

Методические рекомендации

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: MP117

URL:

Профессиональные ассоциации:

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии

Утверждены

Президиумом общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

8 сентября 2018 года

Общим собранием Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии

6 октября 2018 года

Оглавление

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
1.КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ	6
2.ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА	6
3.ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА	18
4. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА	25
4.1. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) ...	26
4.2. Печеночная коагулопатия.....	27
4.3. Уремическая коагулопатия.....	29
4.4. Травматическая коагулопатия.....	29
4.5. Приобретенные тромбоцитопении и тромбоцитопатии	38
4.6. Антифосфолипидный синдром	41
4.7. Гемофилия А и В	41
4.8. Болезнь Виллебранда	43
Приложение А1. Список рабочей группы	57
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	58
Приложение А3. Связанные документы	59
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза (наличие одного лабораторного дефекта)	60
Приложение Б4. Алгоритм ведения пациента. Коррекция ДВС-синдрома	63
Приложение В. Информация для пациента	64
Приложение Г1. Патогенез развития травматической коагулопатии	65
Приложение Г2. Классификация приобретенных тромбоцитопений	66
Приложение Г3. Частота встречаемости наследственных коагулопатий	67
Приложение Г4. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза	68
Приложение Г5. Дифференциальная диагностика наследственных коагулопатий	69
Приложение Г6. Целевой уровень активности дефицитных факторов свертывания при гемофилии в периоперационном периоде	70

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АФЛ – антифосфолипидные антитела

АФС – антифосфолипидный синдром

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БВ- болезнь Виллебранда

ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения

ГУС – гемолитико-уремический синдром

ДВС- диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ЖКТ – желудочно –кишечный тракт

ИТП – иммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура

КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром

КПК – концентрат протромбинового комплекса

МНО – международное нормализованное отношение

НМГ – низкомолекулярные гепарины

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НФГ – нефракционированные гепарины

ОМК – острая массивная кровопотеря

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПДФ – продукты деградации фибрина/фибриногена

ПОН – полиорганной недостаточности

ПТВ – протромбиновое время

РАИ – ингибитор активатора плазминогена

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

СЗП – свежезамороженная плазма

ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТЭГ – тромбоэластография

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВ – фактор Виллебранда

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Коагулопатия — патологическое состояние, обусловленное нарушениями свертывания крови в сторону гипокоагуляции.

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

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

ДВС-синдром - приобретённое нарушение свертывания крови, сопутствующее критическому состоянию, при котором потребляются компоненты свертывающей и противосвертывающей систем крови и которое может сопровождаться как кровотечением, так и микротромбозами.

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

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

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

Гемофилия - наследственное заболевание крови, которое вызвано врожденным отсутствием или уменьшением количества факторов свертывания крови.

Термином «**тромботические микроангиопатии**» обозначают патологические состояния, характеризующиеся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и распространенным тромбозом мелких кровеносных сосудов всего тела, следствием чего является прогрессирующее повреждение и недостаточность различных органов.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Изменения в системе гемостаза сопровождают практически любое оперативное вмешательство. Их направленность и выраженность зависят от многих факторов: от характера патологии, объема и травматичности оперативного вмешательства, от органоспецифических параметров (разные органы и ткани обладают различной тромбопластиновой и фибринолитической активностью), от индивидуальных особенностей пациента, от используемых компонентов анестезиологического пособия и т.д.

Классификация периоперационных нарушений свертывания крови выглядит следующим образом[1].

Наследственные нарушения гемостаза:

- ✓ *Антифосфолипидный синдром*
- ✓ *Гемофилия А*
- ✓ *Гемофилия В*
- ✓ *Болезнь фон Виллебранда*

Приобретенные нарушения гемостаза:

- ✓ *ДВС-синдром*
- ✓ *Печеночная коагулопатия*
- ✓ *Уремическая коагулопатия*
- ✓ *Травматическая (гемодилузионная) коагулопатия*
- ✓ *Приобретенные тромбоцитопении и тромбоцитопатии.*

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

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

Считается, что ДВС-синдром возникает в результате дисбаланса между системами коагуляции и антикоагуляции с одной стороны и фибринолизом с другой. Это становится понятным, если учесть, что тромбин, отображающий коагуляционную систему, и плазмин, характеризующий фибринолитическую систему, являются ключевыми медиаторами ДВС-синдрома. Тромбин приводит к патологической

внутрисосудистой циркуляции сгустков фибрина, отложению их и тромбоцитов в зоне микроциркуляции, к потреблению факторов коагуляции. Плазмин разрушает фибриноген, фибрин и факторы коагуляции, производя фибрин- мономеры и D-димеры, характерные для ДВС-синдрома. Активация фибринолиза при прокоагулянтном сдвиге является компенсаторной реакцией организма, направленной на восстановление сосудистой проходимости и предотвращение полиорганной недостаточности. Генерализованная гиперактивация фибринолиза может сама по себе являться индуктором патогенеза ДВС-синдрома, например, при лейкозах, простатэктомии, искусственном кровообращении, печеночной недостаточности, длительных оперативных вмешательствах [3-5].

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

Повреждение тканей

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

Неоплазия

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

Инфекции

- √ Грамм-положительные бактерии
- √ Грамм-отрицательные бактерии
- √ Спирохеты
- √ Риккетсии
- √ Простейшие

- √ Грибы
- √ Вирусы

Акушерская патология

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

Прочие причины

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

По данным Воробьевой Н.А. [6], обнаружена связь полиморфных вариантов гена PAI-1 с клинической картиной тяжести ДВС-синдрома. Аллель 4G гена PAI-1 встречается у пациентов с ДВС-синдромом, для которого характерна значительная депрессия активности фибринолиза и максимальная выраженность симптомов ПОН.

Классификация ДВС-синдром [7]:

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

Печеночная коагулопатия. Механизм развития [8]:

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

– повышенная активация фибринолитической системы - гиперфибринолиз.

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

Уремическая коагулопатия. Дисфункция тромбоцитов и снижение взаимодействия стенки сосуда и тромбоцитов (один из возможных механизмов этого – повышение синтеза и экспрессии оксида азота эндотелием) - основные причины кровотечений при уремии. Агрегация тромбоцитов может ингибироваться такими веществами, как гуанидин, янтарная кислота, фенолы, мочевины и "молекулы средней массы" в концентрациях, обнаруженных при уремии. Остаточное количество препарата группы гепарины используемого при гемодиализе, также может вносить вклад в геморрагические проявления при уремии. Определенный вклад в геморрагии вносит анемия: патогенетические механизмы этого неясны, но после гемотрансфузии уменьшается время кровотечения и геморрагический синдром.

У пациентов с уремией выраженность нарушения функции тромбоцитов коррелирует с тяжестью уремии и анемии. На фоне уремии нарушается адгезия, активация и агрегация тромбоцитов и повышается продукция тромбосана А₂. Время свертывания крови у большинства пациентов с уремией увеличивается до 30 и более минут [9].

Травматическая коагулопатия. Примерно у трети всех пациентов с травматическими кровотечениями при госпитализации диагностируют коагулопатию. Эта группа пациентов демонстрирует значительное увеличение частоты полиорганной недостаточности и смерти по сравнению с пациентами с похожими травмами при отсутствии коагулопатии. Ранняя острая коагулопатия, связанная с травматическим поражением, была признана многофакторным первичным состоянием, которое является результатом сочетания шока, вызванного кровотечением, образования комплекса тромбин-тромбомодулин в травмированной ткани и активации фибринолитических и антикоагулянтных механизмов (Приложение Г1) [10]. 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, дилуции, гипоперфузии и истощению факторов свертывания крови. С другой стороны, это состояние изменяется под влиянием индивидуальных факторов пациента, включая генетический фон, сопутствующие заболевания, воспаления и лекарственные средства, особенно пероральные антикоагулянты и введение жидкости на догоспитальном этапе.

Тромбоцитопении. Выделяют три патофизиологические причины развития тромбоцитопении: нарушение продукции тромбоцитов, перераспределение тромбоцитов и ускоренное их разрушение (Приложение Г2) [11, 12].

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

Нарушение продукции тромбоцитов может быть обусловлено повреждением костного мозга, в этом случае страдают все три гемопоэтических ростка и развивается аплазия костного мозга (апластическая анемия). Уменьшение содержания мегакариоцитов в костном мозге наблюдается во время лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований; в результате действия ряда токсических веществ, например бензола и инсектицидов; при применении ряда лекарственных препаратов: тиазидных диуретиков, спирта, эстрогенов; при вирусных гепатитах. Инфильтрация костного мозга злокачественными клетками тоже вызывает нарушение тромбопоэза. Опухоли самой кроветворной системы - миелома, острый лейкоз, лимфома, а также миелопролиферативные заболевания также часто приводят к нарушениям тромбопоэза; реже встречаются метастатическая карцинома и болезнь Гоше. Неэффективный тромбопоэз наблюдается также при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, включая пациентов с алкоголизмом и нарушениями метаболизма фолиевой кислоты. В последнем случае все нарушения образования тромбоцитов быстро регрессируют на фоне адекватной витаминотерапии.

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

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. В симптомокомплекс ТТП входят: лихорадка; тромбоцитопения без лабораторных признаков ДВС (нормальные ПТВ, АЧТВ и содержание фибриногена); множественные окклюзии мелких кровеносных сосудов (сгустки тромбоцитов) с поражением почек, центральной нервной системы, иногда – кожи и дистальных сегментов конечностей; микроангиопатическая гемолитическая анемия (следствие механической фрагментации эритроцитов при прохождении их через закупоренные тромбоцитами артериолы). Однако наиболее часто наблюдаются три симптома: фрагментация эритроцитов, тромбоцитопения и

повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови вследствие гемолиза; наличия этой триады симптомов достаточно для постановки диагноза. ТТП может поражать целые семьи; может носить спорадический характер и возникать без видимой причины (идиопатическая ТТП); принимать хронический рецидивирующий характер; развиваться как осложнение после трансплантации костного мозга или как побочный эффект при лечении, тиклопидином, митомицином С, интерфероном-α, пентостатином, гемцитабином, такролимусом или циклоспорином. ТТП – это наиболее яркий пример повышенного разрушения тромбоцитов вследствие их активации, агрегации и тромбообразования с развитием органной недостаточности. В основе патогенеза лежит снижение активности протеазы, деградирующей фактор Виллебранда (дефицит ADAMTS13), обусловленное мутацией кодирующего ее гена ADAMTS13; это приводит к тому, что в крови постоянно циркулируют сверхкрупные мультимеры фактора Виллебранда.

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

HELLP-синдром. Тромбоцитопения часто осложняет течение беременности. Во время беременности у 6-7% женщин наблюдается умеренная тромбоцитопения (уровень тромбоцитов от 70000 до 150000 в мкл) – она является следствием тех же физиологических изменений, что лежат в основе развития дилуционной анемии беременных. У 1-2% беременных тромбоцитопения сочетается с гипертензией, а у 50% женщин с преэклампсией и к моменту родов развивается ДВС-подобное состояние с тяжелой тромбоцитопенией (уровень тромбоцитов 20000 - 40000 в мкл). Это состояние получило название HELLP-синдром: гемолиз эритроцитов (H – hemolysis) сочетается с повышением уровня печеночных ферментов (EL – liverenzymes) и тромбоцитопенией (LP – lowplatelet). С точки зрения патофизиологии HELLP-синдром очень похож на ТТП. Для

успешного лечения необходимо контролировать артериальное давление пациентки; выздоровление обычно происходит самопроизвольно после завершения родов. Однако у некоторых пациенток после родов может развиваться развернутый симптомокомплекс ТТП-ГУС. Послеродовая ТТП – это тяжелое угрожающее жизни заболевание с плохим прогнозом.

Часто тромбоцитопения развивается при аутоиммунной патологии. Тяжесть ее при этом значительно варьирует. В некоторых случаях уровень тромбоцитов снижается до 1000-2000 в мкл, в других - не опускается ниже 20000/мкл или вообще может быть почти нормальным. Диагноз иммунной деструкции тромбоцитов выставляется на основании клинических признаков, увеличения количества ретикулярных (содержащих РНК) тромбоцитов в крови и увеличения количества и плоидности мегакариоцитов в костном мозге. Увеличение общей массы мегакариоцитов в костном мозге в отсутствие прочих причин считается признаком компенсации низкого срока жизни тромбоцитов в периферической крови.

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

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения. У большинства пациентов, получающих нефракционированный гепарин, в течение первого же дня после начала его введения происходит умеренное снижение уровня тромбоцитов – развивается ГИТ I типа (неиммунная ГИТ). Ее развитие вызвано умеренным уменьшением длительности жизни тромбоцитов вследствие пассивного связывания с ним нефракционированного гепарина. Все нарушения преходящи и клинически не значимы. Вторая форма ГИТ – ГИТ II типа или иммунно-опосредованная ГИТ – заслуживает большего внимания. У пациентов, получающих препарат группы гепарины более 5 дней, могут образовываться антитела к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4, которые способны связываться с Fc -рецепторами тромбоцитов и запускать активацию и агрегацию тромбоцитов. Активация тромбоцитов ведет к новому высвобождению гепарин-тромбоцитарного фактора 4 и к образованию микрочастиц тромбоцитов, которые обладают прокоагулянтным действием. Комплекс гепарин-тромбоцитарный фактор 4

связывается с эндотелиальными клетками и стимулирует образование тромбина. *In vivo* все это приводит к повышенному потреблению тромбоцитов с развитием тромбоцитопении и к венозным и/или артериальным тромбозам. Вероятность развития ГИТ II типа варьирует в зависимости от типа и дозы препарата группы гепарины, а также от продолжительности гепаринотерапии. У пациентов с ГИТ на фоне продолжающейся гепаринотерапии значительно повышается риск тромбозов (абсолютный риск 30%-75%).

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

Иммунная (идиопатическая) тромбоцитопеническая пурпура. Тромбоцитопения, не связанная с приемом каких-либо лекарственных препаратов, инфекциями или аутоиммунными заболеваниями обычно классифицируется как идиопатическая тромбоцитопеническая (аутоиммунная) пурпура (ИТП). Диагноз выставляется путем исключения всех возможных причин деструкции тромбоцитов неиммунной и иммунной этиологии. Заболевание у взрослых развивается остро, в большинстве случаев происходит переход в хроническую форму ИТП, при которой для поддержания более или менее нормального уровня тромбоцитов на фоне снижения длительности их жизни происходит повышение скорости продукции новых тромбоцитов костным мозгом. Угроза кровотечений возникает лишь при очень выраженном снижении уровня тромбоцитов. Это отражает повышение скорости производства тромбоцитов костным мозгом и их более высокую функциональную активность, которые компенсируют снижение длительности их жизни вследствие ускоренной деструкции. У пациентов с хронической ИТП уровень тромбоцитов обычно составляет от 20.000 до 100.000 в мкл. В наиболее тяжелых случаях длительность жизни тромбоцитов может

уменьшаться до нескольких дней и даже часов; деструкция их происходит главным образом в селезенке. Срок жизни переливаемых донорских тромбоцитов также сокращается.

Тромбоцитопатии [11, 12]. Приобретенные нарушения функции тромбоцитов развиваются на фоне гемопоэтической патологии, системных заболеваний и в результате приема ряда лекарственных препаратов. Зачастую эти нарушения настолько характерны, что для постановки диагноза достаточно лишь наличия определенных клинических условий или сведений о приеме тех или иных лекарственных препаратов.

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

Некоторые лекарственные препараты также оказывают негативное влияние на функцию тромбоцитов. Хорошо известно о действии на тромбоциты ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). С точки зрения клиники все эти препараты являются слабыми ингибиторами функции тромбоцитов и сами по себе обычно не вызывают тяжелых кровотечений. Однако на фоне действия другихотягчающих факторов (применение антикоагулянтов, нарушение деятельности ЖКТ, хирургические вмешательства) они все-таки способны приводить к развитию кровотечений. Некоторые пищевые продукты и пищевые добавки (аскорбиновая кислота, альфа-токоферола ацетат, омега-3 жирные кислоты, гриб китайского черного дерева) также могут оказывать обратимое ингибирующее влияние на тромбоциты. Адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов угнетают также пенициллины (карбенициллин, пенициллин, тикарциллин, ампициллин, нафциллин), цефалоспорины (моксалактам, цефотаксим). Для развития кровотечений на фоне введения антибиотиков требуется наличие дополнительных отягчающих факторов, так как при назначении их относительно здоровым пациентам кровотечений обычно не наблюдается. Существенное влияние на функцию тромбоцитов оказывают декстраны.

Гидроксиэтилкрахмалы в меньшей степени влияют на агрегацию тромбоцитов, данный эффект зависит от молекулярного веса крахмалов – наименьшее влияние на функцию тромбоцитов оказывают низкомолекулярные (130/0,4) гидроксиэтилкрахмалы.

Антифосфолипидный синдром (АФС) - симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связанный с синтезом антифосфолипидных антител (АФЛ): антикардиолипиновых антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к α_2 -гликопротеин I [13, 14]. АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к тромбофилиям.

Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) характеризуется вовлечением в патологический процесс многих органов за короткий период времени. Гистологическая картина проявляется наличием окклюзии мелких сосудов и лабораторными маркерами в крови являются антифосфолипидные антитела (АФЛ). С точки зрения патофизиологии, КАФС – тромботическая микроангиопатия, характеризующаяся диффузной тромботической микроваскулопатией. И хотя, частота КАФС составляет 1% из всех случаев АФС, они обычно представляют собой жизненно-угрожающие состояния в 30-50% случаев со смертельным исходом [15].

Наиболее частыми **наследственными нарушениями гемостаза**, с которыми возможно столкнуться во время периоперационного периода, являются [16]:

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

В Приложении ГЗ представлены данные о частоте встречаемости наследственных коагулопатий.

Гемофилия А[17]. Тяжесть течения гемофилии А тесным образом коррелирует с уровнем активности фактора VIII. При тяжелом течении активность фактора VIII составляет менее 1% от нормального диапазона ($<0,01$ Ед/мл), диагноз обычно устанавливается в раннем детстве из-за частых спонтанных кровоизлияний в суставы, мышцы и жизненно важные органы. Таким пациентам требуется постоянная заместительная терапия препаратами VIII фактора, и даже на фоне такой терапии сохраняется вероятность развития прогрессирующей деформирующей артропатии. При уровне фактора VIII 1% - 5% от нормального заболевание протекает более мягко. Такие пациенты подвержены повышенному риску геморрагических осложнений во время оперативных вмешательств, однако спонтанные кровотечения у них случаются реже. У пациентов с уровнем активности фактора VIII более 5% заболевание протекает в

мягкой форме и может быть не диагностировано в детском возрасте. Тем не менее, выполнение больших хирургических вмешательств сопровождается у них высоким риском развития массивных кровотечений. Женщины-носительницы гена гемофилии А также могут быть подвержены риску хирургических геморрагических осложнений. У пациентов с тяжелой гемофилией А значительно увеличено АЧТВ, в то время как в более легких случаях АЧТВ увеличивается лишь на несколько секунд. Ввиду того, что внешний путь коагуляции не страдает, показатель ПТВ у пациентов с гемофилией не изменяется.

Гемофилия В [18]. Клинические проявления заболевания у больных гемофилией В сходны с клиническими проявлениями гемофилии А. Снижение уровня фактора IX ниже 1% связано с развитием массивных кровотечений, у пациентов с уровнем фактора IX от 1% до 5% заболевание протекает более мягко. При уровне фактора IX от 5% до 40% заболевание протекает в очень мягкой форме. При уровне активности фактора IX более 5% заболевание может не диагностироваться вплоть до проведения какого-либо оперативного вмешательства либо экстракции зуба. Для гемофилии В, также, как и для гемофилии А, характерно удлинение АЧТВ и нормальное значение ПТВ.

Ингибиторные формы гемофилии [17, 18]. У пациентов с гемофилией А высок риск появления ингибиторов фактора VIII, в случаях тяжелой гемофилии он составляет 30%-40%. При гемофилии В риск появления ингибиторов фактора IX меньше и составляет 3%-5%. Для обнаружения ингибитора необходимо провести исследование, называемое тестом смешивания. Для его выполнения плазма пациента смешивается с нормальной плазмой в соотношении 1:1, затем оценивается, изменилось ли после смешивания удлиненное АЧТВ пациента. При классической гемофилии А без ингибиторов фактора VIII удлиненное АЧТВ уменьшится на 4 секунды или меньше. При наличии же у пациента ингибиторов фактора VIII АЧТВ не изменится. Сходная ситуация может развиваться и у пациентов без предсуществующей патологии гемостаза. Она носит название приобретенной гемофилии. Приобретенная гемофилия – патологическое состояние, характеризующееся острым развитием геморрагического синдрома, обусловленного выработкой аутоантител (ингибитора), чаще к фактору VIII свертывания, и проявляющееся тяжелыми кровотечениями, спонтанными и посттравматическими, часто угрожающими жизни, у лиц без геморрагических проявлений в анамнезе. Приобретенная гемофилия А относится к редкому виду заболеваний, с частотой диагностики от 0,2 до 1,0 на миллион населения в год.

Болезнь Виллебранда [19] наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу; предположительно распространенность ее составляет от 1/100 до 3/100.000 человек. Однако, распространенность тяжелой формы болезни,

сопровождающейся развитием угрожающих жизни кровотечений, составляет в западных странах 5 случаев на 1.000.000 человек. Как и все прочие заболевания, связанные с функциональными дефектами тромбоцитов, болезнь Виллебранда (БВ) проявляется кровотечениями из кожи и слизистых оболочек, особенно часто – носовыми кровотечениями, склонностью к образованию синяков, меноррагиями, желудочно-кишечными и десневыми кровотечениями. Ввиду того, что фактор Виллебранда служит транспортным протеином для фактора VIII и увеличивает период его полувыведения, у некоторых пациентов с БВ наблюдается еще и удлинение АЧТВ. Скрининговые лабораторные исследования для выявления БВ включают определение времени свертывания крови, количества тромбоцитов, ПТВ и АЧТВ. Для подтверждения диагноза БВ требуются дополнительные исследования: определение уровня и активности ФВ.

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

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

3. ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

- Предоперационную оценку системы гемостаза рекомендуется начинать со сбора гемостазиологического анамнеза[20, 21](уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C).

Комментарии. Рекомендуемые вопросы для сбора гемостазиологического анамнеза [12, 17, 22, 23].

1. Были ли у Вас когда-либо длительное кровотечение, припухлость языка или внутренней поверхности щек после прикусывания?
2. Были ли у Вас синяки размером более рублевой монеты без очевидной причины или повреждения? Если да, то какой величины был этот синяк?
3. Как часто Вам удаляли зубы, и как долго длилось кровотечение? Возникало ли кровотечение на следующий день?
4. Какие хирургические операции Вы перенесли, в том числе малые, такие как биопсия кожи? Не замечали ли Вы образования кровоподтеков вокруг операционной раны или других повреждений кожи?
5. Были ли у Вас заболевания в течение последних 5 лет, требовавших врачебной помощи? Если да, то какие?
6. Какие лекарства, включая аспирин, таблетки от головной боли, простуды, менструальных спазмов и прочих болей Вы принимали в течение последних 7-9 дней?
7. Страдает ли кто-нибудь из Ваших кровных родственников от необычных кожных кровоизлияний или кровотечений после хирургических вмешательств? Возникла ли необходимость переливания крови для восполнения кровопотери?
8. Есть ли у Вас варикозно расширенные вены?
9. Наблюдалась ли у Вас или Ваших кровных родственников тромбозы глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии?
10. Были ли у Вас или Ваших кровных родственников инфаркт миокарда, ишемический инсульт?
11. Наблюдались ли у вас постоянные меноррагии при отсутствии фиброзных опухолей или других аномалий матки?
12. Принимали ли Вы контрацептивы или препараты, содержащие эстрогены или прогестерон?
13. Не было ли у Вас невынашиваемости беременности или неудачных попыток ЭКО?

Существует два подхода к дооперационному анализу состояния системы гемостаза. Один из них заключается в лабораторном скрининге всех пациентов, которым планируется оперативное вмешательство. Рекомендуется определять АЧТВ, ПТВ (МНО, протромбин по Квику), количество тромбоцитов и концентрацию фибриногена. Чувствительность этих гемостазиологических тестов в прогнозировании массивного кровотечения среди 4499 пациентов составляет 18%, специфичность - 90%, положительный прогноз - 3%, отрицательный прогноз - 98%; т.е. корреляции между результатами предоперационных скрининговых тестов и возникновением хирургического кровотечения не наблюдалось [20, 21].

Почему скрининговых тестов недостаточно для прогнозирования операционных кровотечений [16]?

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

Второй, более рациональный подход заключается в поэтапном гемостазиологическом скрининге: сбор анамнеза → выявление пациентов с высоким риском кровотечения → лабораторное обследование в группе высокого геморрагического риска.

Безопасные гемостатические условия для выполнения хирургического вмешательства [12, 16]:

- ✓ тромбоциты $\geq 50000/\text{мкл}$ ($\geq 100000/\text{мкл}$ для больших вмешательств);
- ✓ МНО $\leq 1,5$;
- ✓ АЧТВ ≤ 45 с (отношение к нормальному АЧТВ $\leq 1,5$).
- Во время оперативного вмешательства рекомендуется проводить лабораторный мониторинг системы гемостаза - определение ПТВ, АЧТВ, уровня фибриногена и количества тромбоцитов [12, 16] (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – С).

- При больших хирургических вмешательствах, сопряженных с большой кровопотерей, рекомендуется гемостазиологический мониторинг, основанный на тромбозластографии (ТЭГ) [24, 25, 26, 28, 29] (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – B).

Комментарии: *ТЭГ в настоящее время является «золотым стандартом» интраоперационного мониторинга гемостаза, позволяя регистрировать процесс свертывания крови на основе изменения упругости сгустка крови во времени, а также ретракцию и лизис уже образовавшегося сгустка. ТЭГ позволяет получать информацию о состоянии тромбоцитарного, плазменного звеньев системы гемостаза и фибринолиза в целом. Состояния гипо-, гипер- и нормокоагуляции, а также активации фибринолиза легко можно определить уже по характеру кривой ТЭГ [19, 27].*

Для дифференциальной диагностики гипокоагуляции, обусловленной свободным гепарином, целесообразно применение кювет, обработанных гепариназой, которая является эффективным агентом нейтрализации гепарина.

Интегральный параметр ТЭГ - качество сгустка (максимальная амплитуда - МА) предлагалось использовать в качестве контроля эффективности применения концентратов фибриногена и протромбинового комплекса при тяжелой травме [28]; для контроля применения концентрата фибриногена в кардиохирургии (оценка эффекта препарата, основанная на целевом значении МА ТЭГ может снизить кровопотерю и потребность в трансфузии после АКШ) [26]; для оценки фибринолиза при трансплантации печени и определения показаний к транексамовой кислоте (такая методика позволяет снизить использование СЗП и частоту тромбоэмболических осложнений [29]; для решения вопроса о возможности выполнения эпидуральной анестезии после массивной трансфузии [30]; для выявления пациентов с риском тромбоэмболических осложнений; для оценки гемостатических свойств тромбоцитов ex vivo и в тромбоцитных концентратах.

Трансфузионный алгоритм, включающий ТЭГ-мониторинг коагуляции эффективно снижает кровопотерю и переливание аллогенных препаратов крови, повышает безопасность и экономическую эффективность гемостатической терапии в кардиохирургии, абдоминальной хирургии, при тяжелой травме и кровотечении [26-33].

При выявлении нарушений гемостазиологических тестов необходимо провести дифференциальную диагностику приобретенных нарушений системы гемостаза. В

алгоритме дифференциальной диагностики приобретенных нарушений гемостаза используются лабораторные тесты, позволяющие провести дифференциальную диагностику нарушений гемостаза: АЧТВ, ПТВ, количество тромбоцитов, маркеры активации системы гемостаза (фибрин-мономер, D-димеры) (Приложение Г4) [22, 23]. При проведении дифдиагностики нарушений гемостаза невозможно интерпретировать лабораторные данные без их сопоставления с клиникой.

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

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

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

У пациента, у которого ДВС-синдром исключен, необходимо проводить дифференциальную диагностику между печеночной, уремической и травматической

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

Для диагностики явного ДВС-синдрома рекомендуются критерии Международного общества по тромбозам и гемостазу [7, 34, 35].

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

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

Для диагностики неявного ДВС-синдрома также рекомендуются критерии Международного общества по тромбозам и гемостазу [7, 34, 35].

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

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

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

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

Необходимо также определить клинико-лабораторный вариант ДВС-синдрома (механизм первоначальной активации системы гемостаза) [3]:

- фибринолитический тип ДВС-синдрома (по данным ТЭГ формирование патологически рыхлого сгустка и преобладание активации фибринолиза над активацией коагуляции);

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

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

Контроль коагуляции при печеночной недостаточности требует мониторинга стандартных лабораторных тестов - ПТВ, АЧТВ, количества тромбоцитов и фибриногена, а также тромбоэластографии, которая позволяет судить о степени компенсации системы гемостаза.

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

Stravitz T. et al. перспективно изучили 51 пациента с острой печеночной недостаточностью [36]. Несмотря на средние значения МНО в 3,4 (диапазон 1.5-9.6), у 63% пациентов все параметры ТЭГ находились в пределах нормы, более того, у 8% пациентов по данным ТЭГ была гиперкоагуляция. Авторы сделали вывод, что ТЭГ была значительно чувствительней, чем МНО для прогнозирования риска кровотечения, а значения МНО не сильно отличалась у пациентов с кровотечениями от таковых без

кровотечения. Основным параметром ТЭГ, коррелирующим с риском кровотечения была максимальная амплитуда (МА) образующегося сгустка.

В другом проспективном исследовании пациентов с острой печеночной недостаточностью анализ коагуляции проводился при поступлении в отделение интенсивной терапии и через 48 ч. [37]. Среднее значение МНО у анализируемых пациентов составило 4.3, однако, значения ТЭГ были в зоне гипокоагуляции только у 20% пациентов, в то время как у 45% они были нормальные, а у 35% свидетельствовали о гиперкоагуляции.

Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома [12, 13, 35]:

Клинические критерии:

1. *Сосудистый тромбоз*

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

2. *Патология беременности*

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

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

в) три или более последовательных случаев спонтанных абортов до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)

Лабораторные критерии

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

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

3. *Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно рекомендациям*

Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам)

- а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АЧТВ, ПТВ, тесты с ядами гадюки Рассела, текстариновое время*
- б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой*
- в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов*
- д) исключение других коагулопатий, как, например ингибитора фактора VIII свертывания крови или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови)*

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

Акушерская патология АФС требует лабораторного подтверждения и исключения других причин потери беременности. Это и генетические тромбофилии, и воспалительная патология половых органов. АФЛ могут выявляться при инфекционных заболеваниях в низких или средних позитивных уровнях, а для исключения связи с инфекцией необходимы повторные исследования аФЛ через 12 недель.

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

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

Принципы дифференциальной диагностики наследственных коагулопатий представлены в Приложении Г5 [12].

4. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

4.1. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)

- Пациентам с ДВС-синдромом с кровотечением или при высоком риске его развития (выполнение инвазивных вмешательств при уровне тромбоцитов <50 тыс/мкл) рекомендуется трансфузия тромбоцитного концентрата [38-40] (**уровень убедительности рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств – С**).
- Пациентам с ДВС-синдромом с кровотечением и/или удлинением ПТВ и АЧТВ рекомендуется трансфузия СЗП в объеме 15 мл/кг [38-40] (**уровень убедительности рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств – С**).
- Пациентам с ДВС-синдромом не рекомендуется профилактическое переливание тромбоцитного концентрата и СЗП [38-40] (**уровень убедительности рекомендаций III, уровень достоверности доказательств – С**).
- При тяжелой гипофибриногемии (менее 1,5 г/л), сохраняющейся несмотря на инфузию СЗП, рекомендована трансфузия криопреципитата [38-40] (**уровень убедительности рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств – С**).
- У пациентов без признаков кровотечения рекомендуется применение профилактических доз НФГ или НМГ [41] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – В**).
- Пациентам с фибринолитическим типом ДВС-синдрома, имеющим признаки кровотечения, рекомендуются антифибринолитические препараты [3, 42] (**уровень убедительности рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств – С**).

Комментарии. Низкие уровни тромбоцитов и коагуляционных факторов могут увеличить риск кровотечения. Однако, согласно последним руководствам по ведению пациентов с ДВС-синдромом [38-40], введение концентрата тромбоцитов и СЗП показано при наличии активного кровотечения или высокого риска его развития. Для коррекции дефицита факторов свертывания, проявляющегося удлинением АЧТВ, ПТВ и снижением уровня фибриногена, может потребоваться достаточно большой объем СЗП (до 30 мл/кг, начальная доза - 15 мл/кг). При этом, необходимо помнить риске перегрузки пациента объемом. Дефицит фибриногена можно устранить путем трансфузии криопреципитата.

Терапия антикоагулянтами является рациональным подходом, основанным на том, что ДВС-синдром характеризуется обширной активацией коагуляции [38-40]. Хотя экспериментальные исследования показали, что препараты группы гепарины ингибируют активацию коагуляции при ДВС-синдроме [43], нет РКИ,

демонстрирующих, что их использование у пациентов с ДВС-синдромом приводит к улучшению клинических результатов.

Использование антикоагулянтов у пациентов с ДВС-синдромом продолжает активно изучаться. Крупномасштабное многоцентровое РКИ не выявило значимого снижения смертности у пациентов с тяжелым сепсисом, получавших концентрат антитромбина [44]. Протеин С улучшил результаты лечения в небольшом исследовании, проведенном в Японии [45], но он не был одобрен для лечения ДВС-синдрома. Тромбомодулин в одном РКИ показал купирование нарушений, связанных с ДВС-синдромом, но существенно не уменьшил смертность [46].

Антифибринолитические средства эффективны при кровотечениях, но их использование у пациентов с ДВС-синдромом, как правило, не рекомендуется [47]. Исключение составляют случаи, когда гиперфибринолиз является доминирующим патофизиологическим механизмом (фибринолитический вариант ДВС-синдрома).

4.2. Печеночная коагулопатия

- У пациентов с хронической печеночной недостаточностью без признаков кровотечения не рекомендуется использовать СЗП для коррекции ПТВ (МНО), если они удлинены не более чем в 2,0 раза от верхнего значения нормальных показателей [48] (**уровень убедительности рекомендаций III, уровень достоверности доказательств – C**).
- При острой печеночной недостаточности умеренно повышенное ПТВ или МНО (удлинение не более чем в 1,5 раза) не рекомендуется корректировать перед оперативным вмешательством или инвазивной манипуляцией, за исключением установки датчика контроля внутричерепного давления [49] (**уровень убедительности рекомендаций III, уровень достоверности доказательств – C**).
- У пациентов с печеночной недостаточностью для возмещения тяжелого дефицита факторов свертывания рекомендуется до 30 мл/кг СЗП, путем плазмаобмена [50] (**уровень убедительности рекомендаций IIa, уровень достоверности доказательств – C**).
- У пациентов с кровотечением или перед биопсией печени при тромбоцитопении менее 50 тыс/мкл рекомендуется трансфузия тромбоцитов [51] (**уровень убедительности рекомендаций IIa, уровень достоверности доказательств – C**).

Комментарии. *Переливание СЗП в попытке исправить аномальные лабораторные тесты зачастую не оправданы и потенциально вредны. Это приводит к перегрузке объемом и гемодилюции. Возмещение дефицита факторов свертывания требует*

достаточного большого объема СЗП, что возможно только с помощью плазмаобмена. Последние рекомендации не рекомендуют СЗП для профилактической коррекции аномального ПТВ или МНО у пациентов с заболеваниями печени [52, 53]. Концентрат протромбинового комплекса в комбинации с витамином К позволяет быстро скорректировать значительно повышенное ПТВ/МНО перед срочными инвазивными манипуляциями [54].

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

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

Помимо осложнений и затрат, связанных с профилактическим переливанием препаратов крови, есть еще несколько аргументов против подобной практики. Первый - эффективность трансфузии СЗП и концентрата тромбоцитов с целью предупреждения кровотечения никогда не была продемонстрирована [55]. Во-вторых, полная нормализация лабораторных параметров у пациентов с циррозом печени редко достигается на фоне введения концентратов тромбоцитов и СЗП [48, 56].

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

Активация фибринолиза трудно поддается коррекции на конечной стадии печеночной патологии. Тем не менее, антифибринолитические вещества, такие как аминокапроновая кислота, транексаминовая кислота, уменьшают объем интраоперационной кровопотери и потребность в трансфузии препаратов крови у пациентов с патологией печени [57, 58].

Рекомбинантный фактор VIIa (rFVIIa) показал снижение кровопотери при трансплантации печени [59], но рандомизированные клинические исследования не доказали снижения потребности в переливании препаратов крови, несмотря на значительное сокращение ПТВ [60, 61].

4.3. Уремическая коагулопатия

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

- 1. Почечная заместительная терапия (перитонеальный диализ или гемодиализ) улучшает функцию тромбоцитов путем удаления уремических токсинов [62, 63].*
- 2. Коррекция анемии при ХПН эритропоэтином помогает предотвратить уремическое кровотечение. Увеличение количества эритроцитов способствует нормализации функции тромбоцитов.*
- 3. Криопреципитат использовался для лечения уремических кровотечений. Он эффективен через 1 ч после инфузии, с максимальный эффект в пределах 4-12 ч. Примерно у 50% уремических пациентов криопреципитат не эффективен [8].*
- 5. Конъюгированные эстрогены могут уменьшить кровотечение у уремических пациентов, особенно при желудочно-кишечном и внутричерепном кровотечении или при обширном оперативном вмешательстве. Пероральная доза в 25 мг нормализует время кровотечения в течение 3-10 дней [64].*
- 6. Транексамовая кислота сокращает время кровотечения у уремических пациентов. Однако она накапливается у пациентов с почечной недостаточностью и нет никаких доказательств превосходства над другими видами терапии. Поэтому вопрос об использовании транексамовой кислоты следует рассматривать только в острой ситуации, когда другие методы лечения оказались неудовлетворительными [62].*

4.4. Травматическая коагулопатия

- У пациентов с массивной кровопотерей рекомендуется стартовая трансфузия СЗП в соотношении с эритроцитами 1:1 [65, 66] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – B**).
- У пациентов с массивной кровопотерей рекомендуется введение СЗП для поддержания уровня ПТВ и АЧТВ не выше 1,5-го увеличения от нормального диапазона [67] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C**).
- У пациентов без значительного кровотечения не рекомендуется переливание СЗП [67] (**уровень убедительности рекомендаций III, уровень достоверности доказательств – C**).

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

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

Предлагается начинать трансфузию препаратов крови у пациентов с массивной кровопотерей немедленно, не дожидаясь результатов коагуляционных тестов (АЧТВ, ПТВ, уровень фибриногена и/или тромбозластографии. На основании опыта войны в Ираке в мае 2005 года международная экспертная конференция по массивному переливанию в Американском военном институте рекомендовала немедленное введение компонентов коагуляции в соотношении 1:1:1 (эритроциты, плазма и тромбоциты) [65, 68, 69]. В следующие несколько лет ретроспективные данные, как военных, так и гражданских практик показали улучшение результатов лечения пациентов с массивным кровотечением после принятия данного протокола, использующего раннее введение высокой дозы плазмы [66]. Однако, недавнее рандомизированное клиническое исследование у 680 пациентов с травмой не выявило никакой разницы в общей выживаемости между ранним введением плазмы, тромбоцитов и эритроцитов в соотношении 1: 1: 1 по сравнению с использованием отношения 1: 1: 2 [70, 71]. Необходимо помнить, что, как и все продукты, полученные из человеческой крови, осложнения, связанные с применением СЗП, включают перегрузку объемом, несовместимость, передачу инфекционных заболеваний и аллергические реакции. Острое повреждение легких – TRALI-синдром является серьезным побочным эффектом трансфузии СЗП [72, 73].

- У пациентов с травматическим кровотечением или при риске тяжелого кровотечения рекомендуется как можно раньше ввести транексамовую кислоту в нагрузочной дозе 1 г в течение 10 минут с последующим внутривенным введением 1 г в течение 8 часов [74] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – A**).
- У пациентов с травматическим кровотечением рекомендуется ввести транексамовую кислоту в течение 3 часов после травмы, желательно на догоспитальном этапе [75] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – B**).

Комментарии. Транексамовая кислота — синтетический аналог лизина, который является конкурирующим ингибитором профибринолизина. ϵ -Аминокапроновая кислота является также синтетическим аналогом лизина, активность которого в 10 раз слабее, чем транексамовой кислоты. Ее применяют в нагрузочной дозе 150

мг/кг, с последующей непрерывной инфузией 15 мг/кг/ч. Аprotинин противопоказан у пациентов с кровотечением вследствие травмы.

Исследование по клинической рандомизации антифибринолитической терапии при значительных кровотечениях (CRASH-2) оценивало влияние раннего введения короткого курса транексамовой кислоты на смертность, тромбоз сосудов, и назначение переливания компонентов донорской крови у пациентов с кровотечением или риском значительного кровотечения при травме [74]. Было рандомизировано 20211 взрослых пациентов с кровотечением при травме или с риском значительного кровотечения на фоне введения транексамовой кислоты (нагрузочная доза 1 г в течение 10 мин с последующей инфузией внутривенно 1 г в течение 8 ч) и соответственно плацебо с введением транексамовой кислоты в течение 8 часов после травмы. Первичным исходом была госпитальная смертность в течение 4 недель после травмы. Анализировались пациенты, поддающиеся лечению. Общая летальность была значительно уменьшена при внутривенном введении транексамовой кислоты на 1,5%, а риск смерти из-за кровотечения был значительно снижен на 0,8% [76, 77].

Анализ подгруппы данных CRASH-2 показали, что раннее лечение (≤ 1 ч после травмы) значительно уменьшал риск смерти из-за кровотечения на 2,5%. При назначении от 1 до 3 уменьшил риск смерти из-за кровотечения на 1,3% [75]. Roberts I et al. так же показали, что назначение транексамовой кислоты спустя 3 ч от начала кровотечения, повышает риск смерти от кровотечения на 1,3%. Авторы данной работы считают, что раннее введение транексамовой кислоты у пациентов с ОМК должно назначаться еще на догоспитальном этапе, и они рекомендуют включить в протокол ведения пациентов с кровотечением при травме введение транексамовой кислоты на месте получения травмы. Если транексамовую кислоту вводить только по протоколу массивной трансфузии или использовать только у пациентов, клинически оцененных как пациентов «повышенного риска», то будет достигнуто только в 40% случаях потенциальной выгоды от этого лечения [78]. Для получения максимального эффекта от применения транексамовой кислоты, ее следует назначать всем пациентам с травмой и значительным кровотечением. Таким образом, внутривенное введение транексамовой кислоты должно быть частью госпитального протокола по ведению пациентов с травмой, а не только в протоколе «тяжёлой кровопотери» [9, 79, 80].

В 2018 году Gayet-Ageron et al. в своей работе показали, что антифибринолитическое лечение транексамовой кислотой эффективно снижает

кровопотерю, объем гемотрансфузионной терапии донорскими компонентами крови и предотвращает летальные исходы у пациентов после кардиохирургических операций, при тяжелой травме и у пациенток с послеродовыми кровотечениями. Авторы отмечают, что ряд исследований, в частности у пациентов с травмой, показали, что более раннее введение транексамовой кислоты (в первые 3-6 часа после начала кровотечения) более выгодно. В своем мета-анализе при выполнении рандомизированного контролируемого исследования авторы изучили более 40 000 пациентов с острым сильным кровотечением в послеродовом периоде и пациентов с тяжелыми травмами. Отмечено что ранее внутривенное введение транексамовой кислоты у пациентов с ОМК было связано с преимуществом выживания. В группе пациентов было 3558 смертей, из которых 40% были вызваны кровотечением, а транексамовая кислота значительно увеличивала общую выживаемость (отношение шансов 1,2, 95% доверительный интервал 1,1 – 1,3). Немедленное внутривенное введение транексамовой кислоты (в первый час после начала кровотечения) было связано с увеличением выживаемости более чем на 70% (отношение шансов 1,7, 95% доверительный интервал 1,4 – 2,1). Авторы данного исследования подсчитали, что эффективность профилактики смерти при помощи внутривенного введения транексамовой кислоты снижалась на 10% за каждые 15 минут задержки лечения в течении 3 часов, после чего больше не оказывало положительного эффекта от введения транексамовой кислоты при снижении риска смерти. При этом у пациентов, получавших антифибринолитическое лечение, не наблюдалось увеличения тромбоэмболических осложнений. Данное исследование, показывающее, что введение антифибринолитиков следует начинать как можно скорее с момента начала клинического проявления основного кровотечения. Лечение антифибринолитиками относительно просто, дешево и, по-видимому, не связано с серьезными нежелательными осложнениями от такой терапии. Тактика раннего введения транексамовой кислоты должна применяться с наименьшей возможной задержкой у пациентов с крупным кровотечением [81]. Аминокапроновая кислота также может быть использована в тех случаях, когда транексамовая кислота недоступна.

- Пациентам, у которых кровотечение сопровождается тромбоэластометрическими признаками функционального дефицита фибриногена или плазменным уровнем фибриногена менее 1,5–2,0 г/л., рекомендуется применение 6-12 доз криопреципитата; необходимость повторных доз регулируется

тромбоэластометрическим контролем или лабораторной оценкой уровня фибриногена [82, 83] (**уровень убедительности рекомендаций I, 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 в Европе и США) под контролем тромбоэластометрии в сочетании с другими продуктами крови уменьшало смертность по сравнению с предполагаемой, снижало потребность в аллогенных продуктах крови и увеличивало 30-дневную выживаемость. Следует отметить, что в настоящее время концентрат фибриногена не зарегистрирован в Российской Федерации. Альтернативой ему является донорский криопреципитат [9, 79].

Доказано, что концентрация фибриногена снижается у многих пациентов, которые перенесли тяжелую кровопотерю, низкий уровень фибриногена связан с более высокой потребностью в гемотрансфузионной терапии и увеличением летальности [84]. В случае послеродового кровотечения низкая концентрация фибриногена в плазме крови является главным предиктором неблагоприятного исхода [85].

Исследование, выполненное Stinger H.K. et al. показало, что возмещение дефицита фибриногена при массивной кровопотере может улучшить выживаемость пациентов при боевых ранениях [86]. В гражданской обстановке коррекция уровня фибриногена на основе данных ТЭГ уменьшило объем гемотрансфузии аллогенных донорских компонентов крови [82, 87, 88]. Ретроспективные обзоры исследований Schöchl H. et al. и Shaz B.H. et al. по ведению массивной кровопотери у пациентов с травмой также показали снижение летальности [82] и увеличение 30-дневной выживаемости [83].

- У пациентов с массивной кровопотерей рекомендуется трансфузия тромбоцитов для поддержания их уровня выше $50 \times 10^9/\text{л}$ [89, 90] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C**).
- У пациентов с продолжающимся кровотечением и ЧМТ рекомендуется поддерживать уровень тромбоцитов выше $100 \times 10^9/\text{л}$ [91] (**уровень убедительности рекомендаций IIa, уровень достоверности доказательств – C**).
- Стартовая дозировка тромбоцитов - 4–8 единиц или один пакет, если он получен

методом афереза [92] (**уровень убедительности рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств – С**).

- Пациентам с массивной кровопотерей или ЧМТ, которые получали антитромбоцитарные средства или у которых зарегистрирована дисфункция тромбоцитов, рекомендуется трансфузия тромбоцитов [93, 94] (**уровень убедительности рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств – С**).

Комментарии. Исторически сложилось так, что трансфузия донорских тромбоцитов была основана на критическом пороге количества тромбоцитов. Counts R.B. et al. в проспективном исследовании, проведенном среди пациентов с массивной гемотрансфузией, выявили, что количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ является пороговым маркером для диффузного кровотечения [95]. A Ciavarella D. et al. в своем исследовании показали, что количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ является наиболее чувствительным лабораторным предиктором кровотечения [96]. Stansbury L.G. et al. показали в своем исследовании, что низкий уровень тромбоцитов у пациентов с травмой является предиктором увеличения летальности [89]. Johansson P.I. et al. так же показали в своей работе, что назначение донорских тромбоцитов у пациентов с массивным кровотечением из-за разрыва аневризмы брюшной аорты увеличило выживаемость с 30 до 45%, а если количество тромбоцитов было менее $50 \times 10^9/\text{л}$, то летальность пациентов увеличивалась до 69% [90].

Ряд исследовательских работ посвящен изучению корреляции количества тромбоцитов и тяжести внутримозговых кровоизлияний у пациентов с черепно-мозговой травмой. Выявлено, что у пациентов с закрытыми ЧМТ, количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, является независимым предиктором прогрессии внутричерепных кровоизлияний по данным СКТ головного мозга, необходимости нейрохирургического вмешательства и увеличения летальности [91].

Дозы от четырех до восьми единиц донорских тромбоцитов, как правило, достаточно, чтобы обеспечить гемостаз у пациентов с тромбоцитопенией при кровотечении и, как правило, позволяет увеличить количество тромбоцитов на $30\text{-}50 \times 10^9/\text{л}$ [92].

Имеются исследования в поддержку заметной роли дисфункции тромбоцитов в патофизиологии травматической коагулопатии [93, 94]. Wohlauer MV et al. обнаружили при помощи анализа ТЭГ, что дисфункция тромбоцитов присутствует у пациентов после травмы еще до существенной инфузионной терапии или переливания компонентов донорской крови, что указывает на

потенциальную роль ранней гемотрансфузии донорских тромбоцитов при проведении противошоковых мероприятий у пациентов с коагулопатией при травматическом кровотечении [94].

Раннее, «профилактическое» введение тромбоцитов у пациентов с массивным кровотечением, у которых ещё нет тромбоцитопении, является спорным. Niirala S.T. et al. доказали, что уровень тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ можно ожидать, когда приблизительно два ОЦК будут замещены инфузионными растворами или компонентами донорской крови [84]. Следует отметить, что в ряде исследований были показано снижение летальности и тяжести ПОН благодаря агрессивному использованию СЗП и донорских тромбоцитов [97, 98]. Однако, доказательства для включения раннего профилактического переливания донорских тромбоцитов в протокол массивной трансфузии являются слабыми [99].

- У пациентов с массивной кровопотерей рекомендуется контролировать уровень ионизированного кальция и поддерживать его в пределах нормального диапазона во время массивной гемотрансфузии [100] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C**).

Комментарии. Низкий уровень ионизированного кальция связан с увеличенной смертностью, а также повышенной необходимостью массивной гемотрансфузии. Кроме того, гипокальциемия в первые 24 часа может прогнозировать смертность и необходимость многократных переливаний лучше, чем самые низкие концентрации фибриногена, ацидоз и самое низкое число тромбоцитов [100].

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 рН плазмы. Увеличение рН на 0,1 уменьшает концентрацию ионизированного кальция приблизительно на 0,05 ммоль/л [101]. Доступность ионизированного кальция важна для своевременного образования и стабилизации участков полимеризации фибрина, а уменьшение концентрации кальция в цитозоли ускоряет снижение всех видов тромбоцитарной активности. Кроме того, при низких уровнях ионизированного кальция снижаются сократимость сердца и системное сосудистое сопротивление. С целью сохранения благоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему и коагуляцию концентрация ионизированного кальция должна поддерживаться на уровне $>0,9$ ммоль/л.

Гипокальциемия развивается во время массивного переливания в результате использования цитрата натрия в качестве антикоагулянта в продуктах крови. Цитрат натрия проявляет антикоагулянтное действие, связывая ионизированный кальций. Гипокальциемия больше всего распространена на фоне переливания СЗП и тромбоцитарной массы, так как эти продукты содержат высокие концентрации цитрата. Цитрат натрия подвергается быстрому печеночному метаболизму, и гипокальциемия — как правило, транзиторное явление во время стандартных процедур переливания крови. Метаболизм цитрата натрия может значительно ослабевать вследствие гипоперфузии, гипотермии и у пациентов с печеночной недостаточностью [102].

- У пациентов с массивным кровотечением рекомендуется использовать концентрат протромбинового комплекса для срочного прерывания действия пероральных антикоагулянтов - антагонистов витамина К [103, 104] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – B**).
- Пациентам с массивным кровотечением, получавшим пероральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан), рекомендуется введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг в/в и высоких доз (25-50 МЕ/кг) концентрата протромбинового комплекса [105, 106, 107] (**уровень убедительности рекомендаций IIa, уровень достоверности доказательств – B**).
- Пациентам с массивным кровотечением, получавшим дабигатрана этексилат, рекомендуется введение антидота идаруцизумаба в дозе 5 г в/в; в случае его недоступности - транексамовой кислоты в дозе 15 мг/кг в/в и высоких доз (25-50 МЕ/кг) концентрата протромбинового комплекса [105, 106, 107] (**уровень убедительности рекомендаций IIa, уровень достоверности доказательств – B**).

Комментарии. *Важную роль при оказании медицинской помощи пациентам с острой массивной кровопотерей в исследованиях и зарубежных рекомендациях уделяется концентрату протромбинового комплекса (КПК). В настоящее время на Российском фармакологическом рынке имеется несколько вариантов КПК [9, 79, 80].*

В ряде выполненных исследований по изучению КПК у пациентов с ЧМТ было показано, что внутривенное введение КПК превосходит по эффективности трансфузию СЗП по скорости инактивации антагонистов витамина К [103, 104, 108] и снижает частоту развития внутричерепных гематом [109, 110]. На основании ряда проведенных исследований в клинической практике, доказывающих

превосходство и более высокую эффективность по сравнению с трансфузией СЗП, КПК стали препаратом выбора для инактивации эффектов антагонистов витамина К [111].

В последнее время в клинической практике широко используются прямые пероральные антикоагулянты для предотвращения венозных тромбоемболических осложнений, профилактики развития инсульта при фибрилляции предсердий, острого коронарного синдрома, а также для лечения тромбоемболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен. Основным действием прямых пероральных антикоагулянтов является прямое ингибирование фактора Ха (Ривароксабан, Апиксабан) или ингибирование тромбина (Дабигатрана этексилат). В настоящее время врачи все чаще сталкиваются с пациентами, которые принимают выше указанные препараты, на фоне травм или острой кровопотери. В настоящее время имеются опубликованные исследования, подтверждающие, что трёх- и четырёх факторные КПК, нейтрализуя действие прямых антикоагулянтов, влияет на улучшение системы гемостаза, уменьшает объем кровотечения [105, 106].

- Если массивное кровотечение и травматическая коагулопатия сохраняются, несмотря на применение стандартных методик гемостазкорректирующей терапии рекомендуется применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII (rFVIIa), [112] (**уровень убедительности рекомендаций IIb, уровень достоверности доказательств – C**).

Комментарии. *rFVIIa не является терапией первой линии для контроля кровотечения и может быть эффективным только при установлении контроля за источником массивного кровотечения. Как только массивное кровотечение из поврежденных сосудов остановлено, rFVIIa может быть полезен для индуцирования коагуляции в местах диффузного коагулопатического кровотечения из малых сосудов. Следует рассматривать применение rFVIIa только если терапия первой линии в сочетании с хирургическими методами и использованием трансфузии продуктов крови (эритроцитов, тромбоцитов, СЗП и криопреципитата/фибриногена, которые вызывают увеличение уровней гематокрита выше 24%, тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ и фибриногена выше 1,5–2,0 г/л), применение антифибринолитиков и коррекция тяжелого ацидоза, тяжелой гипотермии и гипокальциемии — не эффективны для контроля кровотечения [9, 79, 80].*

Поскольку rFVIIa действует на собственную систему коагуляции пациента, необходимы достаточные уровни тромбоцитов и фибриногена, чтобы мог возникнуть выброс тромбина в результате применения фармакологических доз выше физиологических уровней rFVIIa через прямое связывание с активированными тромбоцитами. Необходимо восстановить рН и температуру тела по возможности приблизительно до физиологических уровней, поскольку даже небольшое снижение рН и температуры приводит к замедлению кинетики коагуляции. Прогностическими факторами неблагоприятного ответа на rFVIIa были рН <7,2, число тромбоцитов <100×10⁹/л, и артериальное давление ≤90 мм рт.ст. во время введения rFVIIa [113, 114]. Кроме того, у пациентов с тяжелыми травмами часто присутствует гипокальциемия; поэтому необходим контроль ионизированного кальция и может потребоваться введение внутривенного кальция. Исследование Hauser C.J. et al. у пациентов с политравмой сравнило две группы из 100 пациентов каждая. В одной группе внутривенно вводился рекомбинантный фактор rFVIIa, а в другой - препарат плацебо. В обеих группах не обнаружено никакой разницы в показателях летальности и потребности в гемотрансфузионной терапии. Тем не менее, было выявлено увеличение числа случаев развития ПОН в группе пациентов, которым вводили внутривенно рекомбинантный фактор rFVIIa (82% против 62%) [112].

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

4.5. Приобретенные тромбоцитопении и тромбоцитопатии

Показания к трансфузии концентрата тромбоцитов (British Committee for Standards in Haematology, 2017) [115]

1. Активное кровотечение и количество тромбоцитов <50000/мкл или доказанная дисфункция тромбоцитов (уремия, диагностированная тромбоцитопатия после кардиального шунта).
2. Отсутствие признаков активного кровотечения, но наличие следующего:
 - временная миелосупрессия и тромбоциты <10000/мкл (<20000 /мкл при наличии лихорадки или незначительного кровотечения);
 - необходимость выполнения большой операции или манипуляций на центральной нервной системе и количество тромбоцитов <100000 /мкл;

- другие операции или процедуры, при которых имеется риск потенциального кровотечения и количество тромбоцитов $< 50000/\text{мкл}$;
- необходимость выполнения операции или процедур у пациента с известной дисфункцией тромбоцитов (тромбастения Гланцмана, уремия), у которого другие меры (десмопрессин, диализ) могут быть неэффективными.

Вне зависимости от причин развития тромбоцитопении в случае развития угрожающих жизни кровотечений и кровотечений в ограниченные пространства, например, внутричерепных кровотечений, а также для обеспечения неотложных оперативных вмешательств, требуется трансфузия тромбоцитов. В других случаях лечение должно быть направлено на повышение продукции тромбоцитов и ограничение скорости их разрушения. При определении объема трансфузии следует учитывать тяжесть тромбоцитопении, наличие или отсутствие клинических ее проявлений, а также наличие у пациента сопутствующей патологии.

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

Особенности ведения пациентов с нарушениями процессов разрушения тромбоцитов зависят от диагноза заболевания. Проводить трансфузию тромбоцитов пациентам с ТТП или ГУС следует лишь по жизненным показаниям (угрожающее жизни кровотечение). При ТТП или ГУС потенциальный риск, связанный с трансфузией тромбоцитов, значительно превосходит все остальные риски: после трансфузии вследствие выраженной активации и агрегации тромбоцитов может усугубляться тромбоз и связанная с ним органная недостаточность (вплоть до внезапной сердечной смерти). Все хирургические вмешательства по возможности должны быть отложены до стабилизации состояния пациента и устранения причин, лежащих в основе заболевания [11, 12, 16].

Основа лечения ТТП – ежедневные сеансы плазмообмена (минимум 5) с объемом эсфузии 40 мл/кг. При лечении ГУС (особенно так называемого атипичного ГУС) также используется плазмообмен, хотя его эффективность существенно ниже, чем у пациентов с ТТП. При тяжелой почечной недостаточности может потребоваться гемодиализ. HELLP-синдром, как и эклампсия, после родоразрешения обычно

самопроизвольно регрессирует. Однако иногда он трансформируется в ТТП-подобный послеродовой синдром, в этих случаях срочно требуется плазмообмен. При развитии органной недостаточности прогноз обычно неблагоприятный [11, 12, 16].

Согласно современным рекомендациям [116] при подтверждении диагноза атипичного ГУС предлагается применять экулизумаб – препарат группы комплемент-ингибирующих антител.

При развитии ГИТ необходимо немедленно прекратить введение гепарина в любой форме, даже того небольшого количества, которое требуется для гепаринизации линий для внутривенной инфузии. Любое промедление, даже ожидание результатов лабораторных исследований для подтверждения снижения уровня тромбоцитов, повышает риск развития тромбозов. Замена НФГ на НМГ не решает проблемы, так как у образовавшихся антител имеется выраженная перекрестная реактивность. При развитии тромбозов или при наличии показаний для продолжения антикоагулянтной терапии пациентов с ГИТ переводят на фондапаринукс натрия [11, 12, 16].

Тяжелая аутоиммунная тромбоцитопения (ИТП) с геморрагическими осложнениями – это неотложное состояние, для лечения требуются кортикостероиды в высоких дозах, которые вводятся на протяжении первых 3 дней. При необходимости выполнения экстренного хирургического вмешательства или при наличии симптомов внутричерепного кровотечения требуется также инфузия иммуноглобулина и трансфузия тромбоцитов. Трансфузия концентрата тромбоцитов возможна только по витальным показаниям, и только в дополнение к иммуносупрессивной терапии. Если явления ИТП сохраняются более 3-4 месяцев, то вероятность самостоятельного выздоровления чрезвычайно низка. В таких случаях при снижении уровня тромбоцитов ниже 10.000-20.000 в мкл следует рассматривать вопрос о выполнении спленэктомии. Приблизительно в 50% случаев после спленэктомии развивается стойкая ремиссия [11, 12, 16].

При тромбоцитопатиях прогнозировать риск развития кровотечений по абсолютному числу тромбоцитов не представляется возможным. В случаях, когда имеется существенный риск развития кровотечений, требуется трансфузия донорских тромбоцитов. Для оценки эффективности лечения проводится анализ функции тромбоцитов или выполняется тромбоэластография. Нарушение функции тромбоцитов развивается при гипотермии ($<35^{\circ}\text{C}$) и ацидозе ($\text{pH}<7,2$), поэтому переливать донорские тромбоциты пациенту, имеющему гипотермию и/или ацидоз, не имеет смысла без коррекции этих нарушений [11, 12, 16].

4.6. Антифосфолипидный синдром

- Пациентам с верифицированным АФС и первым венозным тромбозом рекомендуется назначение антагонистов витамина К с целевым значением МНО в пределах 2,0-3,0 [117] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – В**).
- Пациентам с АФЛ рекомендована тромбопрофилактика в ситуациях высокого риска тромбоза, таких как хирургические вмешательства, длительная иммобилизация и послеродовой период [118] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – С**).
- Пациентам с КАФС рекомендовано использование нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в терапевтических дозах в комбинации с глюкокортикостероидами. После купирования острой фазы рекомендуется продолжить антикоагулянтную терапию пожизненно для профилактики рецидива тромбоза [119] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – С**).
- При отсутствии ответа на вышеперечисленную терапию рекомендуется плазмаобмен с замещением свежезамороженной плазмой в комбинации с в/в инфузией человеческого иммуноглобулина, а при отсутствии ответа - введение экулизумаба (моноклональные антитела против белка C₅ компонента комплемента) [120, 121] (**уровень убедительности рекомендаций IIa, уровень достоверности доказательств – С**).

4.7. Гемофилия А и В

- Пациентам с гемофилией в периоперационном периоде рекомендуется заместительная терапия для достижения целевой концентрации фактора и продолжительности его циркуляции в кровотоке [122] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – С**).
- Пациентам с гемофилией для заместительной терапии в периоперационном периоде рекомендуются рекомбинантные препараты или концентраты, полученные из плазмы [123, 124] (**уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – С**).
- У пациентов с ингибиторной формой гемофилии рекомендуется использовать активированный протромбиновый комплекс или активированный фактор VII свертывания (эптаког-альфа) [125, 126] (**уровень убедительности рекомендаций IIa, уровень достоверности доказательств – С**).

- У пациентов с гемофилией в периоперационном периоде в качестве гемостатических адьювантов рекомендуются антифибринолитические препараты [127] (**уровень убедительности рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств – С**).

Комментарии. Целевой уровень активности дефицитных факторов свертывания при гемофилии А или В, который необходимо достичь в периоперационном периоде, представлен в Приложении Г6 [12, 16].

Наследственный дефицит фактора VIII: гемофилия А [16, 17, 128]. Перед проведением любого обширного хирургического вмешательства пациенту с гемофилией А необходимо поднять уровень фактора VIII до безопасного значения. Малые хирургические вмешательства, включая удаление зубов - 60-100%. Вводить каждые 24 часа (от 12 до 24 ч для пациентов младше 6 лет) не менее 1 дня до достижения выздоровления. Большие хирургические вмешательства - 80-100% (до и после операции). Вводить каждые 8-24 часа (от 6 до 24 ч для пациентов младше 6 лет) до достижения адекватного заживления раны, затем продолжать лечение еще не менее 7 дней, поддерживая активность фактора VIII в пределах от 30 % до 60 % (МЕ/дл).

Формула расчета дозы препарата:

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

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

Наследственный дефицит фактора IX: гемофилия В [16, 17, 128]. Основные рекомендации по периоперационному ведению пациентов с гемофилией В аналогичны таковым для пациентов с гемофилией А. Для лечения небольших кровотечений и профилактики для выполнения небольших вмешательств используются рекомбинантные/очищенные препараты фактора IX или IX-концентраты протромбинового комплекса (КПК). Также, как и для коррекции дефицита фактора VIII при гемофилии А, очищенный концентрат фактора IX вводится на протяжении нескольких дней. Из-за абсорбции коллагеном восполнение дефицита фактора IX происходит приблизительно в два раза медленнее, чем VIII, поэтому доза препаратов фактора IX должна быть вдвое больше, чем VIII.

Безопасный уровень фактора при малых оперативных вмешательствах, включая удаление зуба - 30-60%. Вводить каждые 24 часа (минимум 1 день) до полного заживления раны. При обширных хирургических вмешательствах - 80-100% (до и после

операции). Повторять инфузию каждые 8-24 часа до заживления раны, после чего терапию продолжить в течение минимум 7 дней, поддерживая активность фактора IX на уровне 30-60 %.

Формула расчета дозы препарата:

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

Ингибиторные формы гемофилии[129, 130]. Для обеспечения гемостаза пациентам с ингибитором к факторам свертывания используются препараты "шунтового гемостаза": активированный протромбиновый комплекс или активированный фактор VII свертывания (эптаког-альфа). Последний при ингибиторной гемофилии А для обеспечения гемостаза при оперативных вмешательствах рекомендуется вводить внутривенно в дозе 90-200 мкг/кг каждые 2-3 часа. Длительность терапии определяется характером оперативного вмешательства и течением послеоперационного периода. Возможно введение препарата в виде постоянной инфузии.

4.8. Болезнь Виллебранда

- Пациентам с болезнью Виллебранда при кровотечениях и обширных операциях рекомендуется замещение фактора Виллебранда препаратами, полученными из плазмы [131, 132](уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C).
- У пациентов с болезнью Виллебранда в периоперационном периоде в качестве гемостатических адъювантов рекомендуются антифибринолитические препараты [133] (уровень убедительности рекомендаций IIa, уровень достоверности доказательств – C).

Комментарии. Подходы к ведению пациентов с БВ определяются ее типом и степенью тяжести, а также видом, срочностью и локализацией хирургического вмешательства. Основой обеспечения гемостаза при оперативных вмешательствах у пациентов с болезнью Виллебранда является заместительная гемостатическая терапия препаратами фактора VIII свертывания с высоким содержанием фактора Виллебранда. Рекомендуемая начальная доза (она выражается в МЕ фактора Виллебранда и фактора VIII) для профилактики и лечения хирургических кровотечений составляет 40-75 МЕ/кг внутривенно, поддерживающая доза – 40-60 МЕ/кг каждые 8-12 часов. После остановки кровотечения достаточно одного введения препарата в сутки, так как период полужизни комплекса VIII–ФВ у пациентов с БВ составляет 24-26 часов [19, 134].

При отсутствии вирусинактивированного концентрата, содержащего фактор Виллебранда возможно использование криопреципитата, содержащего концентрированный фибриноген, ФВ, факторы VIII и XIII. Сразу после введения он вызывает уменьшение времени свертывания крови. Доза подбирается эмпирически. У пациентов с тяжелой БВ I или 3 типа необходимо добиваться повышения уровня фактора VIII до 50-70% перед выполнением больших оперативных вмешательств и до 30-50% – перед выполнением малых [19, 134].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	В предоперационном периоде у пациента собран гемостазиологический анамнез.	I	C
2	Интраоперационный мониторинг системы гемостаза включал определение ПТВ, АЧТВ, уровень фибриногена и тромбоцитов.	I	C
3	Пациенту с удлинением значений АЧТВ и ПТВ более чем в 1,5 раза при наличии кровотечения или при высоком риске его развития (выполнение инвазивных вмешательств) выполнена трансфузия СЗП (15-20 мл/кг).	I	C
4	При поступлении пациента с массивной кровопотерей введена транексамовая кислота в дозе 1 г в течение 10 мин с последующим в/в дозированным введением 1 г в течение 8 ч	I	A
5	При снижении у пациента уровня фибриногена <1,5 г/л выполнена трансфузия 6-12 доз криопреципитата (при наличии возможности).	I	C
6	Пациенту с гемофилией (или болезнью Виллебранда) проведена адекватная заместительная терапия в периоперационном периоде (с достижением целевой концентрации фактора и продолжительности его циркуляции в кровотоке).	I	C

7	У пациента с ингибиторной формой гемофилии применен активированный протромбиновый комплекс или активированный фактор VII свертывания (эптаког-альфа).	Па	С
---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	---

Список литературы

1. Kitchens C.S. Disseminated Intravascular Coagulation. In: Kitchens C.S., ed. Consultative Hemostasis and Thrombosis. W.B.: Saunders Company; 2007. 165-178.
2. Ralph AG, Brainard BM; Update on disseminated intravascular coagulation: when to consider it, when to expect it, when to treat it. Top Companion Anim Med. 2012 May 27(2):65-72.
3. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. J Intensive Care. 2014;2:20.
4. Thachil J et al. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2015.
5. Kaneko T, Wada H; Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. J Clin Exp Hematop. 2011 51(2):67-76.
6. Воробьева Н.А., Капустин С.И. Роль генетических полиморфизмов системы гемостаза в формировании полиорганной недостаточности при остром ДВС-синдроме. Анестезиология и реаниматология. 2007; №2: 52-55.
7. Taylor F.B., Ton C.H., Hoots W. K. et al. Scientific and Standardization Committee Communications: Towards a Definition. Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIG) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 2001.
8. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. World J Gastroenterol 2015; 21(35): 10062-10071.
9. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. Semin Thromb Hemost 2004; 30:579–589.
10. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major

- bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care* 2016; 20:100.
11. Deloughery T.G. Hemorrhagic and Thrombotic Disorders in the Intensive Care Setting. In: Kitchens C.S., ed. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. W.B.: Saunders Company; 2007. 493-514.
 12. Marcucci C.E., Schoettker P. *Perioperative Hemostasis*. Springer; 2015. 454 s.
 13. Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies D. Erkan and S.S. Pierangeli (eds.), DOI 10.1007/978-1-4614-3194-7_17, © Springer Science+Business Media New York 2012
 14. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006,4,295–306
 15. Asherson RA, Cervera R, de Groot PR, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003,12,530–534
 16. Kitchens C.S. Surgery and hemostasis. In: Kitchens C.S., ed. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. W.B.: Saunders Company; 2007. 463-480.
 17. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19:e1–e47.
 18. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12:1935–1939.
 19. Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS, et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167:453–465.
 20. Narr BJ, Warner ME, Schroeder DR, Warner MA. Outcomes of patients with no laboratory assessment before anesthesia and a surgical procedure. *Mayo Clin Proc*. 1997 Jun;72(6):505-9.
 21. Suchman AL, Mushlin AI. How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage? *JAMA*. 1986 Aug 8;256(6):750-3.
 22. Спиридонова Е.А., Щукин В.В., Жарков П.А., Атауллаханов Ф.И., Зейналов А.М., Баландина А.Н., Карелин А.Ф., Шимширт М.А., Сманцер В.А., Селиванов В.В., Овсянников Ю.Г. Периоперационный гемостазиологический мониторинг: цель и лабораторное сопровождение. *Вестник интенсивной терапии* 2016; 1:37-46
 23. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М., Буланов А.Ю. Периоперационное ведение больных с нарушениями системы гемостаза// *Вестник интенсивной терапии*. -

2015. - № 1. - С. 65-77.
24. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012;117(3):531–47.
 25. Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, Freedman J, Selby R, Timoumi T, et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology*. 2015;122(3):560–70.
 26. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *JThoracCardiovascSurg* 2010; 140:1117–1124; e1112.
 27. Буланов А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике: атлас ТЭГ. Москва : Ньюдиамед, 2015. - 114 с.
 28. da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG(R)): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:29.
 29. Trzebicki J, Flakiewicz E, Kosieradzki M, et al. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann Transplant* 2010; 15:19–24.
 30. Walker C, Ingram M, Edwards D, Wood P. Use of thromboelastometry in the assessment of coagulation before epidural insertion after massive transfusion. *Anaesthesia* 2011; 66:52–55.
 31. Doran CM, Woolley T, Midwinter MJ. Feasibility of using rotational thromboelastometry to assess coagulation status of combat casualties in a deployed setting. *J Trauma* 2010; 69 (Suppl 1):S40–48.
 32. Lee SH, Lee SM, Kim CS, et al. Use of fibrin-based thromboelastometry for cryoprecipitate transfusion in cardiac surgery involving deep hypothermic circulatory arrest during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21:687–691.
 33. Буланов А.Ю., Яцков К.В., Буланова Е.Л., Доброва Н.В. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. *Вестник интенсивной терапии* 2017; 1:5-11
 34. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Kurosawa S, Gando S, Toh CH. Harmonized guidance for disseminated intravascular coagulation from the International Society on Thrombosis and Haemostasis and the current status of anticoagulant therapy in Japan: a rebuttal. *Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost*. 2013 Nov;11(11):2078-9.
 35. Тромбоз и гемостаз. Шкалы и алгоритмы (пособие под ред. Ройтмана Е.В. и Левшина

H.Ю.). M:2016. 62 c.

36. Stravitz T.R, Lisman T, Luketic VA, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2011; 56: 129–36.
37. Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in Acute Liver Failure. *J. Hepatol* 2012; 57: 780–6.
38. Wada H, Asakura H, Okamoto K, Iba T, Uchiyama T, Kawasugi K, Koga S, Mayumi T, Koike K, Gando S, Kushimoto S, Seki Y, Madoiwa S, Maruyama I, Yoshioka A, Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010; 125: 6–11.
39. Wada H, Thachil J, Di Nisio, M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, Kim HK, Nielsen JD, Dempfle C-E, Levi M, Toh CH. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 761–7.
40. Kawasugi K, Wada H, Hatada T, Okamoto K, Uchiyama T, Kushimoto S, Seki Y, Okamura T, Nobori T, Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Prospective evaluation of hemostatic abnormalities in overt DIC due to various underlying diseases. *Thromb Res* 2011; 128: 186–90.
41. Patel R, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Mehta G, Rocker GM, Marshall JC, Hodder R, Martin CM, Heyland DK, Peters S, Muscedere J, Soth M, Campbell N, Guyatt GH: Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2005, 20:341–347.
42. Gando S, Wada H, Thachil J, Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost* 2013, 11:826–835.
43. Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen J, Knechtelsdorfer M, Stohlawetz P, Graninger W, Eichler HG, Speiser W, Jilma B. Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation. *Circulation* 1999; 100: 2485–90.
44. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, Chalupa P, Atherstone A, Penzes I, Kubler A, Knaub S, Keinecke HO, Heinrichs H, Schindel F, Juers M, Bone RC, Opal SM. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869–78.
45. Aoki N, Matsuda T, Saito H, Takatsuki K, Okajima K, Takahashi H, Takamatsu J, Asakura H, Ogawa N, CTC-111-IM Clinical Research Group. A comparative double-blind

- randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2002; 75: 540–7.
46. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, Yamamoto Y, Aikawa N, Ohno R, Hirayama A, Matsuda T, Asakura H, Nakashima M, Aoki N. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 31–41.
 47. Mannucci PM, Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; 356: 2301–11.
 48. Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, Beddow T, Mullen KD. Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1391-1394.
 49. Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit Care Med* 2007; 35:2498–2508.
 50. Chowdary P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004; 125:69–73.
 51. Giannini EG, Greco A, Marengo S, Andorno E, Valente U, Savarino V. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:899–902.
 52. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45: 1413-1425.
 53. O’Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson LM. Guidelines for the use of freshfrozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126: 11-28.
 54. Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(1):15-20.
 55. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion*. 2005;45(9): 1413-1425.
 56. O’Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton MP, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004;126(1):11-28.
 57. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, et al. Aprotinin and transfusion requirements in

- orthotopic liver transplantation: a multicentre randomized double-blind study. EMSALT Study Group. *Lancet*. 2000;355(9212):1303-1309.
58. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology*. 1996;85(5):1043-1048.
59. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2001;71(3):402-405.
60. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(8):973-979.
61. Planinsic R, van der Meer J, Testa G, et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl*. 2005; 11(8):895-900.
62. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidencebased treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:138–153.
63. Manno C, Bonifati C, Torres DD, Campobasso N, Schena FP. Desmopressin acetate in percutaneous ultrasound-guided kidney biopsy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:850–855.
64. Vigano G, Gaspari F, Locatelli M, Pusineri F, Bonati M, Remuzzi G. Doseeffect and pharmacokinetics of estrogens given to correct bleeding time in uremia. *Kidney Int* 1988; 34:853–858.
65. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*. 2007;62(2):307–10.
66. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009;66(6):1616–24.
67. Bulger EM, May S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(13):1455–64.
68. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma*. 2006;60(6 Suppl):S51–8.
69. Holcomb JB, Hess JR. Early massive trauma transfusion: state of the art: editor's introduction. *JTraumaAcuteCareSurg*. 2006;60(6):S1–2.

70. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471–82.
71. Baraniuk S, Tilley BC, del Junco DJ, Fox EE, van Belle G, Wade CE, et al. Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial: design, rationale and implementation. *Injury*. 2014;45(9):1287–95.
72. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33(4):721–6.
73. Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev*. 2004;18(3):184–8.
74. CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:23e32.
75. Roberts I, Shakur H, Afolabi A et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9771):1096–101.1101e1091–1092.
76. Roberts I, Shakur H, Ker K et al. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12:CD004896.
77. Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D. Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. *Crit Care*. 2014; 18(6):685.
78. Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ*. 2012; 345:e5839.
79. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB., Afshari A et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–395
80. Афончиков В.С., Михеева А.В. Гиперфибринолизиретракциясгустка крови при шокогенной травме. *Вестник интенсивной терапии* 2016; 3:47-52
81. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patients. *Lancet*.2018 Jan 13;391(10116): 125–132.
82. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEMW)-guided administration of fibrinogen

- concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010, 14:R55.
83. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010; 50(2):493–500.
 84. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81(2):360–5.
 85. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care*. 2011; 15(6):R265.
 86. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *Journal of Trauma* 2008; 64(2 Suppl):S79–85.
 87. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*. 2011; 15(2):R83.
 88. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care*. 2015; 19(1):83.
 89. Stansbury LG, Hess AS, Thompson K et al. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury. *Transfusion*. 2013; 53(4):783–9.
 90. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion*. 2007; 47(4):593–8.
 91. Joseph B, Aziz H, Zangbar B et al. Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defined by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76(1):121–5.
 92. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL et al. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *Journal of Trauma* 2008; 65(2):261–270.
 93. Nekludov M, Bellander BM, Blomback M, Wallen HN. Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24(11):1699–706.
 94. Wohlaer MV, Moore EE, Thomas S et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg*. 2012; 214(5):739–46.
 95. Counts RB, Haisch C, Simon TL et al. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg*. 1979; 190(1):91–9.
 96. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB et al. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol*. 1987; 67(3):365–

8.

97. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg.* 2008; 248(3):447–58.
98. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB et al. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg.* 2009; 197(5):565–70. discussion 570.
99. McQuilten ZK, Crighton G, Engelbrecht et al. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: a systematic review. *Transfus Med Rev.* 2015; 29(2):127–37.
100. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care.* 2011; 39(1):46–54.
101. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma.* 2008; 65(4):951–60.
102. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM et al. Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Crit Care Med.* 2008; 36(7 Suppl):S325–39.
103. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Weitz JI. Four-factor prothrombin complex concentrate for urgent reversal of vitamin K antagonists in patients with major bleeding. *Circulation.* 2013; 128(11):1179–81.
104. Sarode R, Milling Jr TJ, Refaai MA et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation.* 2013; 128(11):1234–43.
105. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124(14):1573–9.
106. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012;108(2):217–24.
107. Clave A, Fazilleau F, Dumser D, Lacroix J. Efficacy of tranexamic acid on blood loss after primary cementless total hip replacement with rivaroxaban thromboprophylaxis: a case-control study in 70 patients. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2012;98(5):484–90.
108. Goldstein JN, Refaai MA, Milling Jr TJ et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent

- surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015; 385(9982):2077–87.
109. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*. 2006; 37(6):1465–70.
 110. Edavettal M, Rogers A, Rogers F et al. Prothrombin complex concentrate accelerates international normalized ratio reversal and diminishes the extension of intracranial hemorrhage in geriatric trauma patients. *Am Surg*. 2014; 80(4):372–6.
 111. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition–2005 update. *Br J Haematol*. 2006; 132(3):277–85.
 112. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma*. 2010; 69(3):489–500.
 113. Knudson MM, Cohen MJ, Reidy R et al. Trauma, transfusions, and use of recombinant factor VIIa: a multicenter case registry report of 380 patients from the Western Trauma Association. *J Am Coll Surg*. 2011; 212(1):87–95.
 114. Mitra B, Cameron PA, Parr MJ, Phillips L. Recombinant factor VIIa in trauma patients with the ‘triad of death’. *Injury*. 2012; 43(9):1409–14.
 115. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*, 2017; 176: 365–394.
 116. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Научное общество нефрологов России, 2015.
 117. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb. Haemost*. 2005,3,848–853.
 118. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, Rosendaal FR, De Groot PG, Algra A. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case–control study. *Lancet Neurol*. 2009,8,998–1005.
 119. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001,80,355–376.
 120. Erkan D. Therapeutic and prognostic considerations in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev*. 2006,6,98–103.
 121. Решетняк Т.М. Лечение антифосфолипидного синдрома: современные стандарты.

- Тромбоз, гемостазиология. 2016; №1: 11-20.
122. Hermans C, Altisent C, Batorova A, et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2009; 15:639–658.
 123. Mauser-Bunschoten EP, Kleine Budde I, Lopaciuk S, et al. An ultrapure plasma-derived monoclonal antibody-purified factor IX concentrate (Nonafact(R)), results of phase III and IV clinical studies. *Haemophilia* 2011; 17:439–445.
 124. Strauss T, Lubetsky A, Ravid B, et al. Recombinant factor concentrates may increase inhibitor development: a single centre cohort study. *Haemophilia* 2011; 17:625–629.
 125. Pruthi RK, Mathew P, Valentino LA, et al. Haemostatic efficacy and safety of bolus and continuous infusion of recombinant factor VIIa are comparable in haemophilia patients with inhibitors undergoing major surgery. Results from an open-label, randomized, multicenter trial. *Thromb Haemost* 2007; 98:726–732.
 126. Iorio A, Matino D, D’Amico R, Makris M. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8):CD004449.
 127. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2408–2414.
 128. Coppola A, Windyga J, Tufano A, et al. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (2):CD009961.
 129. Santagostino E, Escobar M, Ozelo M, et al. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeds and for the prevention of surgery-related bleeding in congenital haemophilia with inhibitors. *Blood Rev* 2015; 29 (Suppl 1):S9–S18.
 130. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20:369–375.
 131. Howman R, Barnes C, Curtin J, et al. The clinical efficacy and safety of the FVIII/VWF concentrate, BIOSTATE(R), in children with von Willebrand disorder: a multi-centre retrospective review. *Haemophilia* 2011; 17:463–469.
 132. Federici AB, Barillari G, Zanon E, et al. Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand’s disease: results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. *Haemophilia* 2010; 16:101–110.
 133. Federici AB, Sacco R, Stabile F, Carpenedo M, Zingaro E, Mannucci PM. Optimising

local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia* 2000; 6:71–77.

134. Neff AT, Sidonio RF Jr. Management of VWD. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014:536–541.

Приложение А1. Список рабочей группы

Заболотских Игорь Борисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК, председатель Краснодарской краевой общественной организации анестезиологов и реаниматологов им. проф. Н.М. Федоровского, первый вице-президент общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», отв. редактор.

Буланов Андрей Юльевич – доктор медицинских наук, главный трансфузиолог департамента по здравоохранению г. Москвы, член Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии

Лебединский Константин Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Президент общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов».

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

Синьков Сергей Васильевич – д.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. АРО-3 ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК, общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии.

Все члены рабочей группы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Таблица П1 - Уровни достоверности доказательности

Уровень доказательности А	Данные получены на основе многоцентровых рандомизированных исследований или мета-анализов
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 П1 - Уровни убедительности рекомендаций

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
Класс IIa	Сила доказательств и/или мнений указывают на полезность/эффективность
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени установлены доказательствами/мнениями
Класс III	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура не выгодны/эффективны, и в некоторых случаях могут принести вред

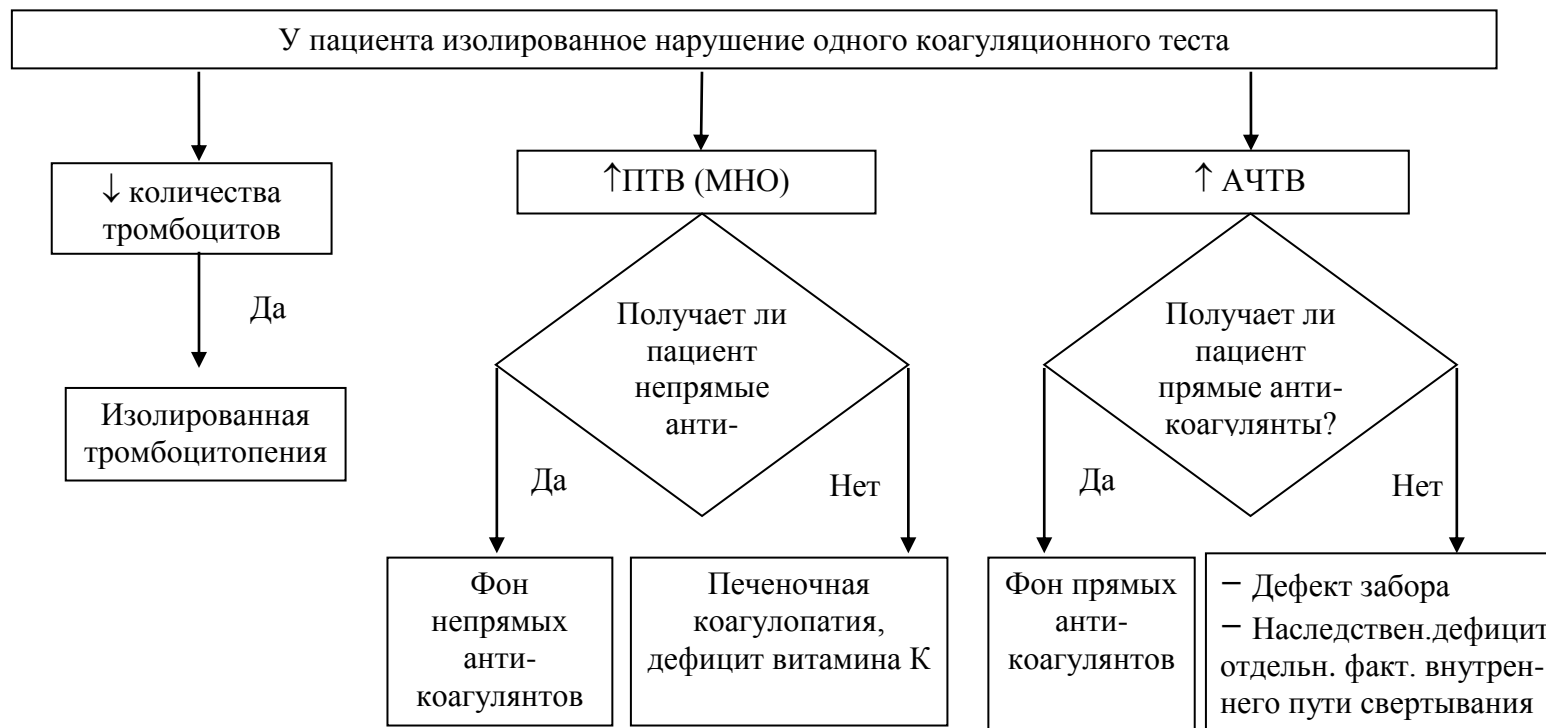
Обновление данных клинических рекомендаций будет проводиться 1 раз в 3 года.

Приложение А3. Связанные документы

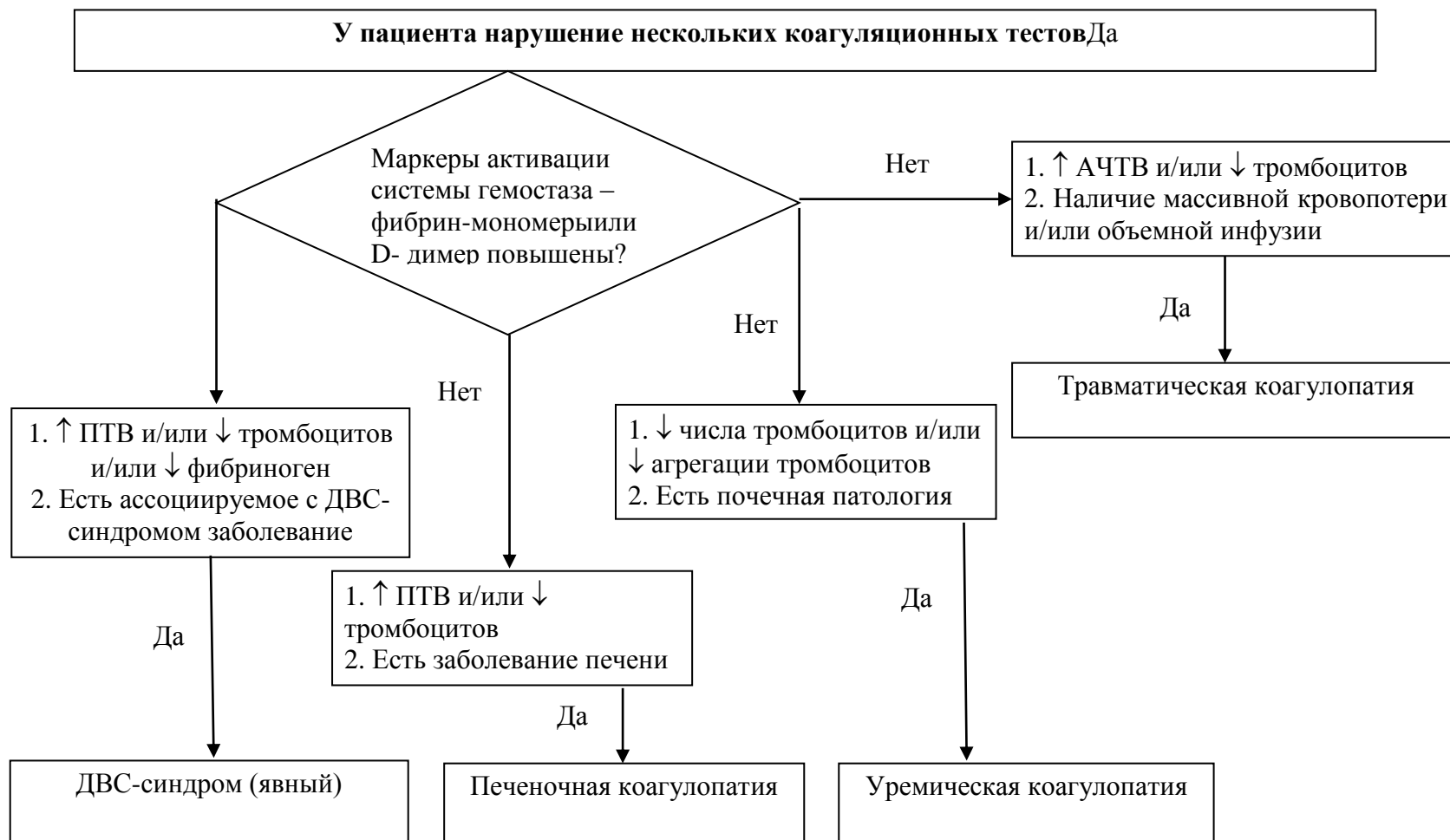
Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Порядок оказания медицинской помощи по Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 919н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология»
2. Приказ Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

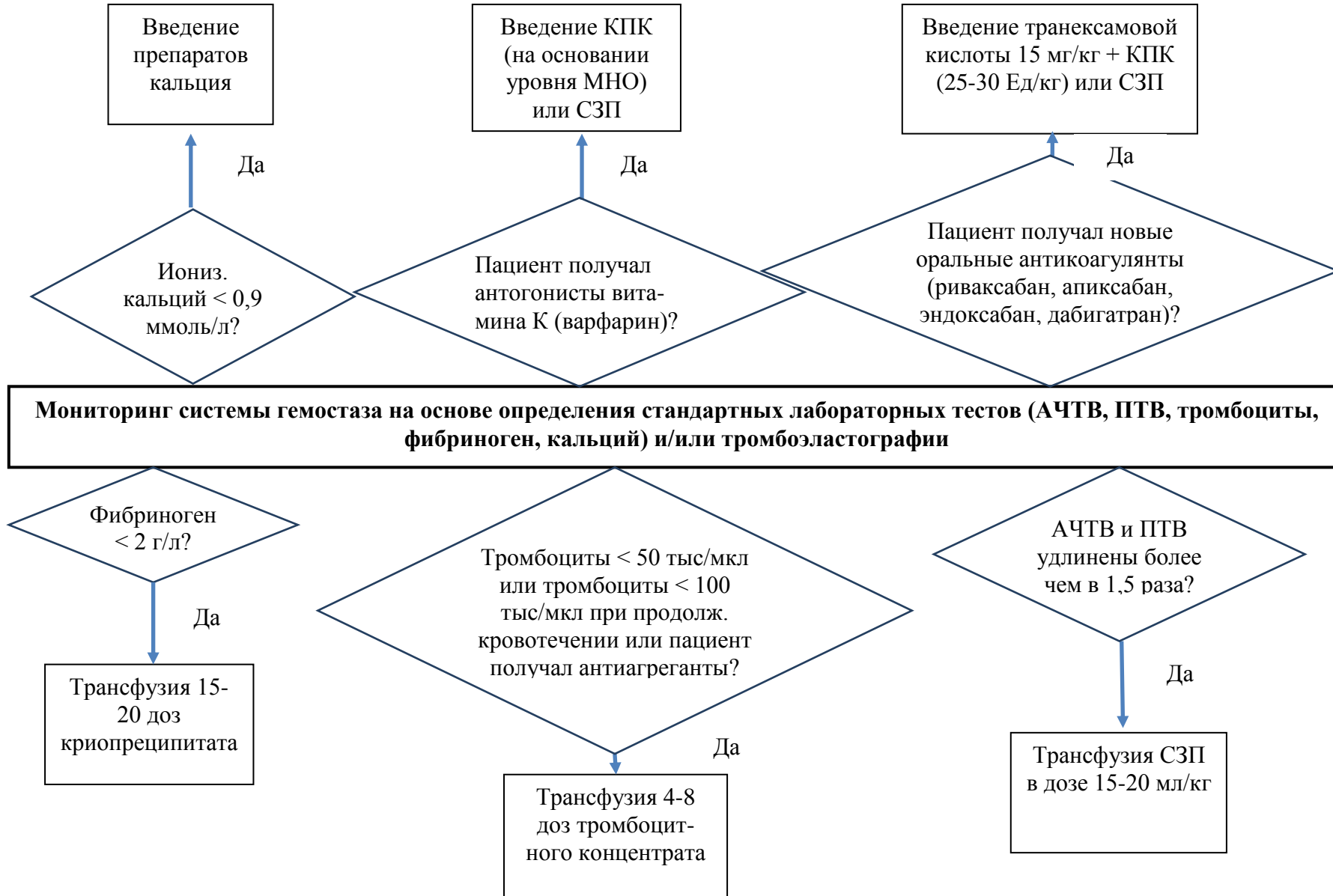
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза (наличие одного лабораторного дефекта)



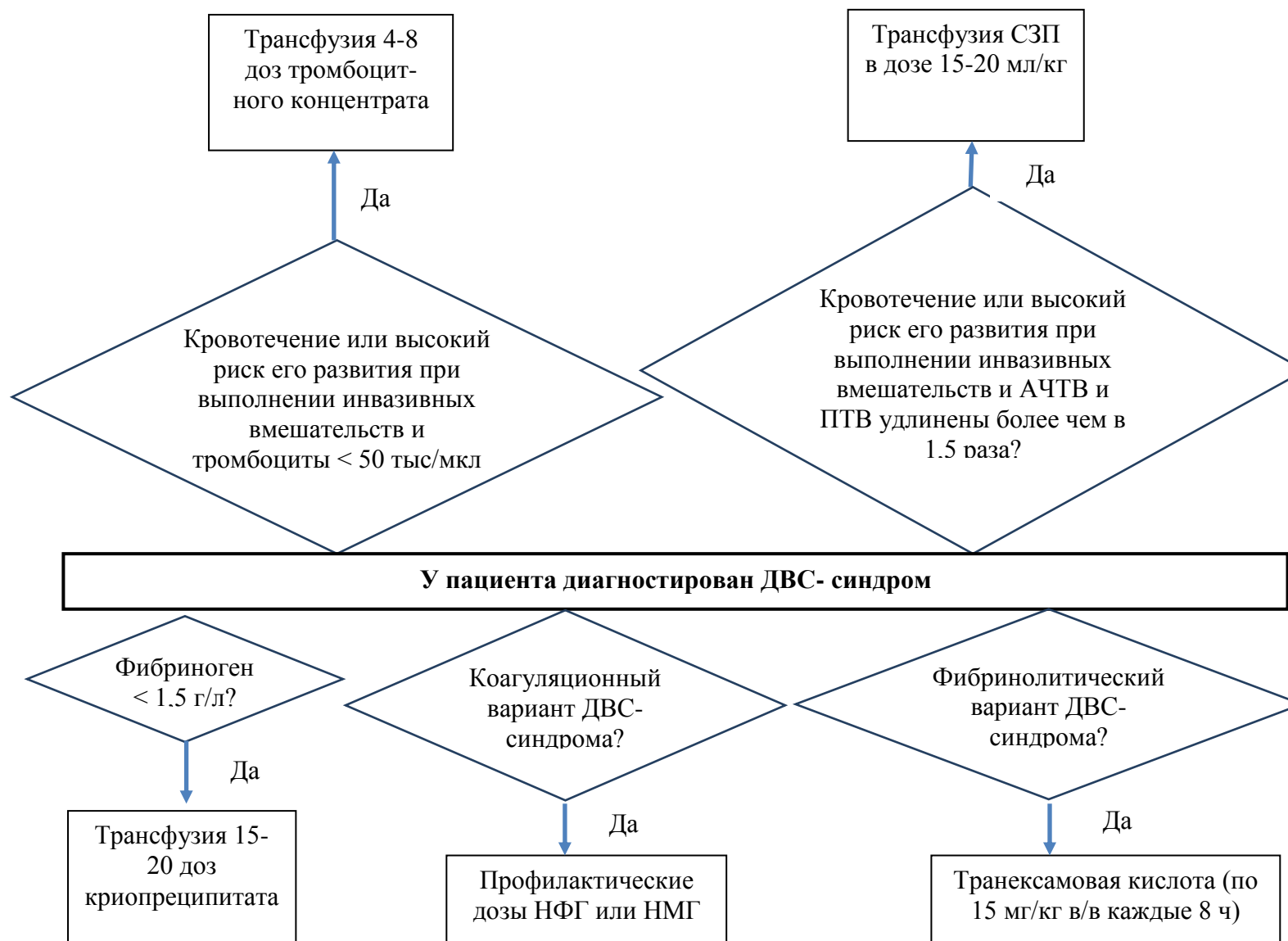
Приложение Б2. Алгоритм ведения пациента. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза (наличие нескольких лабораторных дефектов)



Приложение Б3. Алгоритм ведения пациента. Коррекция травматической коагулопатии



Приложение Б4. Алгоритм ведения пациента. Коррекция ДВС-синдрома



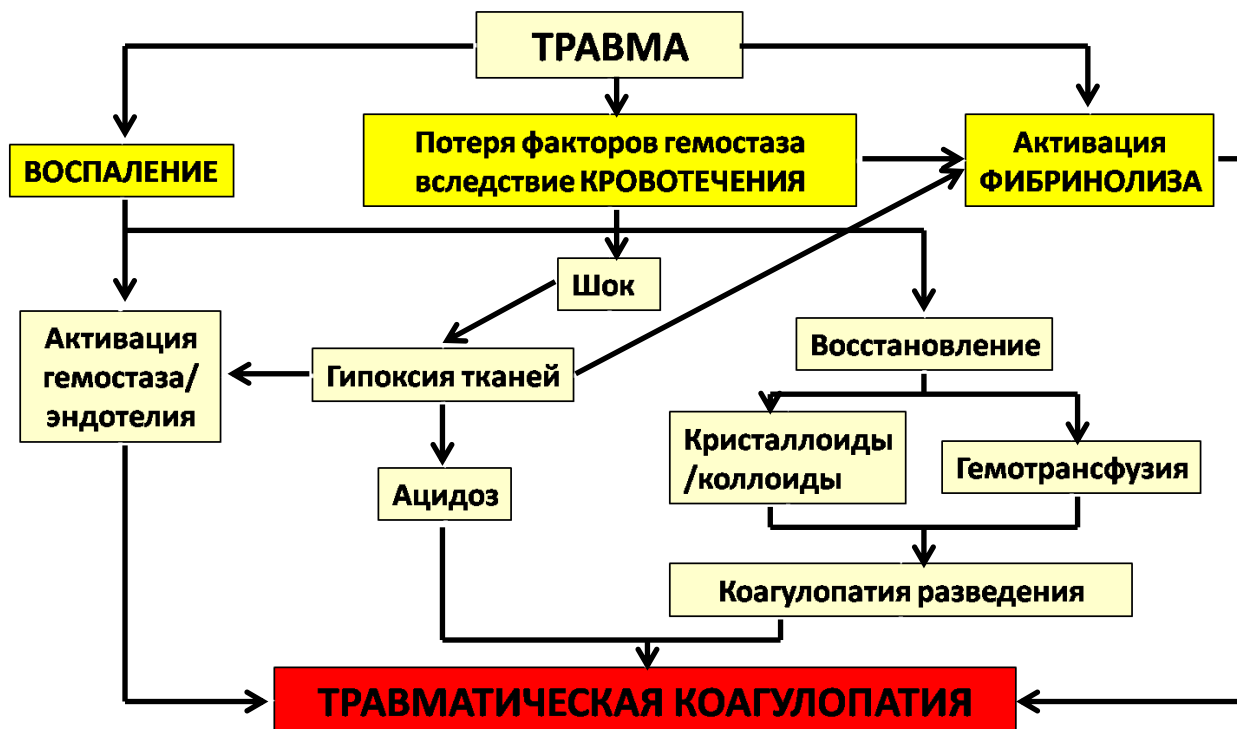
Приложение В. Информация для пациента

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

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

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

Приложение Г1. Патогенез развития травматической коагулопатии



Приложение Г2. Классификация приобретенных тромбоцитопений

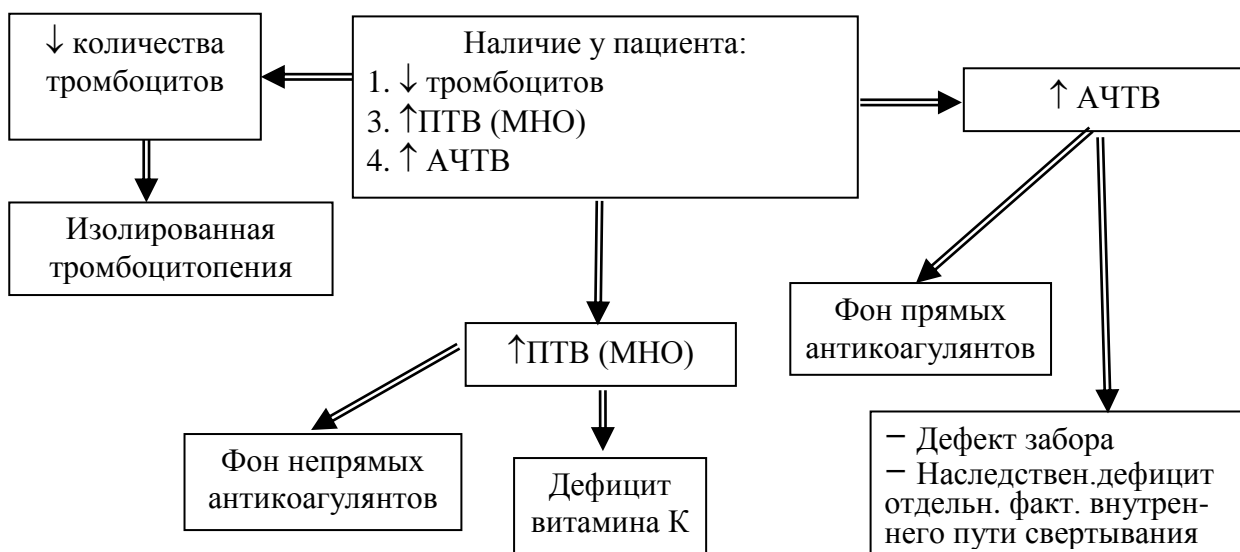
Нарушение образования:	Повышение скорости разрушения
<ul style="list-style-type: none">▪ Миелодисплазия▪ Остеопороз▪ Острый лейкоз и миелопролиферативные заболевания▪ Дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты▪ Инфекции▪ Вирусные гепатиты▪ Химиотерапия▪ Отравления▪ Лучевая терапия и лучевая болезнь▪ Лекарственные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

Приложение Г3. Частота встречаемости наследственных коагулопатий

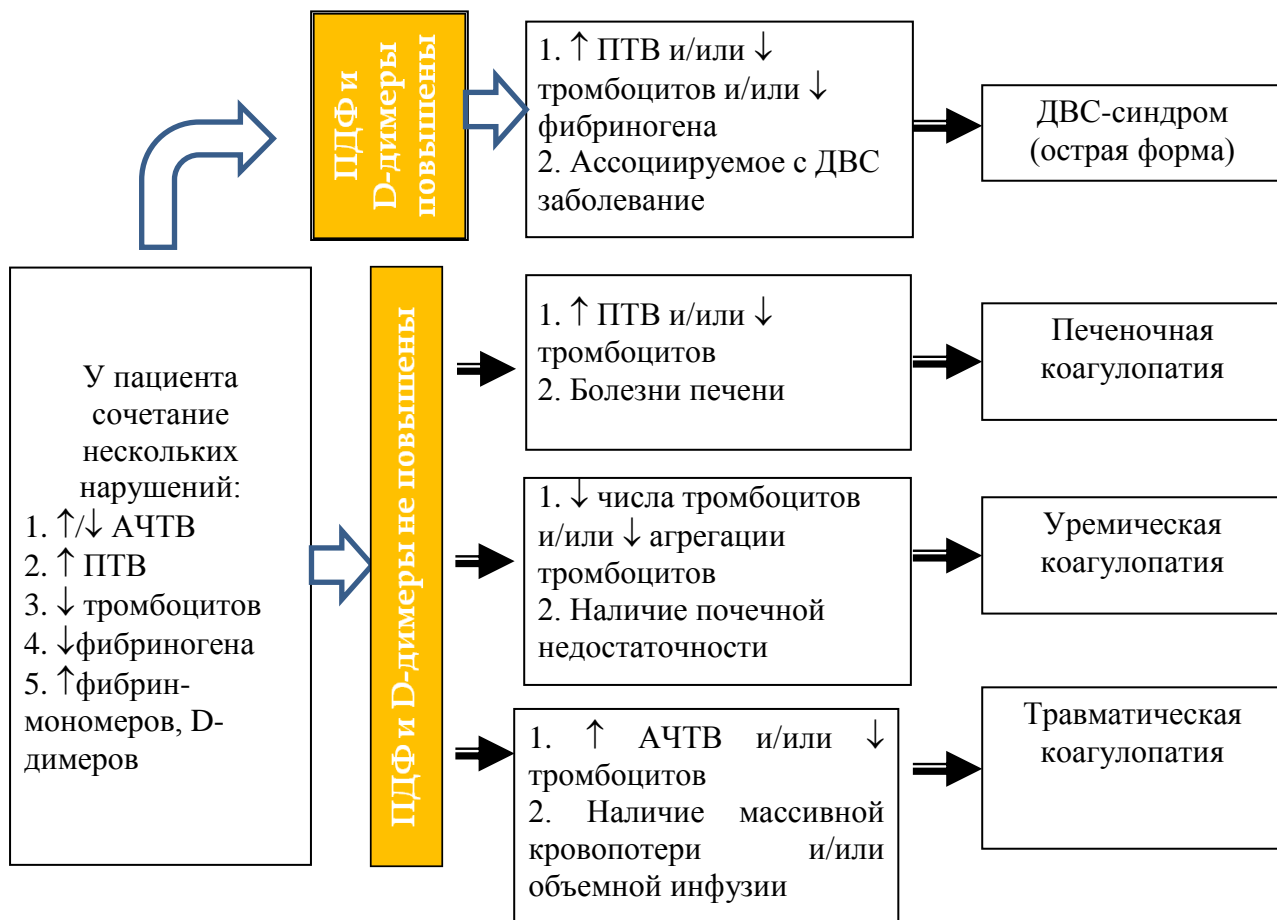
Коагулопатия	Частота встречаемости
Гемофилия А	1:5000 живых новорожденных мужского пола (80-85% всех гемофилий)
Гемофилия В	1:30000 живых новорожденных мужского пола
Болезнь Виллебранда	1:300000 человек
Афибриногенемия	1:1000000 населения
Дефицит факторов X, V и протромбина	Выраженный дефицит наблюдается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

Приложение Г4. Дифференциальная диагностика приобретенных нарушений гемостаза

Часть 1 – наличие одного лабораторного дефекта



Часть 2 – наличие нескольких лабораторных дефектов



Приложение Г5. Дифференциальная диагностика наследственных коагулопатий

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

- не изменяется ++ выраженное удлинение

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

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