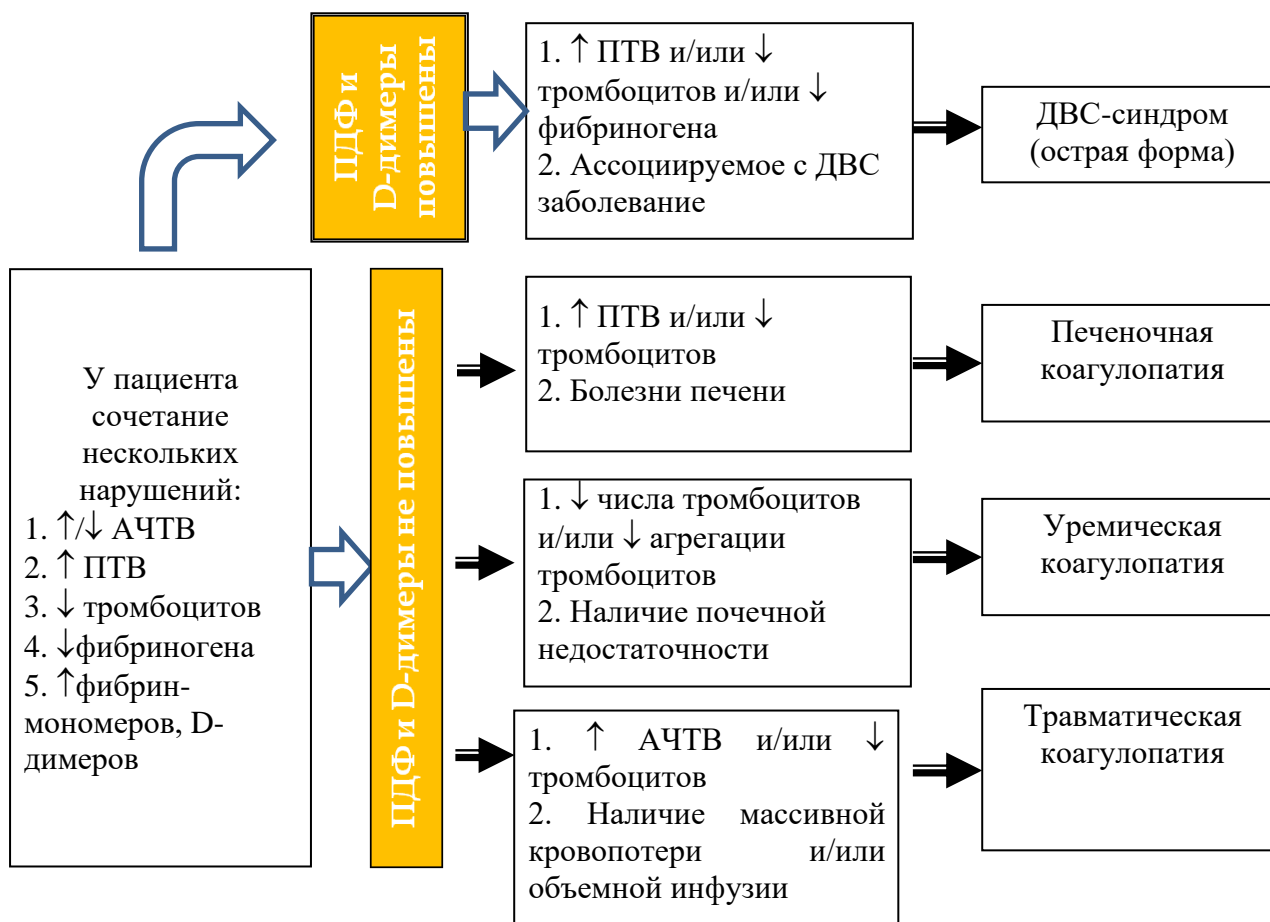


# Приложение Г4. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза

## Часть 1 – наличие одного лабораторного дефекта



## Часть 2 – наличие нескольких лабораторных дефектов



## Приложение Г5. Дифференциальная диагностика наследственных коагулопатий

Коагулопатия	Диагностика		
	ПТВ	АЧТВ	Дополнительные методы
Гемофилия А	-	++	Уровень активности фактора VIII
Гемофилия В	-	+	Уровень активности фактора IX
Болезнь Виллебранда	-	+/-	Индукцированная агрегация с ристоцитином, активность фактора Виллебранда, количество тромбоцитов
Афибриногенемия	-	-	ТВ, фибриноген и его активность, рептилазное время свертывания
Дефицит ф. X, V и протромбина	+	+	Активность факторов
Дефицит ф. VII	+	-	Активность фактора
Дефицит ф. XI	-	+	Активность фактора
Дефицит ф. III	-	-	Активность фактора

- не изменяется ++ выраженное удлинение

## Приложение Г6. Целевой уровень активности дефицитных факторов свертывания при гемофилии в периоперационном периоде

Объем оперативного вмешательства	Интраоперационная активность фактора	Сроки лечения
Эндоскопия с биопсией, артроскопия, биопсия кожи и молочной железы, лимфатических узлов, стоматология	30-60%	3-4 дня
То же + значительное натяжение тканей по линии разреза	60%	3-4 дня
Абдоминальная хирургия, ортопедия, кардиохирургия, нейрохирургия	80-150%	При надежном хирургическом гемостазе - постепенное снижение концентрации фактора с 4-5 дня
То же + значительное натяжение тканей по линии разреза; операции на мышцах, участвующих в поддержании позы; большие ортопедические вмешательства	150%	До 10 дней, редко – до 6 недель (активность фактора 50-60%)

## Приложение Г7. Алгоритм диагностики и лечения гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ)

ШКАЛА «4Т»		Баллы
<b>Тромбоцитопения</b>		
Снижение >50 % или потеря числа тромбоцитов 20-100 x 10 <sup>9</sup> /л		2
Снижение 30-50 % или потеря числа тромбоцитов 10-19 x 10 <sup>9</sup> /л		1
Снижение <30 % или потеря числа тромбоцитов <10 x 10 <sup>9</sup> /л		0
<b>Время от начала снижения числа тромбоцитов</b>		
5-10 дней (или 1 день при применении гепарина в течение предыдущего месяца)		2
Начало тромбоцитопении после 10-го дня		1
Снижение <4 дней без дальнейшего прогрессирования		0
<b>Тромбоз и другие осложнения</b>		
Вновь возникший (подтвержденный) тромбоз; некроз кожи; острая системная реакция после болюсного введения гепарина		2
Прогрессирование или рецидив тромбоза; повреждение кожи без некроза; подозрение на тромбоз		1
Нет		0
<b>Тромбоцитопения вследствие других причин</b>		
Нет		1
Возможно		1
Да		0
<p><b>Примечание:</b> <i>клиническая оценка шкалы «4Т»</i>  <i>Thrombocytopenia</i> – тромбоцитопения,  <i>Timing</i> – время от начала снижения числа тромбоцитов,  <i>Thrombosis</i> – тромбоз,  <i>Their cause</i> – тромбоцитопения вследствие других причин) предназначен для стратификации риска развития ГИТ у больных.</p>		
<p><b>Оценка результата – 3 степени клинической вероятности ГИТ:</b>            I степень (высокая) = 6-8 баллов            II степень (средняя) = 4-5 баллов            III степень (низкая) = 0-3 балла.</p>		
<p><b>Лабораторная диагностика - обнаружении специфических IgG к комплексу гепарин/ТФ-4</b></p>		
<p><b>При II-III степени – срочная отмена гепарина и перевод на альтернативные антикоагулянты.</b></p>		
<b>Группа препаратов</b>	<b>Наименование</b>	
Фондапаринукс Na	Арикстра	
НОАК	Ксабаны (анти Ха) Гатраны (анти Па)	
Прямые ингибиторы тромбина	Бивалирудин (лепирудин, ангиокс)	
Плазмаобмен	Для пациентов не восприимчивых к медикаментозной терапии	
Трансфузия тромбоцитов	Отмытые тромбоциты (при выраженной тромбоцитопении и кровотечении)	

## Приложение Г8. Сравнительная характеристика ГИТ I и ГИТ II типов

	<b>ГИТ I тип</b>	<b>ГИТ II тип</b>
<b>Механизм</b>	<b>Не иммунный.</b> Прямое взаимодействие молекул НФГ с мембраной Тб, вызывающее впоследствии активацию и агрегацию Тб с развитием тромбоцитопении	<b>Иммунный.</b> Образование специфических Ig G, взаимодействующих с комплексами из гепарина и TF4; образовавшиеся иммунные комплексы (ИК) связываются с Fc рецепторами на поверхности Тб, что ведет к их активации и агрегации с развитием тромбоцитопении. ИК способны активировать/повреждать клетки эндотелия, приводя к образованию тканевого тромбопластина, повышающего синтез тромбина и риск тромботических осложнений
<b>Количество Тб</b>	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ $\geq 50\%$ от исходного уровня	$\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ $\leq 50\%$ от исходного уровня
<b>Проявления</b>	В течение первых 4 дней	В течение 4-15 дней Среди пациентов с анамнезом применения НФГ в течение последних 100 дней – до 24 часов*
<b>Тромбозы</b>	Редко	Часто
<b>Лечение</b>	Отмена гепарина	Назначение альтернативных антикоагулянтов

## Приложение Г9. Регионарные методики анестезии при приёме препаратов, влияющих на систему гемостаза

Препарат и доза	Высокий риск развития индуцированного блокадой кровотечения (нейроаксиальные методы анестезии и глубокие блокады нервов)		
	Время от последнего приема препарата до вмешательства	Целевой лабораторный контроль	Время от вмешательства до следующей дозы препарата
<b>Антагонисты витамина К<sub>1</sub></b>	До целевого лабораторного значения: (около 3 дней аценокумарол; 5 дней варфарин, флуиндион; 7 дней фенпрокумон)	МНО нормальный	
<b>Низкая доза прямого ингибитора фактора Ха</b>	24 ч ривароксабан, эдоксабан (30 ч, если CrCl <30 мл/мин), 36 ч апиксабан	Нет тестирования	
<b>Высокая доза прямого ингибитора фактора Ха</b>	72 ч или до целевого лабораторного значения (до целевого лабораторного значения, если клиренс креатинина <30 мл/мин)	Уровень прямого ингибитора фактора Ха <30 нг/мл (альтернатива: анти-Ха < 0,1 ЕД/мл)	Низкие дозы: в соответствии с рекомендациями по профилактике ВТЭО после операции (около 8 ч после операции). Рассмотрим длительный временной интервал после геморрагических осложнений
<b>Дабигатран низкая доза</b>	48 ч	Нет тестирования	
<b>Дабигатран высокая доза</b>	72 ч или до целевого лабораторного значения (до целевого лабораторного значения, если клиренс креатинина <50 мл/мин)	Уровень дабигатрана < 30 нг/мл (альтернатива: тромбиновое время в нормальном диапазоне местной лаборатории)	Высокие дозы: в соответствии с рекомендациями по терапевтической антикоагуляции (около 24 ч после операции)
<b>НМГ низкая доза &lt;50 МЕ анти-Ха/кг/день эноксапарин &lt; 40 мг/день</b>	12 ч (24 ч, если клиренс креатинина < 30 мл/мин)	Нет тестирования	
<b>НМГ высокая доза НФГ низкая доза &lt;200 МЕ/кг/день подкожно &lt;100 МЕ/кг/день внутривенно</b>	24 ч (48 ч, если клиренс креатинина <30 мл/мин) или до целевого лабораторного значения (особенно если клиренс креатинина <30 мл/мин) 4 ч	анти-Ха < 0,1 МЕ/мл Нет тестирования	Антагонисты витамина К <sub>1</sub> , ПОАК, НМГ высокие дозы, НФГ высокие дозы не следует вводить с расположенным катетером in situ Низкие дозы НФГ: 1 ч внутривенно в сердечно-сосудистой хирургии
<b>НФГ высокие дозы</b>	До целевого лабораторного значения (около 6 ч, если внутривенно, 12 ч подкожно)	АЧТВ или анти-Ха или АВС в нормальном диапазоне местной лаборатории	
<b>Фондапаринукс низкая доза &lt;2,5 мг/сут</b>	36 ч (72 ч, если клиренс креатинина <50 мл/мин)	Нет тестирования	

<b>Фондапаринукс высокая доза</b>	до целевого лабораторного значения (около 4 дней)	Калиброванный анти-Ха < 0.1 ЕД/мл	
<b>Аспирин низкая доза &lt; 200 мг/ день</b>	0	Нет тестирования	Обычно назначается в следующий момент времени
<b>Аспирин высокая доза</b>	От 3 дней (при нормальном количестве тромбоцитов) до 7 дней	(рассмотрим специфические тесты функции тромбоцитов в нормальном диапазоне местной лаборатории)	6 часов
<b>Ингибитор P2Y12</b>	5 дней тикагрелор От 5 до 7 дней клопидогрель 7 дней прасугрель или до целевого лабораторного значения		0-ч клопидогрель 75мг 24 ч Прасугрель, тикагрелор 2 дня клопидогрель 300мг
<b>Аспирин низкая доза плюс антикоагулянт</b>	Аспирин: 0 + временной интервал специфического антикоагулянта	специфический лабораторный тест на комбинированный антикоагулянт	Низкий уровень аспирина: обычно назначается в следующий момент времени Комбинированный антикоагулянт, антиагрегантный препарат: согласно рекомендациям по терапевтической антикоагуляции, ингибированию тромбоцитов (около 24 ч после операции)
<b>Аспирин низкая доза и плюс антиагреганты</b>	Аспирин: 0 и временной интервал специфического антиагрегантного препарата	(рассмотрим специфический лабораторный тест на комбинированный антиагрегантный препарат)	