

Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов

На основе клинических рекомендаций, утвержденных решением Президиума общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 31.08.18

© Е.В. ГРИГОРЬЕВ¹, К.М. ЛЕБЕДИНСКИЙ², А.В. ШЕГОЛЕВ³, С.В. БОБОВНИК⁴, А.Ю. БУЛАНОВ⁵,
И.Б. ЗАБОЛОТСКИХ⁶, С.В. СИНЬКОВ⁶, Н.П. ШЕНЬ⁷, Р.А. КОРНЕЛЮК¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Минобрнауки России, Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;

⁵ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

Массивная кровопотеря остается одной из наиболее актуальных проблем для всей сферы медицины критических состояний. Данная патология представляет сложность как в отношении подходов к интенсивной терапии, так и в отношении осложнений, возникающих на фоне этой терапии. В клинических рекомендациях изложены современные представления об особенностях реанимации и интенсивной терапии острой массивной кровопотери у взрослых пациентов.

Ключевые слова: кровопотеря, шок, коагулопатия, гемодинамика, трансфузия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьев Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8370-3083>

Лебединский К.М. — <https://orcid.org/0000-0002-5752-4812>

Шеголев А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6431-439X>

Бобовник С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0284-2490>

Буланов А.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-6999-8145>

Заболотских И.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>

Синьков С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4483-4077>

Шень Н.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3256-037>

Корнелюк Р.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2654-2727>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Григорьев Е.В., Лебединский К.М., Шеголев А.В., Бобовник С.В., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков С.В., Шень Н.П., Корнелюк Р.А. Реанимация и интенсивная терапия при острой массивной кровопотере у взрослых пациентов *Анестезиология и реаниматология*. 2020;1:5-24. <https://doi.org/doi.org/10.17116/anaesthesiology20200115>

Resuscitation and intensive care in acute massive blood loss in adult patients*

© E.V. GRIGORYEV¹, K.M. LEBEDINSKI², A.V. SCHEGOLEV³, S.V. BOBOVNIK⁴, A.YU. BULANOV⁵, I.B. ZABOLOTSKIKH⁶,
S.V. SINKOV⁶, N.P. SHEN⁷, R.A. KORNELYUK¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, Kemerovo, 650002, Sosnoviy blvd, 6;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, Saint-Petersburg, 191015, Kirochnaya ul. 41;

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov Russian Ministry of Defense, Russia, Saint-Petersburg, 194044, ul. Akademika Lebedeva, 6;

⁴Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Northern State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk, 163000, Prospect Troitsky, 51;

⁵City Clinical Hospital No.52 of Moscow Healthcare Department, Russia, Moscow, 123182, ul. Pekhhotnaya, 3;

⁶Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Krasnodar, 350063, ul. Mitrofana Sedina, 4;

⁷Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, 625023, Tyumen, 625023, ul. Odesskaya, 54

ABSTRACT

Massive blood loss remains one of the most pressing problems for the entire sphere of medicine in critical conditions. This pathology is difficult both in terms of approaches to intensive care and in relation to complications arising from this therapy. The clinical recommendations set forth modern ideas about the features of resuscitation and intensive care of acute massive blood loss in adult patients.

Keywords: blood loss, shock, coagulopathy, hemodynamics, transfusion.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Grigoryev E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8370-3083>
 Lebedinskii K.M. — <https://orcid.org/0000-0002-5752-4812>
 Schegolev A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6431-439X>
 Bobovnik S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0284-2490>
 Bulanov A.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-6999-8145>
 Zabolotskikh I.B. — <https://orcid.org/0000-0002-3623-2546>
 Sinkov S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4483-4077>
 Shen N.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3256-037>
 Kornelyuk R.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2654-2727>; e-mail: kornr@kemcardio.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Grigoryev E.V., Lebedinskii K.M., Shchegolev A.V., Bobovnik S.V., Bulanov A.Yu., Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Shen N.P., Kornelyuk R.A. Resuscitation and intensive care in acute massive blood loss in adults. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologya I Reanimatologiya*. 2020;1:5-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200115>

Список сокращений

АД — артериальное давление
 АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 КПК — концентрат протромбинового комплекса
 КТ — компьютерная томография
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОМК — острая массивная кровопотеря
 ОЦК — объем циркулирующей крови
 ПОН — полиорганная недостаточность
 ПТВ — протромбиновое время
 СЗП — свежемороженая плазма
 ТЭГ — тромбоэластография
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ЧМТ — черепно-мозговая травма
 CaO₂ — содержание кислорода в артериальной крови
 CvO₂ — содержание кислорода в венозной крови
 DO₂ — доставка кислорода
 VO₂ — потребление кислорода

Массивная кровопотеря определяется как потеря одного и более объема циркулирующей крови (ОЦК) в течение 24 часов, либо потеря 50% ОЦК в течение 3 часов, либо кровотечение со скоростью более 150 мл/мин.

Клинически такая кровопотеря проявляется снижением уровня систолического артериального давления (АД) менее 90 мм рт.ст. и повышение частоты сердечных сокращений более 110 ударов в минуту [1].

Острая массивная кровопотеря (ОМК) на фоне проведения интенсивной терапии с позиции патофизиологии может быть рассмотрена как совокупность шока, острой коагулопатии и синдрома массивных трансфузий, что в окончательном варианте приводит к формированию полиорганной недостаточности (ПОН) у пациента, находящегося в критическом состоянии [2–6].

Массивная кровопотеря продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем для всей сферы медицины критических состояний: для работы бригад скорой ме-

дицинской помощи, для врачей urgentной хирургии различного профиля, для специалистов службы крови и для врачей отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии [7–9]. Данная когорта пациентов представляет сложность в отношении риска развития коагулопатии на фоне продолжающегося кровотечения, что в конечном итоге приводит на фоне лечения к формированию синдрома массивных трансфузий и независимому от других факторов риску ПОН [10, 11]. Причины ОМК, приводящей к шоку, широко варьируют: акушерско-гинекологическая патология, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, периперационные кровотечения, разрывы аневризмы, эрозивные кровотечения, сосудистая патология и т.д. [11, 12].

В основе неблагоприятных последствий ОМК лежит ряд патофизиологических механизмов, основным из которых является геморрагический шок, связанный с недостаточной доставкой кислорода. Доказано, что независимыми предикторами летального исхода являются острая гиповолемия, гипофибриногенемия, ацидоз и гипотермия [11, 12].

Во многих современных зарубежных рекомендациях по проблеме массивной кровопотери обращается принципиальное внимание на то, что данная проблема является мультидисциплинарной. Для высокопрофессиональной работы по оказанию помощи пациентам с ОМК необходимо тесное сотрудничество анестезиолого-реанимационной команды со специалистами хирургического профиля, трансфузиологами, гемостазиологами и гематологами. В каждом лечебном учреждении, в котором оказывается медицинская помощь пациентам с ОМК, должны быть разработаны и внедрены в клиническую практику протоколы ОМК на основе стандартов с доказательной базой и с обязательным внедрением контроля качества выполнения данных протоколов. Своевременно начатый адекватный комплекс противошоковых мероприятий при ОМК имеет огромное влияние на выживаемость пациентов. Поэтому протокол ОМК своевременного и адекватного мультидисциплинарного подхода является ключом к улучшению результатов лечения пациентов с ОМК. В ряде крупных зарубежных исследований и в рекомендациях по ведению пациентов с кровопотерей

отмечается, что несоблюдение данного протокола приводит к снижению выживаемости таких пациентов [1, 12—13].

Этиология, эпидемиология и патофизиология острой кровопотери

ОЦК у взрослого человека рассчитывается как 7% от массы тела. Расчетный ОЦК составляет, таким образом, около 5 л у человека массой 70 кг. ОЦК варьирует в зависимости от возраста, пола, телосложения, физиологического состояния. Кроме того, на исходный ОЦК оказывает влияние ряд таких факторов, как потери из организма во внешнюю среду (диурез, гипертермия) или перемещение воды между водными пространствами организма (отеки).

Ведущими последствиями острой кровопотери являются нарушение периферической перфузии, критическое снижение системной доставки кислорода, снижение доставки нутриентов и, как результат, формирование шока. Доставка кислорода (DO_2 , $млO_2/мин/м^2$) является производным сердечного индекса (СИ, $л/мин/м^2$) и содержания кислорода в артериальной крови (CaO_2 , $млO_2/л$ крови, показатель рассчитывается как $1,34 \times$ концентрация гемоглобина, $г/л \times SaO_2 + 0,03 \times PaO_2$, в котором SaO_2 — насыщение гемоглобина кислородом, выраженное в долях единицы, PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови). В условиях нормального аэробного обмена потребление кислорода (VO_2) будет меняться в соответствии с метаболическими потребностями. Показатель потребления кислорода рассчитывается как $СИ \times (CaO_2 - CvO_2)$, в котором CaO_2 и CvO_2 — содержание кислорода в артериальной крови и смешанной венозной крови соответственно, СИ — сердечный индекс.

Производным из данных уравнений показателем, который показывает фракцию кислорода, доставленную к тканям, является коэффициент экстракции кислорода, определяемый как $ErO_2 = (CaO_2 - CvO_2) / CaO_2$.

В условиях кровопотери и геморрагического шока быстрое снижение ОЦК ведет к уменьшению сердечного выброса и пропорциональному снижению DO_2 с сохранением практически нормальных показателей потребления кислорода из-за перераспределения крови в область с повышенной потребностью в кислороде. В условиях кровопотери наблюдается увеличение экстракции кислорода из крови в периферических тканях, что усиливает эффективность утилизации кислорода при начинающейся циркуляторной и гемической гипоксии. Наблюдается гипоксическое перераспределение крови, вследствие специфической для отдельных органов реакции микроциркуляции в «периферических» органах (за исключением сердца, головного мозга и надпочечников) органный кровоток снижается [11, 14]. Одновременно с этим отмечается увеличение числа «эффективных капилляров». Возобновление кровотока через подобные капилляры усиливает возможность микроциркуляторного кровотока в «шоковых» органах. Интенсивность данного процесса пропорциональна уровню гипоксии [15].

Подобный процесс называется «рекрутирование капилляров». Основными физиологическими средствами являются укорочение дистанции для движения кислорода в области цилиндра Круга между эритроцитами и клетками и увеличение поверхности капилляра для газообмена. Дальнейшее снижение DO_2 не может быть компенсировано модификацией микроциркуляции, что приводит к нарушению функции митохондрий и переходу к анаэробному балансу, что сопровождается снижением VO_2 и появлением линейной зависимости между DO_2 и VO_2 [11, 16].

Критическим показателем DO_2 для развития шока является 330—350 $мл/мин/м^2$. При острой кровопотере это состояние наблюдается как вследствие абсолютного снижения ОЦК (при сохранении соотношения жидкой части крови и форменных элементов и практически нормальных показателей концентрации гемоглобина), так и вследствие аутогемодилуции и агрессивной инфузионно-трансфузионной терапии, что сопровождается снижением концентрации гемоглобина и снижением гематокритного числа [11, 17].

В условиях декомпенсации острой кровопотери и снижения уровня DO_2 ниже критического происходит переключение метаболизма клеток и тканей на анаэробный тип. Функционирование клеток зависит от того, насколько аэробный и анаэробный тип метаболизма смогут поддерживать достаточный уровень аденозинтрифосфата для мембранного потенциала и синтеза белков. Считается, что некоторые ткани более резистентны к гипоксии (например, клетки скелетной и гладкой мускулатуры, гепатоциты, способные без значительного повреждения пережить 2,5-часовую гипоксию), в отличие от клеток головного мозга, фатальные расстройства в которых наблюдаются спустя несколько минут аноксии. Гипоксия приводит к нарушению функционирования мембранных ионных насосов, что в дальнейшем вызывает нарушение целостности мембраны и разрыв клетки. Следствиями гипоксии являются отсутствие энергии, внутриклеточный ацидоз, высвобождение свободных радикалов кислорода и потеря адениновых нуклеотидов из клетки [18, 19].

Механизмы компенсации острой кровопотери можно подразделить на гемодинамические и волевические. К первым относят сокращение венозной емкости, тахикардию и централизацию кровообращения, ко вторым — резорбцию жидкости из интерстиция в капилляры и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Острая коагулопатия. Имеются сведения, что кровопотеря, особенно кровопотеря при тяжелой травме, обладает времязависимым влиянием на тяжесть нарушения свертывания крови [11, 20—23].

Первично комбинация травматического повреждения и нарушения перфузии тканей вызывает коагулопатию, связанную со снижением уровня протеина С. Активированный протеин С реализует свой антикоагулянтный эффект за счет необратимой инактивации факторов Va и VIIIa [24]. Дальнейшая антикоагуляционная активность реализуется за счет деактивации ингибитора активатора плазминогена, что приводит к усилению фибринолиза [25]. В дополнение протеин С активирует рецептор клеточной поверхности, активируемый протеиназами-1 (PAR-1), тем самым реализуя ряд защитных клеточных эффектов за счет усиления противовоспалительной активности, антиапоптотической активности, защитной функции в отношении эндотелия, что повышает вероятность выживания организма при шоке [26]. Суммарно коагулопатия характеризуется системной коагулопатией/гипокоагуляцией в сочетании с гиперфибринолизом.

Повреждение гликокаликса. Эндотелий играет ключевую роль в патофизиологии острой массивной кровопотери, шока и коагулопатии [11, 21]. Повышенная сосудистая проницаемость при шоке характеризуется деградацией апикального слоя гликокаликса эндотелиоцитов, включая синдекан-1, который может быть использован как один из маркеров данного процесса деградации [27—29]. Симпатoadrenalовая активация в ходе шока является одним из факторов, вызывающих патологию эндотелия и деградацию гликокаликса. Индуцированная травмой коагулопа-

Таблица 1. Классификация острой кровопотери

Table 1. Classification of acute blood loss

Параметр	Класс			
	I	II	III	IV
Кровопотеря, мл	<750	750—1500	1500—2000	>2000
Кровопотеря, %	<15	15—30	30—40	>40
Частота пульса, мин ⁻¹	<100	100—120	120—140	>140
АД, мм рт.ст.	Норма	Сниженное	Сниженное	Сниженное
Частота дыхания, мин ⁻¹	14—20	20—30	30—40	>35
Диурез, мл/ч	>30	20—30	5—15	Анурия
Симптоматика ЦНС	Отсутствует	Возбуждение	Заторможенность	Летаргия

Примечание. АД — артериальное давление; ЦНС — центральная нервная система.

Note. BP — blood pressure; CNS — central nervous system.

тия при ОМК ассоциируется с разрушением гликокаликса, что подтверждается корреляцией маркеров эндотелиопатии; по данным вязкоэластических методов отмечаются характерные расстройства [11, 21, 30, 31].

Ацидоз. Анаэробный метаболизм в условиях шока и избыточное вынужденное переливание больших объемов несбалансированных кристаллоидных растворов ведут к метаболическому ацидозу [11, 32]. Причины нарушений свертывания на фоне острых расстройств pH обусловлены угнетением ферментной активности на фоне снижения pH ниже физиологических величин, угнетением функции тромбоцитов с формированием их сферической конфигурации без внешних псевдоподий, ингибирование генерации тромбина, усилению деградации фибриногена [11, 33, 34]. Вероятным вариантом стратегии инфузионной терапии с позиции измененного pH при шоке и кровопотере является прежде всего предпочтение компонентам крови, отказ от несбалансированных кристаллоидов или резкое ограничение их введения и/или переход к сбалансированным инфузионным кристаллоидным средам. Гипокальциемия является фактором, усугубляющим формирование коагулопатии на фоне метаболического ацидоза. Содержание свободного ионизированного кальция, необходимого для сборки факторов свертывания на поверхности тромбоцитов и эндотелия, коррелирует с уровнем pH [35]. Кальций необходим не только для полимеризации фибрина и функции тромбоцитов, но и для фибринолиза и активации системы протеина C [36]. Содержащие цитрат компоненты в донорской крови и коллоидные растворы усугубляют дефицит кальция в крови, равно как и накапливающийся при шоке лактат [11, 37].

Гипотермия — еще один важный фактор формирования коагулопатии. Снижение температуры ведет к нарушению функции ферментов, в том числе ферментов свертывания [7, 11, 13, 36]. Нарушается клеточный компонент гемостаза из-за снижения интенсивности агрегации и адгезии. Следует отметить и тот факт, что *in vivo* измерения гемостазиологических тестов могут отличаться от реальных условий организма, когда при ОМК свертывание происходит в условиях гипотермии [37]. Известно, что морфология тромбоцитов нарушается в условиях гипотермии, на каждый 1 °C гипотермии функция свертывания снижается на 10% от нормального потенциала [11].

Классификация острой кровопотери

Существует клиническая классификация острой кровопотери (табл. 1); I класс является «донорской» кровопотерей и не требует, как правило, специального вмеша-

тельства для ее коррекции, тогда как класс IV относится к категории массивной кровопотери, при которой невозможно обойтись без инфузионно-трансфузионной терапии [11, 13]. Разумеется, данная классификация имеет ограничения, так как не учитывает характер компенсации и физиологических реакций организма, однако является удобным инструментом первичной стратификации тяжести состояния пациента.

Диагностика и лечение острой массивной кровопотери

Первичное восстановление, диагностика и мониторинг кровотечения

Рекомендация 1. Необходима минимизация времени между травмой и операцией по остановке кровотечения у пациентов, нуждающихся в срочной хирургической остановке кровотечения (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — A**).

Рекомендация 2. Пациентов с тяжелой травмой необходимо транспортировать в учреждение, «подходящее» для лечения политравмы (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Комментарии. Данная рекомендация является основополагающей с точки зрения протокола ATLS (Advanced Trauma Life Support) и ряда официальных документов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Приоритетным считают раннее оказание помощи пострадавшим с тяжелой травмой в специализированных многопрофильных лечебных учреждениях — центрах политравмы.

Несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований, хорошо организованные ретроспективные исследования приводят доказательства необходимости раннего хирургического вмешательства у пациентов с травматическим или геморрагическим шоком [38, 39].

Рекомендация 3. До момента возможности выполнения окончательного оперативного гемостаза необходимо использовать жгут для остановки жизнеугрожающих кровотечений из открытых повреждений конечностей (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Комментарии. Кровоостанавливающие жгуты следует оставлять наложенными до выполнения хирургической остановки кровотечения, однако этот отрезок времени должен быть как можно короче. Неправильное или длительное наложение кровоостанавливающего жгута может привести к таким осложнениям, как паралич нерва и ишемия конеч-

ности, однако подобные осложнения возникают редко. В большинстве публикаций указано, что 2 ч — максимальное безопасное время наложения жгута. В военно-полевых условиях описаны случаи, в которых кровоостанавливающий жгут оставался наложенным в течение 6 часов с последующим полноценным восстановлением конечности.

Рекомендация 4. Рекомендуется избегать гипоксемии (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — A**).

Рекомендация 5. Рекомендуется нормовентиляция у пациентов с травмой и ОМК (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Рекомендация 6. Предлагается гипервентиляция при наличии признаков нарастающей церебральной грыжи (смещение структур головного мозга) (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Комментарии. Основными целями интубации трахеи и перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) являются обеспечение адекватной вентиляции и оксигенации, а также проходимости дыхательных путей. Ситуации, при которых интубация является обязательной: обструкция дыхательных путей, измененное сознание (оценка по шкале ком Глазго ≤ 8 баллов), геморрагический шок, гиповентиляция или гипоксия [40]. Следует рассмотреть возможность использования анестезии с быстрой последовательной индукцией [41].

Отрицательные эффекты гипоксии хорошо известны, особенно у пациентов с травматическим повреждением головного мозга [42, 43]. Некоторые исследователи, однако, предположили, что достижение существенной гипероксии (PaO_2 выше 200–300 мм рт.ст.) связано с повышенной смертностью [44].

Адекватная вентиляция может повлиять на исход у пациентов с тяжелой травмой. Существует тенденция к применению гипервентиляции у пациентов во время начальной помощи [45, 46], но у пациентов с травмой, особенно при наличии черепно-мозговой травмы (ЧМТ), гипервентиляция, по-видимому, повышает риск смерти по сравнению с пациентами, которые не подвергаются гипервентиляции [44]. Вазоконстрикция с уменьшением мозгового кровотока и нарушением перфузии тканей — потенциальный механизм отрицательного эффекта гипервентиляции и гипоксии. Рекомендуемый показатель артериального PaCO_2 должен составлять 35–40 мм рт.ст. Рекомендуют раннее применение малого объема вдоха (6–7 мл на 1 кг массы тела) с умеренным положительным давлением конца выдоха (до 5 мбар), особенно у пациентов с травматическим кровотечением, из-за опасности развития респираторного дистресс-синдрома.

Единственная ситуация, в которой индуцированная гипервентиляцией гипокания может играть положительную роль, — это нарастающая церебральная грыжа. Снижение мозгового кровотока острой гипоканией во время гипервентиляции вызывает снижение внутричерепного давления, которое может быть использовано в течение короткого периода времени до тех пор, пока другие терапевтические меры не станут эффективными [47, 48]. На практике подобное состояние сложно определить (вероятно нарастание брадикардии в отсутствие иных причин) и сложно контролировать (вероятно, использование капнографического мониторинга).

Рекомендация 7. Врач должен оценить степень кровопотери, учитывая физиологию пациента, анатомическую структуру повреждения, механизм травмы и ответ на на-

чальную терапию (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Комментарии. При принятии решения о начале немедленного хирургического гемостаза, согласно протоколу ATLS, следует учитывать механизм травмы в сочетании с тяжестью травмы. Индекс Альговера (отношение значения пульса к значению систолического АД) малочувствителен для исключения массивной кровопотери при тяжелой травме. В балльной шкале TASH (Trauma Associated Severe Hemorrhage) для оценки массивного кровотечения, связанного с травмой, использованы 7 параметров (уровень систолического АД, уровень гемоглобина, наличие внутрибрюшной жидкости, сложный перелом трубчатых костей и/или таза, частота сердечных сокращений, избыток оснований (BE) и пол пациента), что позволяет прогнозировать вероятность массивного переливания крови.

Рекомендация 8. У пациентов с геморрагическим шоком и известным источником кровотечения необходимо немедленно остановить кровотечение хирургическим путем, если первоначальные меры реанимации и консервативные методы остановки кровотечения безуспешны (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Рекомендация 9. Пациентов с геморрагическим шоком и неизвестным источником кровотечения необходимо немедленно дообследовать (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Комментарии. У пациента с геморрагическим шоком и с невыявленным явным источником кровотечения необходимо немедленно (непосредственно в реанимационном зале) обследовать состояние грудной клетки, брюшной полости и тазового кольца, которые представляют собой основные источники острой кровопотери при травме. Кроме клинического обследования, при первичной оценке рекомендуется выполнять рентгенографию грудной клетки и таза в сочетании с ультразвуковым исследованием (УЗИ) брюшной полости, иногда лапароцентез. Спиральная компьютерная томография (КТ) может заменить традиционное рентгенографическое исследование.

Рекомендация 10. Рекомендуется раннее выполнение методов визуализации (УЗИ и/или КТ) для выявления свободной жидкости при подозрении на травму туловища (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Рекомендация 11. Пациентам с массивным внутригрудным, внутрибрюшным или забрюшинным кровотечением и шоком рекомендуется срочное хирургическое вмешательство (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — A**).

Рекомендация 12. У гемодинамически стабильных пациентов рекомендуется дальнейшее обследование с помощью компьютерной томографии (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Комментарии. Ряд проспективных наблюдательных исследований определили высокую специфичность, точность и чувствительность первично проведенного УЗИ для обнаружения травмы живота у взрослых и детей. Положительный результат УЗИ предполагает наличие крови в брюшной полости, а отрицательный требует дальнейших диагностических исследований [49, 50]. Хотя считается, что КТ и лапароцентез более чувствительные методы, чем УЗИ для выявления крови в брюшной полости, эти диагностические методы отнимают больше времени и более инвазивны (лапароцентез).

В последние годы визуальная диагностика пациентов с травмами сместилась в сторону КТ. Более быстрая постановка диагноза с использованием КТ обеспечивает меньшее время пребывания пациента в отделении неотложной помощи, операционной и отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Диагноз, установленный по результатам КТ, значительно увеличивает вероятность выживания у пациентов с политравмой. КТ всего тела в качестве стандартного диагностического метода в самой ранней фазе реанимации у пациентов с политравмой обеспечивает дополнительную возможность диагностики травм головы, грудной клетки и возможных источников кровотечения. Некоторые авторы продемонстрировали пользу КТ с введением контрастного вещества [51].

Если КТ недоступна в приемном отделении или отделении неотложной помощи, проведение КТ-сканирования подразумевает транспортировку пациента в помещение, где проводится КТ, поэтому клиницист должен оценить значимость, потенциальный риск развития осложнений и предполагаемую пользу процедуры. Во время транспортировки необходимо контролировать все жизненно важные показатели и продолжать осуществлять инфузионную терапию и противошоковые мероприятия. У пациентов, гемодинамическая стабильность которых сомнительна, могут быть эффективными такие методы визуального обследования, как УЗИ и рентгенологическое исследование грудной клетки и таза. Следует тщательно контролировать время транспортировки до любого диагностического оборудования и от него у всех пациентов, которые являются гемодинамически нестабильными. В дополнение к начальной клинической оценке должно быть доступно лабораторное обследование пациента, включая общий анализ крови, уровни газов крови и лактата.

Пациенты с артериальной гипотензией (уровень систолического АД ниже 90 мм рт. ст.) и свободной жидкостью в брюшной полости по результатам УЗИ или КТ являются кандидатами для неотложной хирургической операции, если стабилизация состояния не достигается при первичной реанимации и инфузионной терапии [52].

Рекомендация 13. Изначально при поступлении пациента с ОМК необходимо определить группу крови, резус-фактор, уровень гемоглобина и гематокрита (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — A**).

Рекомендация 14. Рекомендуется повторно измерять уровень гемоглобина в качестве лабораторного маркера кровотечения. Исходные нормальные значения гемоглобина могут маскировать кровотечение (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Рекомендация 15. Определение уровней лактата и дефицита оснований рекомендуется в качестве чувствительных тестов для оценки и мониторинга степени кровопотери и шока (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Комментарии. Количество лактата, произведенного в ходе анаэробного гликолиза клетками, является косвенным маркером недостатка кислорода, гипоперфузии тканей и тяжести шока. Точно так же показатели дефицита оснований, полученные на основании анализа газов артериальной крови, дают косвенную оценку глобального ацидоза тканей из-за ухудшения перфузии. Доказана польза повторных измерений уровня лактата для прогнозирования выживания пациентов при шоке. Пациенты, у которых уровень лактата возвращается к нормальному диапазону (≤ 2 ммоль/л) в пределах 24 часов, имеют высокую вероятность выжива-

ния. Выживаемость снижается до 77%, если нормализация происходит в пределах 48 часов, и до 13% — у пациентов, у которых уровень лактата сохраняется выше 2 ммоль/л более 48 часов. Продолжительность периода нормализации уровня лактата связана с развитием посттравматической ПОН [53—55]. Польза определения уровня лактата у пациентов с травмой хорошо известна, однако специфичность метода снижается на фоне употребления алкоголя, поскольку алкоголь сам по себе может увеличивать уровень лактата в крови. При травме, связанной с употреблением алкоголя, дефицит оснований может быть лучшим прогностическим показателем, чем уровень лактата. Дефицит оснований артериальной или периферической венозной крови считается мощным независимым прогностическим маркером летальности у пациентов с травматическим геморрагическим шоком. Выделяют 3 степени дефицита оснований: слабая (от -3 до -5 мЭкв/л), умеренная (от -6 до -9 мЭкв/л) и тяжелая (< -10 мЭкв/л). Существует статистически значимая сильная связь между дефицитом оснований при госпитализации, необходимостью гемотрансфузии в первые 24 часа и риском развития посттравматической ПОН или смерти [56].

Рекомендация 16. Рутинная практика для обнаружения коагулопатии включает ранние и повторные определения протромбинового времени (ПТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровня фибриногена и количества тромбоцитов (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — A**) и/или метод тромбоэластографии (ТЭГ) (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Комментарии. Акцент делается на важности определения числа тромбоцитов и уровня фибриногена. Считают, что показатели стандартной коагуляции (ПТВ и АЧТВ) действительно отражают состояние свертывания, однако эти тесты отображают только первоначальную фазу свертывания крови и только первые 4% объема синтеза тромбина. Показатели традиционной коагулограммы могут быть нормальными, а результаты развернутого анализа состояния системы свертывания изменены. Кроме того, задержка верификации травматической коагулопатии может влиять на исход. Время выполнения ТЭГ короче по сравнению с обычными лабораторными тестами приблизительно на 30—60 мин. ТЭГ может также быть полезной для обнаружения патологии коагуляции, связанной с использованием прямых ингибиторов тромбина (дабигатран, аргатробан). Доказано, что ранняя оценка свойств образующегося сгустка при помощи ТЭГ является хорошим прогностическим фактором необходимости массивной трансфузии, частоты возникновения тромбоэмболических осложнений и летальности у пациентов, которым выполнялось хирургическое вмешательство, и у пациентов с травмами [57]. В частности, P. Johansson и соавт. [58] продемонстрировали снижение летальности у пациентов с политравмой ($n=832$) при принятии решения о необходимости ранней трансфузии тромбоцитов и свежзамороженной плазмы (СЗП) на основании метода ТЭГ.

Интенсивная терапия и хирургические вмешательства

Рекомендация 17. Рекомендуется поддерживать целевой уровень систолического АД 80—90 мм рт.ст. на начальном этапе помощи до остановки кровотечения после травмы

без повреждения головного мозга (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 18. У пациентов с тяжелой ЧМТ (шкала Глазго ≤ 8 баллов) рекомендуется поддерживать уровень среднего АД ≥ 80 мм рт.ст. (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Комментарии. С целью поддержания оксигенации тканей при традиционном подходе к лечению пациентов с травмами использовали раннее и агрессивное внутривенное введение жидкостей для восстановления объема крови. Однако этот подход может увеличивать гидростатическое давление, вызывать смещение тромбов, дилатию факторов коагуляции и нежелательное охлаждение пациента. Использование инфузионной терапии малыми объемами и без активного повышения уровня АД с использованием вазопрессоров, так называемой «допустимой гипотензии», позволяет избежать отрицательного воздействия ранней агрессивной реанимации, поддерживая перфузию тканей на достаточном уровне, хотя и ниже нормы, в течение коротких периодов. Введение малых объемов жидкости у пациентов с гипотензией противопоказано при ЧМТ и травме позвоночника, поскольку крайне важно обеспечить достаточное перфузионное давление для гарантии оксигенации ткани пораженной центральной нервной системы. Кроме того, возможность применения допустимой гипотензии следует тщательно оценивать у пожилых пациентов, особенно если пациент страдает хронической артериальной гипертензией.

Рекомендация 19. Рекомендуется использовать ограниченную стратегию волемического замещения ОЦК для достижения целевых значений АД до момента окончательной остановки кровотечения (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Комментарии. Несколько ретроспективных анализов, опубликованных в последние годы, показали, что агрессивная инфузионная терапия, начатая на догоспитальном этапе, может быть вредна для пациентов с травмой [10, 59–61]. Ретроспективный анализ немецкой базы 17 200 пациентов с политравмой показал, что частота коагулопатии зависела от объема инфузии жидкости, введенного внутривенно на догоспитальном этапе [10]. Коагулопатия наблюдалась у 40% пациентов с объемом инфузии 2000 мл, у 50% с объемом инфузии 3000 мл и у 70% больных при использовании объема инфузии 4000 мл и более. Другой анализ 1896 пациентов с политравмой показал, что выживаемость была выше у пациентов, получивших на догоспитальном этапе менее 1500 мл инфузии по сравнению с больными, получившими больший объем — более 1500 мл [59].

Использование ограничительной стратегии волемического замещения поддержано также проспективным рандомизированным исследованием 90 пациентов с проникающей травмой и геморрагическим шоком [62]. В этом исследовании пациенты рандомизированы в зависимости от целевого уровня минимального среднего АД 50 мм рт.ст. или 65 мм рт.ст. Хотя авторы не выявили различия в выживаемости между группами на 30-й день, 24-часовая летальность и частота развития коагулопатии были выше в группе с более высоким целевым минимальным давлением. Пациенты в этой группе получили не только больший объем внутривенной инфузии в целом, но и больший объем препаратов крови.

Для первоначальной оценки волемического статуса на фоне проводимой инфузионно-трансфузионной терапии у пациентов на ИВЛ могут быть использованы изменения

АД и динамические параметры преднагрузки (вариации пульсового давления, ударного объема, плетизмограммы).

Когда на фоне проведенной инфузионно-трансфузионной терапии диагноз гиповолемии вызывает сомнение, для оценки ответа на инфузионную нагрузку может быть использован тест с поднятием ножного конца кровати (операционного стола) на 45° выше горизонтальной линии. Кроме того, может быть использован тест с пробной инфузией. Если АД и/или центральное венозное давление не повышаются при болюсном внутривенном введении 100–500 мл кристаллоидного раствора, для оценки гемодинамического статуса пациента могут быть использованы методики определения сердечного выброса, ударного объема, вариаций ударного объема и пульсового давления. В качестве альтернативы клинический ответ может контролироваться комплексным путем за счет оценки плетизмограммы, пульсовой волны, наполнения капилляров, уровня центрального венозного давления и АД до и через 15 мин после введения внутривенно кристаллоидного раствора.

Оценка волемического статуса может быть выполнена с помощью эхокардиографии для качественного и количественного исследования конечных диастолических размеров левого желудочка сердца (с учетом сократительной функции левого желудочка) и определения диаметра нижней полой вены с индексом растяжимости.

Рекомендация 20. При гипотонии рекомендуется применение вазопрессоров (норадреналин) в сочетании с инфузионной терапией для поддержания уровня целевого АД (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 21. Инфузия инотропных препаратов (добутамин или адреналин) может быть рекомендована при наличии дисфункции миокарда (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Комментарии. Первый этап реанимации при шоке направлен на быстрое восстановление уровня среднего АД и системного кровотока с целью профилактики регионарной гипоперфузии и гипоксии ткани. Жидкостная реанимация — стартовая стратегия инфузионной терапии, применяемая для восстановления среднего АД при геморрагическом шоке. Однако сосудосуживающие средства могут также быть временно необходимы для поддержания жизни и сохранения перфузии ткани в присутствии опасной для жизни гипотензии, когда достигнуто увеличение объема жидкости, но полностью гиповолемия и связанная с ней гипоперфузия еще не устранена.

Для восстановления АД при септическом и геморрагическом шоке часто используется норадреналин. Это лекарственное средство в настоящее время рекомендуют в качестве препарата выбора в условиях септического шока. Норадреналин — симпатомиметик с преобладающим вазоконстрикторным действием. Артериальная α -адренергическая стимуляция увеличивает артериальное сопротивление и может увеличивать сердечную преднагрузку, а норадреналин выполняет как артериальную, так и венозную α -адренергическую стимуляцию. Действительно, в дополнение к его артериальному вазоконстрикторному действию норадреналин оказывает суживающее действие на вены на уровне спланхического кровотока, что, в частности, увеличивает давление в емкостных сосудах и активно перемещает спланхический объем крови в системный кровоток. Кроме того, стимуляция β_2 -адренергических рецепторов уменьшает венозное сопротивление и увеличивает венозный возврат [63–65].

Исследования на животных с использованием моделей продолжающегося кровотечения подтвердили, что введение норадреналина снижает потребность в жидкости, требуемой для достижения целевого АД, и связано с меньшей кровопотерей и улучшением выживаемости. Сосудосуживающие препараты могут быть полезными, если они используются кратковременно для поддержания уровня АД и перфузии тканей в случае угрожающей для жизни гипотензии [63–65].

Поскольку сосудосуживающие препараты могут увеличивать сердечную постнагрузку, если скорость введения является слишком высокой или если уже нарушена функция левого желудочка, важным является оценка функции сердца посредством эхокардиографии. Нарушение функции сердца может отмечаться у пациентов с контузией сердца, перикардальным выпотом или вследствие травмы головного мозга с внутрисердечной гипертензией. Нарушение функции миокарда является показанием к лечению инотропными средствами (добутамин или адреналин). В отсутствие оценки сердечной функции или контроля сердечного выброса, как это часто бывает в ранней фазе лечения геморрагического шока, нарушение сердечной функции должно быть заподозрено при неблагоприятном ответе на увеличение вводимого объема жидкости и применение ноадреналина.

Рекомендация 22. Рекомендуется начинать инфузионную терапию с использования сбалансированных кристаллоидных растворов (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — A**).

Рекомендация 23. Необходимо избегать чрезмерного использования 0,9% раствора NaCl (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 24. Следует избегать у пациентов с тяжелым повреждением головного мозга применения гипотонических растворов, таких как Рингера лактат, в силу значимой гипоосмолярности и гипотоничности растворов (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 25. Предлагается рассмотреть ограничение использования коллоидов из-за неблагоприятного воздействия на гемостаз и сохранить показания к инфузии коллоидов как вероятных препаратов для начальной реанимации (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Комментарии. Понятно, что инфузионная терапия является первоочередной мерой для восстановления перфузии тканей при тяжелом геморрагическом шоке, однако продолжается дискуссия о том, какие препараты должны использоваться на начальном этапе лечения пациентов с кровопотерей. Недавние исследования показали, что 0,9% раствор NaCl может увеличить ацидоз и повреждение почек у пациентов, находящихся в критическом состоянии [66, 67]. Сбалансированные растворы кристаллоидов содержат физиологические или почти физиологические концентрации электролитов. В небольшом проспективном рандомизированном исследовании 46 пациентов с травмой показано, что сбалансированные кристаллоидные растворы улучшали кислотно-основное состояние и вызывали меньшую частоту гиперхлоремии по сравнению с 0,9% раствором NaCl [68]. Следует избегать использования гипотонических кристаллоидных растворов, таких как лактат Рингера, у пациентов с ЧМТ в силу гипотоничности и гипоосмолярности раствора.

В метаанализе, опубликованном в 2013 г., нет доказательств того, что коллоидные растворы уменьшают летальность по сравнению с кристаллоидами у пациентов ОРИТ,

находящихся в критическом состоянии [69]. Авторы сравнили использование альбумина или СЗП с кристаллоидами, провели анализ 24 исследований, включавших 9920 пациентов, и продемонстрировали отсутствие разницы в летальности. В 25 исследованиях, в которых сравнивали действие гидроксиэтилкрахмалов с действием кристаллоидов суммарно у 9147 пациентов, получен положительный эффект от кристаллоидов. Действие модифицированного желатина сравнивали с действием кристаллоидных растворов в 11 исследованиях, которые включали 506 пациентов; не получено различий в летальности. Авторы пришли к выводу, что нет доказательств того, что применение коллоидных растворов оказывает какое-либо положительное влияние на выживаемость, а использование гидроксиэтилкрахмалов может даже нанести вред.

Недавнее исследование *in vitro* с использованием крови от здоровых добровольцев продемонстрировало, что коагуляция и функция тромбоцитов нарушаются при применении любого гидроксиэтилкрахмала или желатиновых растворов [70]. Однако вызванная желатином коагулопатия была менее выраженной по сравнению с той, которая наблюдалась на фоне гидроксиэтилкрахмалов. Таким образом, если возникает необходимость в применении растворов коллоидов у пациентов, у которых кристаллоидные растворы не могут восстановить целевой уровень АД, то их доза должна быть в установленных пределах.

Гипертонические солевые растворы безопасны, но не улучшают выживаемость или неврологический исход после ЧМТ [71].

Рекомендация 26. Рекомендуется поддерживать целевой уровень гемоглобина — 70–90 г/л (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Комментарии. Поступление кислорода к тканям — результат кровотока и артериального содержания кислорода, которое непосредственно связано с концентрацией гемоглобина. Уменьшение концентрации гемоглобина может вызывать гипоксию ткани. Однако физиологическая реакция на острую нормоволемическую анемию, включая макро- и микроциркуляторные изменения в кровотоке, может компенсировать уменьшение концентрации гемоглобина.

Несмотря на недостаток обоснованных данных высокого уровня доказательности в отношении определения порога гемоглобина для начала переливания крови у пациентов с ЧМТ и пациентов с коронарной недостаточностью, таким пациентам в настоящее время во многих центрах переливают кровь для достижения уровня гемоглобина 100 г/л с целью улучшения насыщения головного мозга кислородом [72, 73].

Оптимальные концентрации гемоглобина или показатели гематокрита, требуемые для поддержания гемостаза у пациентов с массивной трансфузией, по-прежнему не установлены. Поэтому требуются дальнейшие исследования роли концентрации гемоглобина для поддержания эффективного гемостаза у пациентов с массивной кровопотерей.

Рекомендация 27. Рекомендуется раннее применение мер по снижению потерь тепла и согревание в случае гипотермии для достижения и поддержания нормотермии (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Комментарии. Гипотермия, определяемая как температура тела <35 °С, связана с ацидозом, гипотензией и коагулопатией, сопровождающимися высокой смертностью и кровопотерей у пациентов с тяжелыми травмами. Влия-

ние гипотермии включает изменение функции тромбоцитов, ослабление функции факторов коагуляции (снижение температуры тела на 1 °C связано с 10% снижением функции), угнетение ферментов и фибринолиз [74]. Для профилактики гипотермии и риска коагулопатии, вызванной гипотермией, следует повышать окружающую температуру, обеспечивать воздушный обогрев, проводить терапию теплыми жидкостями и, в крайних случаях, применять аппараты для искусственного согревания пациентов.

Рекомендация 28. Хирургическое вмешательство по принципам контроля повреждений («damage control») должно осуществляться у пациентов с тяжелым геморрагическим шоком с признаками продолжающегося кровотечения и коагулопатии (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — В**).

Рекомендация 29. Факторы, которые подразумевают применение подхода «damage control»: тяжелая коагулопатия, гипотермия, ацидоз, обширные недостижимые анатомические повреждения, необходимость агрессивных манипуляций или сопутствующая основная травма вне брюшной полости (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — С**).

Рекомендация 30. Первичная окончательная хирургическая остановка кровотечения рекомендуется у гемодинамически стабильных пациентов и в отсутствие любого из вышеперечисленных факторов (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — С**).

Рекомендация 31. Пациентам с повреждением тазового кольца и геморрагическим шоком следует произвести немедленное «замыкание» и стабилизацию тазового кольца (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — В**).

Рекомендация 32. Пациентам с сохраняющейся гемодинамической нестабильностью, несмотря на адекватную стабилизацию тазового кольца, рекомендуется применить раннюю предбрюшинную тампонаду, ангиографическую эмболизацию и/или хирургическую остановку кровотечения (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — В**).

Рекомендация 33. Рекомендуется использование местных гемостатических средств в сочетании с другими хирургическими мерами или тампонадой для остановки венозного или умеренного артериального кровотечения, связанного с травмой паренхимы (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — В**).

Комментарии. У пациента с тяжелыми травмами, поступающего в больницу с продолжающимся кровотечением и геморрагическим шоком, как правило, плохие шансы на выживание, если не удастся в кратчайшие сроки остановить кровотечение. Это особенно важно для пациентов с неконтролируемым кровотечением по причине множественных проникающих ран или пациентов с тяжелой травмой брюшной полости и нестабильным переломом таза с кровотечением из участков перелома и ретроперитонеальных сосудов. Общим итогом у этих пациентов является истощение физиологических ресурсов с возникновением в результате тяжелого ацидоза, гипотермии и коагулопатии, также известных как «смертельная триада». В 1983 г. Stone описал методы сокращенной лапаротомии, тампонирования для остановки кровотечения и отложенного радикального хирургического восстановления после стабилизации свертывания. С тех пор многие авторы описывали положительные результаты этого подхода, называемого «тактика этапного лечения повреждений» (damage control). Подобную

тактику необходимо рассматривать у пациентов при сочетании тяжелой травмы брюшной полости и (1) необходимости дополнительной ангиоэмболизации, (2) необходимости дальнейшей диагностики травм иной локализации, (3) травматической ампутации конечностей. Факторами, способствующими применению тактики этапного лечения повреждений в операционной, являются температура тела ≤ 34 °C, уровень pH $\leq 7,2$, необходимость в длительных лечебных процедурах и операциях, вероятность развития рефрактерного шока у пациента или неспособность достигнуть гемостаза путем рефрактерной гипокоагуляции [75].

Хирургическая тактика этапного лечения повреждений брюшной полости состоит из трех компонентов. Первый компонент — сокращенная по времени лапаротомия для остановки кровотечения, восстановления регионарного кровообращения (при необходимости) и уменьшения выраженности контаминации раны на фоне гипоперфузии. Эти компоненты должны достигаться как можно быстрее без проведения традиционной репаративно-восстановительной операции, которая может быть отсрочена до более поздней фазы. Брюшную полость тампонируют и выполняют ее временное закрытие. Второй компонент — интенсивная терапия, сосредоточенная на согревании организма, коррекции кислотно-основного состояния и коагулопатии, а также на оптимизации вентиляции и гемодинамического статуса. При необходимости следует выполнить дополнительную ангиографию и/или дальнейшее исследование раны. Третий компонент — радикальная реконструктивно-восстановительная операция, выполняемая только при достижении целевых параметров гемодинамики и свертывания крови. Концепция «этапного лечения повреждения» интуитивно имеет смысл, однако рандомизированные клинические исследования для проверки этой концепции не проводились. Эту концепцию подтверждают ретроспективные исследования, демонстрирующие снижение летальности и осложнений в избранной популяции пациентов [76, 77]. Те же принципы «этапного лечения повреждений» применены и к ортопедическим пациентам с тяжелыми травмами [78]. Соответствующие переломы сначала стабилизируют внешними фиксаторами, а не первичным радикальным остеосинтезом. Менее травматичная и более короткая хирургическая процедура направлена на уменьшение вторичного травматического повреждения. Через 4—14 дней может быть выполнен окончательный остеосинтез при достаточной степени восстановления пациента. Ретроспективные клинические исследования и проспективные когортные исследования подтверждают концепцию «этапного лечения повреждений». Концепция «этапного лечения повреждений» сформулирована также для торакальной хирургии и нейрохирургии.

Летальность пациентов с тяжелыми разрывами тазового кольца и гемодинамической нестабильностью остается недопустимо высокой. Крайне важно верифицировать подобные повреждения как можно скорее и предпринимать усилия по стабилизации костей таза, а также остановке кровотечения. Признаками тазового кровотечения являются передне-задние и вертикальные трещины на стандартной рентгенограмме, КТ-признаки активной артериальной экстрavasации, сдавливание мочевого пузыря, объем гематомы таза >500 мл на КТ и продолжающаяся гемодинамическая нестабильность, несмотря на адекватную стабилизацию перелома [79].

Некоторые учреждения используют преимущественно внешние фиксаторы для остановки кровотечения вследствие

тазовых переломов, но можно достигать укрепления тазового кольца, используя простыню, тазовый фиксатор или тазовый С-зажим. В дополнение к стабилизации тазового кольца, стабилизации перелома и «тампонадному эффекту» гематомы тампонада предбрюшинного, внебрюшинного и заднебрюшинного пространств уменьшает или останавливает венозное кровотечение. Наружная тампонада брюшной полости уменьшает потребность в эмболизации сосудов таза и может выполняться одновременно или сразу после первичной стабилизации тазового перелома. Тампонирующее таза может помочь в быстрой остановке кровотечения и обеспечить необходимое время для вероятного использования методов селективного эндоваскулярного гемостаза. Этими методами можно снизить высокую смертность, наблюдаемую у пациентов с тяжелыми травмами таза, которые подвергаются лапаротомии в качестве первичного вмешательства.

Ангиографию и эмболизацию в настоящее время считают очень эффективными методами остановки артериального кровотечения, которое не устраняется посредством стабилизации перелома [80]. Многие авторы подчеркивают, что допустимая гипотензия при стабилизации и/или ангиографии таза помогает достичь лучшей выживаемости. Существуют противоречивые мнения о показаниях и оптимальном выборе времени для выполнения ангиографии у гемодинамически нестабильных пациентов. Различия каждого учреждения в возможностях для своевременного выполнения ангиографии и эмболизации могут объяснять алгоритмы лечения, предложенные разными авторами [81]. Однако общее мнение состоит в том, что необходим многопрофильный подход к подобным тяжелым травмам.

Имеется широкий диапазон местных кровоостанавливающих средств, применяемых в качестве дополнения к традиционным хирургическим методам с целью остановки кровотечения [82, 83]. Эти местные средства могут быть особенно полезными в случае сложного доступа к участку кровотечения. Местные кровоостанавливающие средства включают коллаген, желатин или продукты на основе целлюлозы, фибрин и синтетические клеи или пластыри, которые могут быть использованы как при наружном, так и при внутреннем кровотечении, в то время как гемостатические средства на основе полисахаридов и неорганические гемостатики все еще часто используются при наружном кровотечении.

Коррекция коагулопатии

Рекомендация 34. Рекомендуется как можно раньше начинать мероприятия по поддержанию нормального соотношения факторов про- и антикоагуляции (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — В**).

Рекомендация 35. Рекомендуется при интенсивной терапии использовать целенаправленную стратегию, основанную на мониторинге стандартных лабораторных тестов коагуляции и/или ТЭГ (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — С**).

Комментарии. Примерно у 30% всех пациентов с травматическими кровотечениями при госпитализации диагностируют коагулопатию. Эта группа пациентов демонстрирует значительное увеличение частоты развития ПОН и смерти по сравнению с пациентами с похожими травмами в отсутствие коагулопатии. Ранняя острая коагулопатия, связанная с травматическим поражением, признана многофакторным первичным состоянием, которое явля-

ется результатом сочетания шока, вызванного кровотечением, образования комплекса тромбин-тромбомодулин в травмированной ткани и активации фибринолитических и антикоагулянтных механизмов (**рис. 1**). Различные факторы оказывают влияние на тяжесть нарушения коагуляции. С одной стороны, коагулопатия зависит от влияния факторов окружающей среды и терапии, которые способствуют развитию ацидемии, гипотермии, гемодилуции, гипоперфузии и истощению факторов свертывания крови. С другой стороны, это состояние изменяется под влиянием индивидуальных факторов пациента, включая генетический фон, сопутствующие заболевания, воспаления и принимаемые лекарственные средства, особенно пероральные антикоагулянты и введение жидкости на догоспитальном этапе.

Оценка состояния гемостаза является обязательной для обнаружения коагулопатии, вызванной травмой, и определения основных причин, включая гиперфибринолиз. Ранняя коррекция улучшает параметры коагуляции, уменьшает потребность в переливании эритроцитов, СЗП и тромбоцитов, уменьшает уровень посттравматической ПОН, сокращая длительность пребывания в стационаре, и может улучшать выживаемость.

В нескольких проспективных рандомизированных исследованиях доказано, что применение алгоритма целенаправленного управления системой гемостаза уменьшает частоту гемотрансфузий и улучшает результаты лечения, снижая летальность при кровопотере [84–90].

Рекомендация 36. На начальном этапе лечения больных с массивной кровопотерей рекомендуется рассмотреть трансфузию СЗП в соотношении с эритроцитами 1:2 (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — В**).

Рекомендация 37. Рекомендуется введение СЗП для поддержания уровня ПТВ и АЧТВ не выше полуторного увеличения от нормального диапазона на фоне кровотечения (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — С**).

Рекомендация 38. Рекомендуется избегать переливания плазмы у больных без значительного кровотечения (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — В**).

Комментарии. Реанимация в рамках концепции damage control нацелена на быстрое подавление острой 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 ТЭГ). Международная экспертная конференция по массивному переливанию в Американском военном институте рекомендовала немедленное введение компонентов коагуляции в соотношении 1:1:1 (эритроциты, плазма и тромбоциты) [91–93]. В следующие несколько лет ретроспективные данные как военных, так и гражданских практик показали улучшение результатов лечения пациентов с массивным кровотечением после принятия и применения данного протокола, использующего раннее введение большой дозы плазмы [94–96]. Необходимо помнить, что осложнения, связанные с применением СЗП, как и других продуктов, полученных из человеческой крови, включают перегрузку объемом, иммунную несовмести-

мость, передачу инфекционных заболеваний и аллергические реакции. Острое повреждение легких (TRALI) является серьезным побочным эффектом трансфузии СЗП [97, 98].

Рекомендация 39. Целесообразно как можно раньше применять транексамовую кислоту у пациентов с травматическим кровотечением или при риске тяжелого кровотечения в нагрузочной дозе 1 г, которую вводят в течение 10 минут, с последующим внутривенным введением 1 г в течение 8 часов (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — A**).

Рекомендация 40. Применять транексамовую кислоту у пациентов с травматическим кровотечением в течение первых трех часов с момента получения травмы (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Рекомендация 41. Протоколы по тактике ведения пациентов с кровотечением должны учитывать введение первой дозы транексамовой кислоты на догоспитальном этапе (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Примечания. Транексамовая кислота — синтетический аналог лизина, который является конкурирующим ингибитором профибринолизина; ϵ -аминокапроновая кислота также является синтетическим аналогом лизина, активность которого в 10 раз слабее, чем транексамовой кислоты. Апротинин противопоказан пациентам с кровотечением вследствие травмы.

Рандомизированное клиническое исследование эффективности антифибринолитической терапии при ОМК (CRASH-2) оценивало влияние транексамовой кислоты на летальность, тромбоз сосудов и частоту переливания компонентов донорской крови у пациентов с кровотечением или риском кровотечения при травме [99]. В исследовании включено 20 211 взрослых пациентов, рандомизированных на группы в зависимости от введения транексамовой кислоты (нагрузочная доза транексамовой кислоты 1 г в течение 10 мин с последующей инфузией внутривенно 1 г в течение 8 ч) или приема плацебо. Отмечено снижение показателя госпитальной летальности на 28-й день госпитализации: 1463 (14,5%) летальных исхода среди пациентов, у которых применялась транексамовая кислота, по сравнению с 1613 (16,0%) среди пациентов группы плацебо; относительный риск (ОР) 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,85—0,97; $p=0,0035$ [100, 101]. Ранее назначение транексамовой кислоты (в пределах одного часа с момента травмы) значительно уменьшало риск смерти из-за кровотечения. При назначении препарата в интервале от 1 до 3 часов с момента получения травмы риск смерти из-за кровотечения уменьшался на 1,3% [102]. I. Roberts и соавт. также показали, что назначение транексамовой кислоты спустя более 3 часов с момента начала кровотечения повышает риск смерти на 1,3%. Авторы данной работы считают, что раннее введение транексамовой кислоты у пациентов с ОМК должно начинаться еще на догоспитальном этапе. Они рекомендуют включать в протокол ведения больных с кровотечением при травме введение транексамовой кислоты на месте получения травмы [103]. Для достижения максимального эффекта от применения транексамовой кислоты ее следует назначать всем пациентам с травмой и массивными кровопотерями. Таким образом, внутривенное введение транексамовой кислоты должно быть частью госпитального протокола по ведению больных с травмой, а не только протокола собственно «тяжелой кровопотери» [103—106].

В 2018 г. A. Gayet-Ageron и соавт. в своей работе отметили, что назначение транексамовой кислоты эффективно снижает кровопотерю, объем гемотрансфузии и предотвращает летальные исходы у пациентов после кардиохирургических операций, при тяжелой травме и у пациентов с послеродовыми кровотечениями. В ряде исследований, в частности у пациентов с травмой, показано, что раннее введение транексамовой кислоты (в первые 3—6 часов после начала кровотечения) наиболее эффективно. В мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований с включением суммарно более 40 000 пациентов с ОМК в послеродовом периоде и пациентов с тяжелыми травмами отмечено, что раннее внутривенное введение транексамовой кислоты у пациентов с ОМК связано с большей выживаемостью в группе вмешательства. В группе пациентов зафиксировано 3558 смертей, из которых 40% вызваны кровотечением, транексамовая кислота значительно увеличивала общую выживаемость (отношение шансов (ОШ) 1,2, 95% ДИ 1,1—1,3). Немедленное внутривенное введение транексамовой кислоты (в первый час после начала кровотечения) связано с увеличением выживаемости более чем на 70% (ОШ 1,7, 95% доверительный интервал 1,4—2,1). Авторы данного исследования подсчитали, что эффективность профилактики смерти с использованием внутривенного введения транексамовой кислоты снижалась на 10% на каждые 15 мин задержки лечения в течение 3 часов. У пациентов, получавших антифибринолитическое лечение, не наблюдалось увеличения частоты тромбозомболических осложнений [107].

Рекомендация 42. Рекомендуется применение криопреципитата для лечения пациентов, у которых кровотечение сопровождается тромбоэластометрическими признаками функционального дефицита фибриногена или плазменным уровнем фибриногена менее 1,5—2,0 г/л (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 43. Рекомендованная стартовая доза криопреципитата — 50 мг на 1 кг массы тела, что приблизительно эквивалентно 15—20 дозам препарата. Необходимость повторных доз регулируется тромбоэластометрическим контролем и лабораторной оценкой уровня фибриногена (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

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 пока только в Европе и США) под контролем ТЭГ 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; 3—4 г концентрата фибриногена эквивалентно 15—20 единицам донорского криопреципитата [104, 105].

Доказано, что концентрация фибриногена снижается у многих пациентов, которые перенесли тяжелую кровопотерю, низкий уровень фибриногена связан с более высокой потребностью в гемотрансфузионной терапии и увеличени-

ем летальности [108]. В случае послеродового кровотечения низкая концентрация фибриногена в плазме крови является главным предиктором неблагоприятного исхода [109].

Исследование, выполненное Н. Stinger и соавт., показало, что возмещение дефицита фибриногена при массивной кровопотере может улучшить выживаемость пациентов при боевых ранениях [110]. В гражданской обстановке коррекция уровня фибриногена на основе данных ТЭГ уменьшила объем трансфузии аллогенных донорских компонентов крови [90, 111, 112]. Ретроспективные обзоры исследований Н. Schöchl и соавт. и В. Shaz и соавт. по ведению массивной кровопотери у пациентов с травмой также показали снижение летальности [112] и увеличение 30-дневной выживаемости [113].

Рекомендация 44. Рекомендуется трансфузия тромбоцитов для поддержания их уровня выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и при вероятности продолжающегося кровотечения, связанного с тромбоцитопенией (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 45. У пациентов с продолжающимся кровотечением и/или ЧМТ рекомендуется поддерживать уровень тромбоцитов выше $100 \cdot 10^9/\text{л}$ (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 46. Стартовая дозировка тромбоцитов — 4–8 единиц или один пакет, если он получен методом афереза (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 47. Рекомендуется трансфузия тромбоцитов пациентам с массивным кровотечением или внутричерепным кровоизлиянием, которые получали антитромбоцитарные средства (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 48. Трансфузия тромбоцитов рекомендуется, если у пациента зарегистрирована дисфункция тромбоцитов (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Комментарии. Исторически сложилось так, что трансфузия донорских тромбоцитов основана на критическом пороговом количестве тромбоцитов. R. Counts и соавт. в проспективном исследовании, включающем пациентов с массивной гемотрансфузией, выявили, что количество тромбоцитов $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ является пороговым маркером диффузного кровотечения [114]. A. Ciavarella и соавт. в своем исследовании показали, что количество тромбоцитов $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ является наиболее чувствительным лабораторным предиктором кровотечения [115]. L. Stansbury и соавт. показали в своем исследовании, что низкий уровень тромбоцитов у пациентов с травмой является предиктором увеличения летальности [116]. P. Johansson и соавт. обнаружили, 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 $50 \cdot 10^9/\text{л}$, то летальность пациентов увеличивалась до 69% [117].

Ряд исследовательских работ посвящен изучению корреляции количества тромбоцитов и тяжести внутримозговых кровоизлияний у пациентов с ЧМТ. Выявлено, что у больных с закрытыми ЧМТ количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ является независимым предиктором прогрессирования внутримозговых кровоизлияний по данным КТ головного мозга, необходимости нейрохирургического вмешательства и увеличения летальности [118].

Дозы от 4 до 8 единиц донорских тромбоцитов, как правило, достаточно, чтобы обеспечить гемостаз у пациентов

с тромбоцитопенией при кровотечении и увеличить количество тромбоцитов на $30\text{--}50 \cdot 10^9/\text{л}$ [119].

Проведены исследования значения роли дисфункции тромбоцитов в патофизиологии травматической коагулопатии [120, 121]. M. Wohlaueg и соавт. 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 трансфузии донорских тромбоцитов при проведении противошоковых мероприятий у пациентов с коагулопатией при травматическом кровотечении [121].

Раннее «профилактическое» введение тромбоцитов у больных с массивным кровотечением, у которых еще нет тромбоцитопении, является спорным. S. Niirpala и соавт. доказали, что уровень тромбоцитов $50 \cdot 10^9/\text{л}$ можно ожидать, когда приблизительно два ОЦК будут замещены инфузионными растворами или компонентами донорской крови [108]. Следует отметить, что в ряде исследований показано снижение летальности и тяжести ПОН благодаря агрессивному использованию СЗП и донорских тромбоцитов [122, 123]. Однако доказательства для включения раннего профилактического переливания донорских тромбоцитов в протокол массивной трансфузии являются слабыми [124].

Рекомендация 49. Рекомендуется контролировать уровень ионизированного кальция и поддерживать его в пределах нормального диапазона во время массивной гемотрансфузии (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Комментарии. Низкий уровень ионизированного кальция связан с увеличенной летальностью, а также повышенной необходимостью в массивной гемотрансфузии. Кроме того, гипокальциемия в первые 24 часа — прогностически более значимый неблагоприятный фактор летальности и необходимости многократных переливаний, чем самые низкие концентрации фибриногена, ацидоз и тромбоцитопения [125].

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 уровня рН плазмы. Увеличение уровня рН на 0,1 уменьшает концентрацию ионизированного кальция приблизительно на 0,05 ммоль/л [36]. 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 коагуляционную концентрация ионизированного кальция должна поддерживаться на уровне $>0,9$ ммоль/л.

Гипокальциемия развивается во время массивного переливания в результате использования цитрата в качестве антикоагулянта в продуктах крови. Цитрат 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 подвергается быстрому печеночному метаболизму, и гипокальциемия, как правило, характерное транзитное явление во время стандартных процедур переливания

крови. Метаболизм цитрата может значительно ослабевать вследствие гипоперфузии, гипотермии и печеночной недостаточности [126].

Рекомендация 50. У пациентов с массивным кровотечением рекомендуется использовать концентрат протромбинового комплекса (КПК) для срочного прерывания действия пероральных антикоагулянтов — антагонистов витамина К (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — A**).

Рекомендация 51. Пациентам с массивным кровотечением, получавшим пероральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан или эдоксабан), рекомендуется введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг на 1 кг массы тела внутривенно и высоких доз (25—50 ед на 1 кг массы тела) КПК (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 52. Пациентам с массивным кровотечением, получавшим дабигатрана этиксилат, рекомендуется введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг на 1 кг массы тела внутривенно и КПК в высоких дозах (25—50 ед/кг) (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Примечания. Важную роль при оказании медицинской помощи пациентам с ОМК в исследованиях и зарубежных рекомендациях уделяется КПК. В настоящее время на российском фармакологическом рынке имеется несколько вариантов КПК [104—106].

В ряде выполненных исследований по изучению КПК у пациентов с ЧМТ показано, что внутривенное введение КПК превосходит по эффективности трансфузию СЗП по скорости инактивации антагонистов витамина К [127—129] и снижает частоту развития внутричерепных гематом [130, 131]. На основании результатов ряда исследований в клинической практике, доказывающих превосходство и более высокую эффективность по сравнению с трансфузией СЗП, КПК стали препаратами выбора для инактивации эффектов антагонистов витамина К [132].

В последнее время в клинической практике широко используются прямые пероральные антикоагулянты для предотвращения венозных тромбоэмболических осложнений, профилактики развития инсульта при фибрилляции предсердий, острого коронарного синдрома, а также для лечения тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен. Основным действием прямых пероральных антикоагулянтов является прямое ингибирование фактора Ха (ривароксабан, апиксабан или эдоксабан) или ингибирование тромбина (дабигатран). 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 трех- и четырехфакторные КПК, нейтрализуя действие прямых антикоагулянтов, влияют на улучшение системы гемостаза, уменьшают объем кровотечения [104—106].

Рекомендация 53. Рекомендуется рассмотреть применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII (rFVIIa), если массивное кровотечение и травматическая коагулопатия сохраняются, несмотря на применение стандартных методик гемостаз-корректирующей терапии (**уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств — C**).

Примечания. rFVIIa не является терапией первой линии для остановки кровотечения и может быть эффективным только при верификации массивного кровотечения. Как только массивное кровотечение из поврежденных сосудов остановлено, rFVIIa может быть полезен для индукции 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, вызывающих увеличение уровней гематокрита выше 24%, тромбоцитов выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и фибриногена выше 1,5—2,0 г/л), а также применение антифибринолитиков и коррекция тяжелого

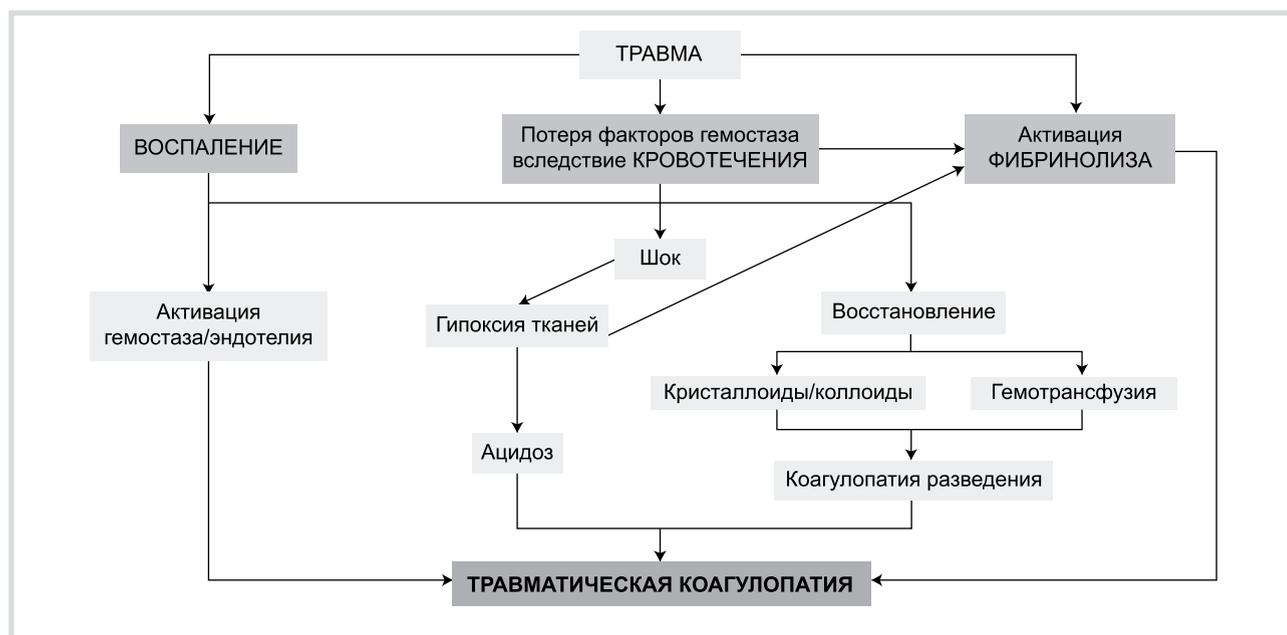


Рис. 1. Патогенез развития травматической коагулопатии.

Fig. 1. Pathogenesis of traumatic coagulopathy.

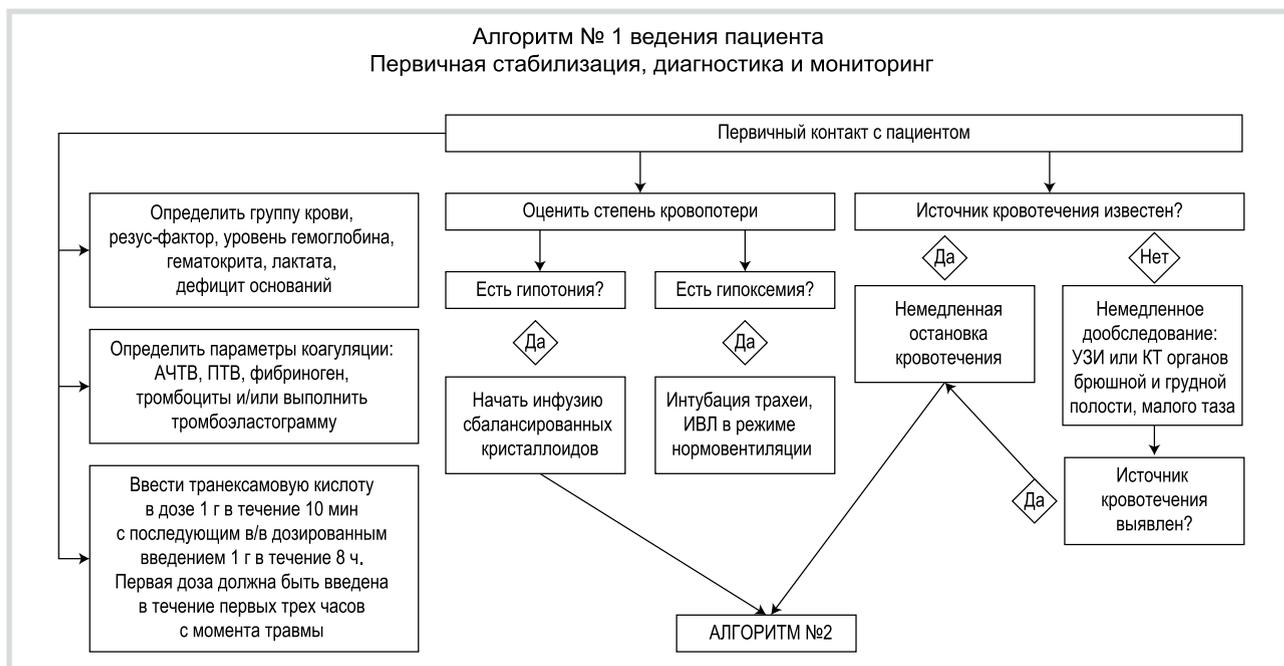


Рис. 2. Алгоритм ведения пациента №1. Первичная стабилизация, диагностика и мониторинг.

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ — протромбиновое время; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; УЗИ — ультразвуковое исследование; КТ — компьютерная томография.

Fig. 2. The algorithm of patient management No. 1. Primary stabilization, diagnosis and monitoring.

АЧТВ — activated partial thromboplastin time; ПТВ — prothrombin time; ИВЛ — Mechanical ventilation; УЗИ - ultrasound examination; КТ - computed tomography.

ацидоза, тяжелой гипотермии и гипокальциемии неэффективны для остановки кровотечения [104—106].

Поскольку гFVIIa 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 гFVIIa через прямое связывание с активированными тромбоцитами. Необходимо восстановить уровни pH и температуры тела по возможности приблизительно до физиологических значений, поскольку даже небольшое снижение уровней pH и температуры приводит к замедлению кинетики коагуляции. Прогностическими факторами неблагоприятного ответа на гFVIIa были уровень pH <7,2, число тромбоцитов <100·10⁹/л, и уровень АД ≤90 мм рт.ст. во время введения гFVIIa [133—135]. Кроме того, у пациентов с тяжелыми травмами часто развивается гипокальциемия; поэтому необходим контроль уровня ионизированного кальция и может потребоваться введение ионов кальция внутривенно.

Рекомендация 54. После остановки кровотечения следует использовать механическую профилактику тромбообразования посредством прерывистой пневматической компрессии и/или использования компрессионного трикотажа нижних конечностей (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — C**).

Рекомендация 55. Фармакологическая профилактика тромбообразования начинает использоваться в пределах 24 часов после достижения окончательного гемостаза (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств — B**).

Примечания. У пациентов с риском развития кровотечения предпочтительны механические методы. Противопоказания к фармакологической профилактике тромбо-

образования: тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов <50·10⁹/л), коагулопатия, наличие продолжающегося кровотечения, неконтролируемой гипертензии (уровень АД >230/120 мм рт.ст.), спинномозговая пункция/спинальная анестезия, планируемые в течение ближайших 12 часов или выполненные за последние 4 часа (24 часа при травме), процедуры с высоким риском развития кровотечения или нового геморрагического инсульта [136].

Выбор оптимального времени начала фармакологической профилактики тромбообразования часто является трудным решением. Рекомендуют начинать тромбопрофилактику в первые 24 часа. Это отражает беспокойство о том, что у пациентов с кровотечением выше риск венозной тромбоэмболии, чем у пациентов без кровотечения [137—139].

На основании вышеизложенных клинических рекомендаций авторским составом предложены алгоритмы: «Первичная стабилизация, диагностика и мониторинг» (**рис. 2**), «Интенсивная терапия и хирургические вмешательства» (**рис. 3**) и «Коррекция коагулопатии» (**рис. 4**).

Реабилитация

Проводится по общим принципам послеоперационной реабилитации или реабилитации после критических состояний в зависимости от нозологии и вида оперативного вмешательства.

Критерии оценки качества медицинской помощи

1. Затрачено минимальное время между поступлением пациента в клинику и хирургической остановкой кровотечения (да/нет).



Рис. 3. Алгоритм ведения пациента №2. Интенсивная терапия и хирургические вмешательства.

СЗП — свежезамороженная плазма.

Fig. 3. The algorithm of patient management No. 2. Intensive care and surgery.

СЗП — freshly frozen plasma.

2. Для остановки жизнеугрожающего кровотечения из открытых повреждений конечностей пациенту наложен жгут (да/нет).

3. В случае наличия у пациента гипоксемии выполнена интубация трахеи и начата ИВЛ в режиме нормовентиляции (да/нет).

4. Для выявления источника кровотечения немедленно выполнено УЗИ или КТ органов брюшной и грудной полости, малого таза (да/нет).

5. При поступлении пациента немедленно определены группа крови, резус-фактор, уровень гемоглобина и гематокрита (да/нет).

6. При поступлении пациента немедленно определены параметры коагуляции: АЧТВ, ПТВ, фибриноген, тромбоциты и/или выполнена тромбоэластограмма (да/нет).

7. При поступлении пациента с массивной кровопотерей введена транексамовая кислота в дозе 1 г в течение 10 мин с последующим дозированным введением в дозе 1 г в течение 8 ч внутривенно (да/нет).

8. При наличии гипотонии начата первичная инфузионная терапия сбалансированными кристаллоидами (да/нет).

9. Поддерживался целевой уровень гемоглобина — 70—90 г/л, при вероятности коронарной патологии и повреждения головного мозга целевой уровень — 100 г/л (да/нет).

10. При удлинении АЧТВ и ПТВ более чем в 1,5 раза выполнена трансфузия СЗП в дозе 15—20 мл на 1 кг массы тела при продолжающемся кровотечении (да/нет).

11. При снижении уровня ионизированного кальция <0,9 ммоль/л введены препараты кальция (да/нет).

Состав рабочей группы

Бобовник С.В. (Архангельск), Буланов А.Ю. (Москва), Григорьев Е.В. (Кемерово), Заболотских И.Б. (Краснодар), Лебединский К.М. (Санкт-Петербург), Корнелюк Р.А. (Кемерово), Синьков С.В. (Краснодар), Шень Н.П. (Тюмень), Щеголев А.В. (Санкт-Петербург).

Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие клинические рекомендации направлены на практическую реализацию рациональной концепции острой массивной кровопотери на основе принципов доказательной медицины.

При разработке клинических рекомендаций использованы материалы ведущих профессиональных сообществ:

— American Society of Anesthesiologists; Anaesthesia Trauma and Critical Care; Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI); Australian Society of Anaesthetists (ASA); European Society of Anaesthesiology (ESA); European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Surviving Sepsis Campaign (SSC); Association of Scientific Medical Societies in Germany; International Society of Blood Transfusion (ISBT).

— Европейские и мировые рекомендации и стандарты оказания помощи по данной проблеме.

Методы сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных MEDLINE, PubMed, Cochrane.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме. Уровни достоверности (доказательности) и убедительности рекомендаций описаны в табл. 2, 3.

Клинические рекомендации обсуждены и одобрены членами Правления общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

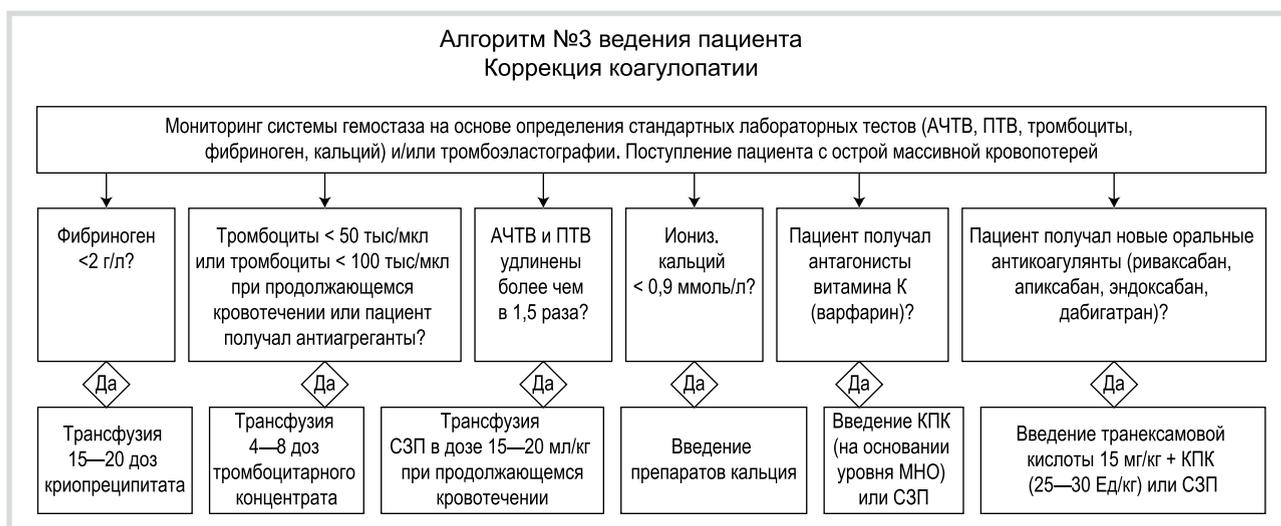


Рис. 4. Алгоритм ведения пациента №3. Коррекция коагулопатии.

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ — протромбиновое время.

Рис. 4. The algorithm of patient management No. 3. Correction of coagulopathy.

АЧТВ — activated partial thromboplastin time; ПТВ — prothrombin time.

Таблица 2. Уровни достоверности (доказательности)

Table 2. Levels of confidence (evidence)

Уровень доказательности А	Данные получены на основе многоцентровых рандомизированных исследований или метаанализов
Уровень доказательности В	Данные получены на основе одиночных рандомизированных исследований или больших нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица 3. Уровни убедительности рекомендаций

Table 3. Levels of credibility of recommendations

Класс рекомендаций	Определение
Класс I	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура выгодны, удобны и эффективны
Класс II	Разночтения в доказательности и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или процедуры

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-анестезиологи-реаниматологи, трансфузиологи, хирурги, травматологи, акушеры-гинекологи, врачи скорой медицинской помощи, клинические фармакологи, организаторы здравоохранения.

2. Студенты медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, преподаватели в медицинских образовательных учреждениях.

Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава РФ от 15.11.12 №919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология».
2. Приказ Минздрава РФ от 10.05.17 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klein AA, Arnold P, Bingham RM, Brohi K, Clark R, Collis R, Gill R, McSparran W, Moor P, Rao Baikady R, Richards T, Shinde S, Stanworth S, Walsh TS. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia*. 2016;71(7):829-842. <https://doi.org/10.1111/anae.13489>
2. Mitra B, Mori A, Cameron PA, Fitzgerald M, Street A, Bailey M. Massive blood transfusion and trauma resuscitation. *Injury*. 2007;38(9):1023-1029.
3. Mitra B, Mori A, Cameron PA, Fitzgerald M, Paul E, Street A. Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation. *Injury*. 2010;41(1):35-39. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.09.029>
4. Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, Edelman BB, Hess JR. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion*. 2004;44(6):809-813.

5. Brohi K, Singh J, Hern M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *Journal of Trauma*. 2003;54(6):1127-1130.
6. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, Parr MJ, Rizoli SB, Yukioka T, Hoyt DB, Bouillon B. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *The Journal of Trauma*. 2008;65(4):748-754. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181877a9c>
7. Evans JA, van Wessem KJ, McDougall D, Lee KA, Lyons T, Balogh ZJ. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World Journal of Surgery*. 2010;34(1):158-163. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0266-1>
8. Schoeneberg C, Schilling M, Hussmann B, Schmitz D, Lendemann S, Ruchholtz S. Preventable and potentially preventable deaths in severely injured patients: a retrospective analysis including patterns of errors. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2017;43:481-489.
9. Morse BC, Dente CJ, Hodgman EI, Shaz BH, Winkler A, Nicholas JM, Wyrzykowski AD, Rozycki GS, Feliciano DV. Outcomes after massive transfusion in nontrauma patients in the era of damage control resuscitation. *The American Surgeon*. 2012;78(6):679-684.
10. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B; AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). Early coagulopathy in multiple injury: analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007;38:298-304.
11. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *New England Journal of Medicine* 2018;378:370-379. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1705649>
12. Callum JL, Nascimento B, Alam A. Massive haemorrhage protocol: what's the best protocol? *ISBT Science Series*. 2016;11(suppl 1):297-306.
13. Maegele M, Schochl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock*. 2014;41(suppl 1):21-25.
14. Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR. Flow distribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery. *Journal of Applied Physiology*. 1991;70:169-178.
15. Мороз В.В., Рыжков И.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция. *Общая реаниматология*. 2016;12(5):65-94.
16. Bonanno FG. Physiopathology of shock. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. 2011;4(2):222-232.
17. Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock*. 2010;33:113-122.
18. Nelson DP, King CE, Dodd SL, Schumacker PT, Cain SM. Systemic and intestinal limits of O₂ extraction in the dog. *Journal of Applied Physiology*. 1987;63:387-394.
19. Boutilier RG. Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *Journal of Experimental Biology*. 2001;204:3171-3181.
20. DeLoughery TG. Coagulation deficits in trauma patients: etiology, recognition, and therapy. *Critical Care Clinics*. 2004;20(1):13-24.
21. Ganter MT, Pittet JF. New insights into acute coagulopathy in trauma patients. Best Practice and Research. *Clinical Anaesthesia*. 2010;24:15-25.
22. White NJ, Ward KR, Pati S, Strandenes G, Cap AP. Hemorrhagic blood failure: oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017;82(suppl 1):41-49. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001436>
23. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood*. 2016;128:1043-1049.
24. Moore HB, Moore EE, Liras IN, Gonzalez E, Harvin JA, Holcomb JB, Sauaia A, Cotton BA. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016;222:347-55. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.006>
25. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest*. 2003;124(3 suppl):26-32.
26. Rezaie AR. Vitronectin functions as a cofactor for rapid inhibition of activated protein C by plasminogen activator inhibitor-1. Implications for the mechanism of profibrinolytic action of activated protein C. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001;276:15567-15570.
27. Becker BF, Chappell D, Bruegger D, Annecke T, Jacob M. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovascular Research*. 2010;87:300-310. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq137>
28. Chappell D, Dorfler N, Jacob M, Rehm M, Welsch U, Conzen P, Becker BF. Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. *Shock*. 2010;34(2):133-139. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181cdc363>
29. Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73:60-66.
30. Ostrowski SR, Henriksen HH, Stensballe J, Gybel-Brask M, Cardenas JC, Baer LA, Cotton BA, Holcomb JB, Wade CE, Johansson PI. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017;82:293-301. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001304>
31. Giamarellos-Bourboulis EJ, Kanellakopoulou K, Pelekanou A, Tsaganos T, Kotzampassi K. Kinetics of angiopoietin-2 in serum of multi-trauma patients: correlation with patient severity. *Cytokine*. 2008;44(2):310-313. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.09.003>
32. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Schultz MJ, Levi M, Mackersie RC, Pittet JF. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *The Journal of Trauma*. 2008;64(5):1211-1217. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318169cd3c>
33. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, Morris JA Jr, St Jacques P, Young PP. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *The Journal of Trauma*. 2008;64(5):1177-1182.
34. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *The Journal of Trauma*. 2009;67:202-208.
35. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115:3355-3362.
36. 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. *The Journal of Trauma*. 2008;65:951-960.
37. Vivien B, Langeron O, Morell E, Devilliers C, Carli PA, Coriat P, Riou B. Early hypocalcemia in severe trauma. *Critical Care Medicine*. 2005;33:1946-1952.
38. Martin M, Oh J, Currier H, Tai N, Beekley A, Eckert M, Holcomb J. An analysis of in-hospital deaths at a modern combat support hospital. *The Journal of Trauma*. 2009;66(4 suppl):51-60. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31819d86ad>
39. Smith W, Williams A, Agudelo J, Shannon M, Morgan S, Stahel P, Morgan S, Stahel P, Moore E. Early predictors of mortality in hemodynamically unstable pelvic fractures. *Journal of Orthopaedic and Traumatology*. 2007;21(1):31-37.
40. Mayglothling J, Duane TM, Gibbs M, McCunn M, Legome E, Eastman AL, Whelan J, Shah KH; Eastern Association for the Surgery of Trauma. Emergency tracheal intubation immediately following traumatic injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(5 suppl 4):333-340. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31827018a5>
41. Bernard SA, Nguyen V, Cameron P, Masci K, Fitzgerald M, Cooper DJ, Walker T, Std BP, Myles P, Murray L, David, Taylor, Smith K, Patrick I, Edington J, Bacon A, Rosenfeld JV, Judson R. Prehospital rapid sequence intubation improves functional outcome for patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Annals of Surgery*. 2010;252(6):959-965. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181efc15f>
42. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, Protetch J, Rodriguez A. Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *The Journal of Trauma*. 2003;54(2):312-319.
43. Chi JH, Knudson MM, Vassar MJ, McCarthy MC, Shapiro MB, Mallet S, Holcroft JJ, Moncrief H, Noble J, Wisner D, Kaups KL, Bennick LD, Manley GT. Prehospital hypoxia affects outcome in patients with traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *The Journal of Trauma*. 2006;61(5):1134-1141.
44. Damiani E, Adrario E, Girardis M, Romano R, Pelaia P, Singer M, Donati A. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2014;18(6):711. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0711-x>
45. Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirralo RG, Yannopoulos D, McKnite S, von Briesen C, Sparks CW, Conrad CJ, Provo TA, Lurie KG. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2004;109(16):1960-1965.
46. Davis DP, Hoyt DB, Ochs M, Fortlage D, Holbrook T, Marshall LK, Rosen P. The effect of paramedic rapid sequence intubation on outcome in patients with severe traumatic brain injury. *The Journal of Trauma*. 2003;54(3):444-453.
47. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Critical Care Medicine*. 2010;38(5):1348-1359.

48. Stevens RD, Shoykhet M, Cadena R. Emergency neurological life support: intracranial hypertension and herniation. *Neurocritical Care*. 2015;23(suppl 2):76-82.
49. Quinn AC, Sinert R. What is the utility of the Focused Assessment with Sonography in Trauma (FAST) exam in penetrating torso trauma? *Injury*. 2011;42(5):482-487.
50. Fox JC, Boysen M, Gharabaghian L, Cusick S, Ahmed SS, Anderson CL, Lekawa M, Langdorf MI. Test characteristics of focused assessment of sonography for trauma for clinically significant abdominal free fluid in pediatric blunt abdominal trauma. *Academic Emergency Medicine*. 2011;18(5):477-482. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01071.x>
51. Linsenmaier U, Krotz M, Hauser H, Rock C, Rieger J, Bohndorf K, Pfeifer KJ, Reiser M. Wholebody computed tomography in polytrauma: techniques and management. *European Radiology*. 2002;12(7):1728-1740.
52. Wherrett LJ, Boulanger BR, McLellan BA, Brennehan FD, Rizoli SB, Culhane J, Hamilton P. Hypotension after blunt abdominal trauma: the role of emergent abdominal sonography in surgical triage. *The Journal of Trauma*. 1996;41(5):815-820.
53. Caputo N, Fraser R, Paliga A, Kanter M, Hosford K, Madlinger R. Triage vital signs do not correlate with serum lactate or base deficit, and are less predictive of operative intervention in penetrating trauma patients: a prospective cohort study. *Emergency Medicine Journal*. 2013;30(7):546-550.
54. Herbert HK, Dechert TA, Wolfe L, Aboutanos MB, Malhotra AK, Ivatury RR, Duane TM. Lactate in trauma: a poor predictor of mortality in the setting of alcohol ingestion. *The American Surgeon*. 2011;77(12):1576-1579.
55. Gustafson ML, Hollosi S, Chumbe JT, Samanta D, Modak A, Bethea A. The effect of ethanol on lactate and base deficit as predictors of morbidity and mortality in trauma. *American Journal of Emergency Medicine*. 2015;33(5):607-613.
56. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Paffrath T, Bouillon B, Maegele M; TraumaRegister DGU. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU(R). *Critical Care*. 2013;17(2):42. <https://doi.org/10.1186/cc12555>
57. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R, Strasak A, Mittermayr M. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: results of the «Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study». *British Journal of Anaesthesia*. 2011;107(3):378-387. <https://doi.org/10.1093/bja/aer15>
58. Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sanguinis*. 2009;96(2):111-118.
59. Hussmann B, Lefering R, Waydhas C, Touma A, Kauther MD, Ruchholtz S, Lendemans S; Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. Does increased prehospital replacement volume lead to a poor clinical course and an increased mortality? A matched-pair analysis of 1896 patients of the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery who were managed by an emergency doctor at the accident site. *Injury*. 2013;44(5):611-617. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.02.004>
60. Madigan MC, Kemp CD, Johnson JC, Cotton BA. Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? *The Journal of Trauma*. 2008;64(2):280-285.
61. Haut ER, Kalish BT, Cotton BA, Efron DT, Haider AH, Stevens KA, Kieninger AN, Cornwell EE 3rd, Chang DC. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a National Trauma Data Bank analysis. *Annals of Surgery*. 2011;253(2):371-377. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318207c24f>
62. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, Lisicum KR, Wall MJ Jr, Mattox KL. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *The Journal of Trauma*. 2011;70(3):652-663. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31820e77ea>
63. Harrois A, Baudry N, Huet O, Kato H, Dupic L, Lohez M, Ziou M, Vicaut E, Duranteau J. Norepinephrine decreases fluid requirements and blood loss while preserving intestinal villi microcirculation during fluid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in mice. *Anesthesiology*. 2015;122(5):1093-1102. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000639>
64. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, West MA, Harbrecht BG, Moore EE, Maier RV, Nirula R. Early use of vasopressors after injury: caution before restriction. *The Journal of Trauma*. 2008;64(1):9-14. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31815dd029>
65. Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, Jonas RB, Dent DL, Michalek JE. Impact of low-dose vasopressin on trauma outcome: prospective randomized study. *World Journal of Surgery*. 2011;35(2):430-439.
66. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Annals of Surgery*. 2012;256(1):18-24.
67. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566-1572.
68. Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, Anderson BA, Scherer LA. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Annals of Surgery*. 2014;259(2):255-262. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318295feba>
69. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;2:CD000567.
70. Kind SL, Spahn-Nett GH, Emmert MY, Eismon J, Seifert B, Spahn DR, Theusinger OM. Is dilutional coagulopathy induced by different colloids reversible by replacement of fibrinogen and factor XIII concentrates? *Anesthesia and Analgesia*. 2013;117(5):1063-1071. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a52876>
71. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC. Efficacy of hypertonic saline dextran fluid resuscitation for patients with hypotension from penetrating trauma. *The Journal of Trauma*. 2003;54(5 suppl):144-148.
72. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Neblich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JR, Nielsen JS, Oldner A, Pettilä V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Müller RG, Møller MH, Steensen M, Tjäder I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjøbo B, Bundgaard H, Thyø MA, Lodahl D, Mærkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(15):1381-1391. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406617>
73. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutilier A, Moore L, McIntyre LA, English SW, Rigamonti A, Lacroix J, Ferguson DA. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Critical Care*. 2012;16(2):54. <https://doi.org/10.1186/cc11293>
74. Rubiano AM, Sanchez AI, Estebanez G, Peitzman A, Sperry J, Puyana JC. The effect of admission spontaneous hypothermia on patients with severe traumatic brain injury. *Injury*. 2013;44(9):1219-1225.
75. Shapiro MB, Jenkins DH, Schwab CW, Rotondo MF. Damage control: collective review. *The Journal of Trauma*. 2000;49(5):969-978.
76. Braslow B. Damage control in abdominal trauma. *Contemporary Surgery*. 2006;62:65-74.
77. Hsu JM, Pham TN. Damage control in the injured patient. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. 2011;1(1):66-72.
78. Caba-Doussoux P, Leon-Baltasar JL, Garcia-Fuentes C, Resines-Erasun C. Damage control orthopaedics in severe polytrauma with femur fracture. *Injury*. 2012;43(suppl 2):42-46.
79. Ertel W, Keel M, Eid K, Platz A, Trentz O. Control of severe hemorrhage using C-clamp and pelvic packing in multiply injured patients with pelvic ring disruption. *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2001;15(7):468-474.
80. Brenner M, Hoehn M, Rasmussen TE. Endovascular therapy in trauma. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2014;40(6):671-678.
81. Tanizaki S, Maeda S, Matano H, Sera M, Nagai H, Ishida H. Time to pelvic embolization for hemodynamically unstable pelvic fractures may affect the survival for delays up to 60 min. *Injury*. 2014;45(4):738-741.
82. Seyednejad H, Imani M, Jamieson T, Seifalian AM. Topical haemostatic agents. *British Journal of Surgery*. 2008;95(10):1197-1225.
83. Recinos G, Inaba K, Dubose J, Demetriades D, Rhee P. Local and systemic hemostatics in trauma: a review. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*. 2008;14(3):175-181.
84. Weber CF, Gorringer K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, Cohn LH, Zacharowski K. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012;117(3):531-547.
85. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, Sessler DI, Maeda S, Iida J, Ogawa S, Mizobe T. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;114(1):91-102. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu339>

86. Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, Freedman J, Selby R, Timoumi T, Roy D, Rao V. 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. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000556>
87. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Pre-defined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *The Journal of Trauma*. 2009;66(1):41-48. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31819313bb>
88. Maciel JD, Gifford E, Plurad D, de Virgilio C, Bricker S, Bongard F, Neville A, Smith J, Putnam B, Kim D. The impact of a massive transfusion protocol on outcomes among patients with abdominal aortic injuries. *Annals of Vascular Surgery*. 2015;29(4):764-769.
89. Nascimento B, Callum J, Tien H, Rubenfeld G, Pinto R, Lin Y, Rizoli S. Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2013;185(12):583-589. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121986>
90. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G, Bulgarelli S, Cingolani E, Donato A, Gambale G, Ranaldi G. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Critical Care*. 2015;19(1):83. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0817-9>
91. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, Cox ED, Gehrke MJ, Beilman GJ, Schreiber M, Flaherty SF, Grathwohl KW, Spinella PC, Perkins JG, Beekley AC, McMullin NR, Park MS, Gonzalez EA, Wade CE, Dubick MA, Schwab CW, Moore FA, Champion HR, Hoyt DB, Hess JR. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *The Journal of Trauma*. 2007;62(2):307-310.
92. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *The Journal of Trauma*. 2006;60(6 suppl):51-58.
93. Holcomb JB, Hess JR. Early massive trauma transfusion: state of the art: editor's introduction. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2006;60(6):1-2.
94. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, Shah A, Vercurryse GA, Feliciano DV, Rozycki GS, Salomone JP, Ingram WL. 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. *The Journal of Trauma*. 2009;66(6):1616-1624. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181a59ad5>
95. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, del Junco DJ, Brasel KJ, Bulger EM, Callcut RA, Cohen MJ, Cotton BA, Fabian TC, Inaba K, Kerby JD, Muskat P, O'Keefe T, Rizoli S, Robinson BR, Scalea TM, Schreiber MA, Stein DM, Weinberg JA, Callum JL, Hess JR, Matijevic N, Miller CN, Pittet JF, Hoyt DB, Pearson GD, Leroux B, van Belle G; PROPPR Study Group. 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):471-482. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12>
96. Baraniuk S, Tilley BC, del Junco DJ, Fox EE, van Belle G, Wade CE, Podbielski JM, Beeler AM, Hess JR, Bulger EM, Schreiber MA, Inaba K, Fabian TC, Kerby JD, Cohen MJ, Miller CN, Rizoli S, Scalea TM, O'Keefe T, Brasel KJ, Cotton BA, Muskat P, Holcomb JB; PROPPR Study Group. Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial: design, rationale and implementation. *Injury*. 2014;45(9):1287-1295. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.06.001>
97. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, McFarland JG, Nathens AB, Silliman CC, Stroneck D; National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on TRALI. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Critical Care Medicine*. 2005;33(4):721-726.
98. Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. *Transfusion Medicine Reviews*. 2004;18(3):184-188.
99. CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Oлдashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5)
100. Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T; CRASH-2 Trial collaborators. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;12:CD004896. <https://doi.org/10.1002/14651858>
101. 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. *Critical Care*. 2014;18(6):685.
102. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, Gando S, Guyatt G, Hunt BJ, Morales C, Perel P, Prieto-Merino D, Woolley T. 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):1096-1101. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60278-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60278-X)
103. Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D, Shakur H, Coats T, Hunt BJ, Lecky F, Brohi K, Willett K; CRASH-2 Collaborators. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;345:e5839. <https://doi.org/10.1136/bmj.e5839>
104. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB., Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Haas T, Jacob M, Lancé MD, Pitarich JVL, Mallett S, Meier J, Molnar ZL, Rahe-Meyers N, Samama CM, Stensballe J, Van der Linden PJF, Wikkelso AJ, Wouters P, Wyffels P, Zacharowski K. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*. 2017;34:332-395. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>
105. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Oziere Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Spahn DR. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*. 2016;20:100. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>
106. Practice guidelines for perioperative blood management. An updated report by the American Society of Anesthesiologists. Task force on perioperative blood management. *Anesthesiology*. 2015;122(5):241-275. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000463>
107. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I. Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*. 2018;391(10116):125-132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32455-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32455-8)
108. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesthesia and Analgesia*. 1995;81(2):360-365.
109. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, Solomon C. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Critical Care*. 2011;15(6):R265. <https://doi.org/10.1186/cc10539>
110. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, Hess JR, Dubick MA, Simon CD, Beekley AC, Wolf SE, Wade CE, Holcomb JB. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *The Journal of Trauma*. 2008;64(2 suppl):79-85. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318160a57>
111. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, Arndt C, Hanke A, Voelckel W, Solomon C. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Critical Care*. 2011;15(2):83. <https://doi.org/10.1186/cc10078>
112. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEMW)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care*. 2010;14:55. <https://doi.org/10.1186/cc8948>
113. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J, MacLeod JB, Young AN, Easley K, Ling Q, Harris RS, Hillyer CD. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010;50(2):493-500. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02414.x>
114. Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Annals of Surgery*. 1979;190(1):91-99.
115. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB, Baron L, Pavlin E, Heimbach DM, Carrico CJ. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *British Journal of Haematology*. 1987;67(3):365-368.

116. Stansbury LG, Hess AS, Thompson K, Kramer B, Scalea TM, Hess JR. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury. *Transfusion*. 2013;53(4):783-789. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03828.x>
117. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jørgensen L, Secher NH. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion*. 2007;47(4):593-598.
118. Joseph B, Aziz H, Zangbar B, Kulvatunyou N, Pandit V, O'Keefe T, Tang A, Wynne J, Friese RS, Rhee P. Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defined by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;76(1):121-125. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182a9cc95>
119. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Haenel J, Wilson M, Moore JB, Cothren CC, Biffl WL, Banerjee A, Sauaia A. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma: packed red blood cells the answer? *The Journal of Trauma*. 2008;65(2):261-270. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31817de3e1>
120. Nekludov M, Bellander BM, Blomback M, Wallen HN. Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2007;24(11):1699-1706.
121. Wohllauer MV, Moore EE, Thomas S, Sauaia A, Evans E, Harr J, Silliman CC, Ploplis V, Castellino FJ, Walsh M. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;214(5):739-746. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.050>
122. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, Gonzalez EA, Pomper GJ, Perkins JG, Spinella PC, Williams KL, Park MS. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Annals of Surgery*. 2008;248(3):447-458. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318185a9ad>
123. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, Chisholm G, Schreiber MA. 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. *American Journal of Surgery*. 2009;197(5):565-570. discussion 570. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.12.014>
124. McQuilten ZK, Crighton G, Engelbrecht, Gotmaker R, Brunskill SJ, Murphy MF, Wood EM. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: a systematic review. *Transfusion Medicine Reviews*. 2015;29(2):127-137. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2015.01.001>
125. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2011;39(1):46-54.
126. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM, Reid TJ, Bolan CD. Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Critical Care Medicine*. 2008;36(7 suppl):325-339. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31817e2ec5>
127. 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):1179-1181. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005107>
128. Sarode R, Milling Jr TJ, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN. 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):1234-1243. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283>
129. Goldstein JN, Refaai MA, Milling Jr TJ, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R. 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(9882):2077-2087. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61685-8)
130. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, Köhrmann M, Juettler E, Wikner J, Mueller S, Meyding-Lamade U, Strobl R, Mansmann U, Schwab S, Steiner T. 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):1465-1470.
131. Edavettal M, Rogers A, Rogers F, Horst M, Leng W. Prothrombin complex concentrate accelerates international normalized ratio reversal and diminishes the extension of intracranial hemorrhage in geriatric trauma patients. *The American Surgeon*. 2014;80(4):372-376.
132. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *British Journal of Haematology*. 2006;132(3):277-285.
133. Knudson MM, Cohen MJ, Reidy R, Jaeger S, Bacchetti P, Jin C, Wade CE, Holcomb JB. Trauma, transfusions, and use of recombinant factor VIIa: a multicenter case registry report of 380 patients from the Western Trauma Association. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;212(1):87-95. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.020>
134. Mitra B, Cameron PA, Parr MJ, Phillips L. Recombinant factor VIIa in trauma patients with the «triad of death». *Injury*. 2012;43(9):1409-1414.
135. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, Bernard GR, Croce MA, Holcomb JB, Leppaniemi A, Parr M, Vincent JL, Tortella BJ, Dimsits J, Bouillon B; CONTROL Study Group. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *The Journal of Trauma*. 2010;69(3):489-500. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181edf36e>
136. Shen X, Dutcher SK, Palmer J, Liu X, Kiptanui Z, Khokhar B, Al-Jawadi MH, Zhu Y, Zuckerman IH. A systematic review of the benefits and risks of anticoagulation following traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2015;30(4):29-37.
137. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care Medicine*. 2013;41(9):2088-2098. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828cf104>
138. Lim W, Meade M, Lauzier F, Zarychanski R, Mehta S, Lamontagne F, Dodek P, McIntyre L, Hall R, Heels-Ansdell D, Fowler R, Pai M, Guyatt G, Crowther MA, Warkentin TE, Devereaux PJ, Walter SD, Muscedere J, Herridge M, Turgeon AF, Geerts W, Finfer S, Jacka M, Berwanger O, Ostermann M, Qushmaq I, Friedrich JO, Cook DJ; PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial Investigators. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2015;43(2):401-410. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000713>
139. Шифман Е.М., Куликов А.В., Роненсон А.М., Абазова И.С., Адамян Л.В., Андреева М.Д., Артымук Н.В., Баев О.Р., Баринов С.В., Белокрынская Т.Е., Блауман С.И., Братишев И.В., Бухтин А.А., Вартанов В.Я., Волков А.Б., Гороховский В.С., Долгушина Н.В., Дробинская А.Н., Кинжалова С.В., Китиашвили И.З., Коган И.Ю., Королев А.Ю., Краснополяский В.И., Кукарская И.И., Курцер М.А., Маршалов Д.В., Матковский А.А., Овезов А.М., Пензхойан Г.А., Пестрикова Т.Ю., Петрухин В.А., Приходько А.М., Протопопова Н.В., Проценко Д.Н., Пырегов А.В., Распопин Ю.С., Рогачевский О.В., Рязанова О.В., Савельева Г.М., Семенов Ю.А., Ситкин С.И., Фаткуллин И.Ф., Федорова Т.А., Филиппов О.С., Швечкова М.В., Шмаков Р.Г., Шеголев А.В., Заболотских И.Б. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2019;3:9-33.
- Shifman EM, Kulikov AV, Ronenson AM, Abazova IS, Adamyan LV, Andreeva MD, Artyumuk NV, Baev OR, Barinov SV, Belokrinitskaya TE, Blauman SI, Bratishchev IV, Bukhtin AA, Vartanov VY, Volkov AB, Gorokhovskiy VS, Dolgushina NV, Drobinskaya AN, Kinjalova SV, Kitiazhvili IZ, Kogan IYu, Korolev AYU, Krasnopolskii VI, Kukarskaya II, Kurcer MA, Marshalov DV, Matkovskiy AA, Ovezov AM, Penzhoyan GA, Pestrikova TYu, Petruhin VA, Prihodko AM, Protopyopova NV, Protsenko DN, Pyregov AV, Raspopin YuS, Rogachevskiy OV, Ryazanova OV, Savelyeva GM, SemenovYuA, Sitkin SI, Fatkullin IF, Fedorova TA, Filipov OS, Shvchekova MV, Shmakov RG, Shchegolev AV, Zabolotkikh IB. Prevention, the algorithm of reference, anesthesia in intensive care for postpartum hemorrhage. Guidelines. *Vestnik intensivnoj terapii im. A.I. Saltanova*. 2019;3:9-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-9-33>