

РОЛЬ НАУЧНО-ОБОСНОВАННЫХ АЛГОРИТМОВ РОТАЦИОННОЙ ТРОМБОЭЛАСТОМЕТРИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Герлингер К.^{1,2*}, Перес-Феррер А.³, Диркманн Д.¹, Санер Ф.⁴, Маегеле М.^{5,6}, Калатаюд А. А. П.⁷, Ким Т. Й.⁸

¹ Отделение анестезиологии и интенсивной терапии, Университетская клиника Эссена, Университет Дуйсбург-Эссен, Эссен, Германия

² Tem Innovations, Мюнхен, Германия

³ Отделение анестезиологии, Университетская клиника Инфанта Софии, Сан-Себастьян-де-лос-Рейес, Мадрид, Испания

⁴ Отделение общей, висцеральной и трансплантационной хирургии, Университетская клиника Эссена, университет Дуйсбург-Эссен, Эссен, Германия

⁵ Отделение травматологии и ортопедической хирургии, Кельн-Мерхаймский медицинский центр (СММС), Кельн, Германия

⁶ Институт исследований в области оперативной медицины (IFOM), Университет Виттена/Гердекке (UW/H), кампус Кельн-Мерхайм, Кельн, Германия

⁷ Terapia Intensiva Adultos, Больница специальных исследований Ниньо и Мюджера, координатор Мексиканской группы по вопросам интенсивной терапии, Мексиканская коллегия врачей-специалистов по критическому акушерству (COMEOC), Керетарко, Мексика

⁸ Кафедра анестезиологии, Медицинский центр Университета Конкук, Школа медицины Университета Конкук, Сеул, Корея

Учитывая большое значение научно-обоснованных алгоритмов ротационной тромбоэластометрии для лечения кровотечений, разрешение на публикацию данной статьи в журнале «Гематология и трансфузиология» любезно предоставлено редакцией «Корейского журнала анестезиологии» и Клаусом Герлингером, Эссен/Мюнхен, Германия. Ранее опубликована в журнале «Korean Journal of Anesthesiology» (Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D., Saner F., Maegele M., Calatayud Á.A.P., Kim T.Y. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. 2019; 72(4): 297-322. doi: 10.4097/kja.19169).

РЕЗЮМЕ

Ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ) является методом диагностики, «выполняемым по месту лечения» (point-of-care), который позволяет оценить вискоэластические свойства цельной крови в различных клинических условиях. Лечение острой кровопотери, проводимое под контролем РОТЭМ, стало неотъемлемой частью концепции, именуемой «Менеджмент крови пациента» (МКП), целью которой является повышение безопасности лечения больных с кровотечениями. В этом случае диагностика, выполняемая с помощью РОТЭМ, и проводимая на ее основе гемостатическая терапия должны быть связаны между собой научно обоснованными специфическими алгоритмами, адаптированными к конкретной группе больных в медицинских стационарах, и к возможности применения интервенций в области гемостаза, доступных в том или ином учреждении. Соответственно, алгоритмы диагностики, основанные на данных РОТЭМ, реализуют концепцию персонализированного или прецизионного лечения кровотечений в периоперационном периоде или «тераностический подход», т. е. сочетание персонализированной диагностики и целенаправленного лечения. Как было показано ранее, концепция МКП, основанная на данных РОТЭМ, позволяет эффективно уменьшить объем кровопотери, потребности в трансфузиях, количество осложнений и стоимость лечения. В рандомизированных контролируемых исследованиях, метаанализах и оценках медицинских технологий показано, что использование алгоритмов РОТЭМ привело к повышению безопасности больных и улучшению результатов лечения, включая уменьшение периоперационной заболеваемости и смертности. Однако имплементация РОТЭМ в концепцию МКП требует, чтобы пользователи имели адекватную техническую подготовку, были обучены интерпретации результатов, логистике, а также осуществлялись междисциплинарная коммуникация и сотрудничество врачей.

Ключевые слова: алгоритмы; лечение кровотечений, расходы на здравоохранение, импедансная агрегометрия, менеджмент крови пациента, тромбоэластометрия

Конфликт интересов: Клаус Герлингер работает в должности медицинского директора компании «Tem Innovations»; Даниэль Диркманн, Фуат Санер и Марк Маегеле являются членами научно-консультативного комитета «Instrumentation Laboratory» и получили компенсацию командировочных расходов и вознаграждение за выступления от компаний «Tem Innovations», «Instrumentation Laboratory/Werfen» и «CSL Behring»; Антонио Перес-Феррер, Анджело Аугусто Перес Калатаюд и Тхэ Йоп Ким сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов, связанного с данной статьей.

Для цитирования: Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D., Saner F., Maegele M., Calatayud A.A.P., Kim T.-Y. Роль научно-обоснованных алгоритмов ротационной тромбоэластометрии для лечения кровотечений. Гематология и трансфузиология. 2023;68(2): 241–270. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-241-270>

THE ROLE OF EVIDENCE-BASED ALGORITHMS FOR ROTATIONAL THROMBOELASTOMETRY-GUIDED BLEEDING MANAGEMENT

Görlinger K.^{1,2*}, Pérez-Ferrer A.³, Dirkmann D.¹, Saner F.⁴, Maegele M.^{5,6}, Calatayud Á. A. P.⁷, Kim T.-Y.⁸

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

² Tem Innovations, Munich, Germany

³ Department of Anesthesiology, Infanta Sofia University Hospital, San Sebastián de los Reyes, Madrid, Spain

⁴ Department of General, Visceral and Transplant Surgery, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

⁵ Department for Trauma and Orthopedic Surgery, CologneMerheim Medical Center (CMMC), Cologne, Germany

⁶ Institute for Research in Operative Medicine (IFOM), University Witten/Herdecke (UW/H), Campus Cologne-Merheim, Cologne, Germany

⁷ Terapia Intensiva Adultos, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, Coordinador Grupo Mexicano para el Estudio de la Medicina Intensiva, Colegio Mexicano de Especialistas en Obstetrica Critica (COMEOC), Queretaro, Mexico

⁸ Department of Anesthesiology, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Given the importance of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry in the treatment of bleeding, permission to publish this article in the journal Hematology and Transfusiology is kindly granted by the editors of the Korean Journal of Anesthesiology and Klaus Gerlinger, Essen/Munich, Germany. Previously published in the Korean Journal of Anesthesiology (Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D., Saner F., Maegele M., Calatayud Á.A.P., Kim T.Y. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. 2019; 72(4): 297-322. doi: 10.4097/kja.19169).

ABSTRACT

Rotational thromboelastometry (ROTEM) is a point-of-care viscoelastic method and enables to assess viscoelastic profiles of whole blood in various clinical settings. ROTEM-guided bleeding management has become an essential part of patient blood management (PBM) which is an important concept in improving patient safety. Here, ROTEM testing and hemostatic interventions should be linked by evidence-based, setting-specific algorithms adapted to the specific patient population of the hospitals and the local availability of hemostatic interventions. Accordingly, ROTEM-guided algorithms implement the concept of personalized or precision medicine in perioperative bleeding management (“theranostic” approach). ROTEM-guided PBM has been shown to be effective in reducing bleeding, transfusion requirements, complication rates, and health care costs. Accordingly, several randomized-controlled trials, meta-analyses, and health technology assessments provided evidence that using ROTEM-guided algorithms in bleeding patients resulted in improved patient’s safety and outcomes including perioperative morbidity and mortality. However, the implementation of ROTEM in the PBM concept requires adequate technical and interpretation training, education and logistics, as well as interdisciplinary communication and collaboration.

Keywords: algorithms, bleeding management, health care costs, impedance aggregometry, patient blood management, thromboelastometry

Conflicts of interest: Klaus Görlinger is working as the Medical Director of Tem Innovations since July 2012; Daniel Dirkman, Fuat Saner and Marc Maegele are members of the scientific advisory committee of Instrumentation Laboratory and received travel expense refunds and speakers fees from Tem Innovations, Instrumentation Laboratory/Werfen, and CSL Behring; Antonio Pérez-Ferrer, Angelo Augusto Pérez Calatayud and Tae-Yop Kim reported no potential conflict of interest relevant to this article.

For citation: Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkman D., Saner F., Maegele M., Calatayud Á.A.P., Kim T.-Y. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(2): 241–270. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-68-2-241-270>

Введение

Лечение кровотечений под контролем ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ) является неотъемлемой частью концепции менеджмента крови пациента (МКП), важнейшей задачей которого является повышение безопасности больного [1]. Цель лечения заключается в том, чтобы остановить кровотечение, но при этом избежать необходимости массивных трансфузий, которые ассоциируются с высоким риском возникновения осложнений и смертностью [2–5]. Профилактические и/или необоснованные трансфузии плазмы или концентратов тромбоцитов не только не предотвращают кровотечения и не уменьшают потребности в трансфузиях, но и ассоциируются с худшими исходами, в том числе с более высокой смертностью [6–11]. Две трети смертельных исходов, ассоциированных с трансфузиями, вызваны острым повреждением легких, обусловленным трансфузией, трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузкой, а также трансфузионно-обусловленной иммуномодуляцией, осложняющейся внутрибольничной инфекцией [12].

Концепция лечения кровотечения, основанная на трансфузии компонентов крови в определенных пропорциях, не корригирует коагулопатию и не уменьшает смертность среди больных с массивным кровотечением [13–17]. Применение этой концепции не останавливает кровотечение, оно просто позволяет выиграть время для выявления причин кровотечения (коагулопатия и/или хирургические причины) и проведения адекватных гемостатических вмешательств для остановки кровотечения. Соответственно, некоторые центры используют гибридный подход, который заключается в том, что начинают с массивных трансфузий компонентов крови в определенных пропорциях до тех пор, пока не будут получены данные исследования системы свертывания и не будет возможность проведения более эффективной целевой гемостатической терапии [18].

Время при массивном кровотечении — это жизнь! Однако при выполнении стандартных лабораторных коагуляционных тестов требуется слишком много времени (30–90 мин) для принятия клинического решения [19–21]. Выполняемая по месту лечения (point-

of-care) диагностика с помощью РОТЭМ позволяет получить результаты обследования в течение 10–15 мин (рис. 1). Ранние амплитуды плотности сгустка, оцениваемые на 5-й и 10-й минутах после начала формирования сгустка (время коагуляции — coagulation time, CT), например, амплитуда плотности сгустка через 5 мин после CT (A5) и амплитуда плотности сгустка через 10 мин после CT (A10), хорошо коррелируют с максимальной плотностью сгустка (maximum clot firmness, MCF), концентрацией фибриногена в плазме крови и количеством тромбоцитов крови и обеспечивают короткое время выполнения исследования (табл. 1, рис. 2) [21–26]. Выполняемая по месту лечения диагностика с помощью РОТЭМ позволяет не только сократить время исследования по сравнению со стандартными лабораторными тестами, но ряд тестов РОТЭМ, такие как FIBTEM, превосходят лабораторные исследования (например, исследование концентрации фибриногена в плазме крови) в способности прогнозировать кровотечения и определять показания к трансфузиям в различных клинических ситуациях [27–31].

Показано, что лечение кровотечений с использованием алгоритмов, основанных на данных РОТЭМ, позволяет уменьшить потребности в трансфузиях, расходы на лечение и частоту осложнений. В ряде рандомизированных клинических исследований, метаанализов и оценок технологий здравоохранения показано, что использование алгоритмов, основанных на РОТЭМ, привело к повышению безопасности больных и улучшению результатов лечения, включая уменьшение количества периоперационных осложнений и смертности [32–36].

Соответственно, алгоритмы диагностики, основанные на показателях РОТЭМ, реализуют концепцию персонализированного или прецизионного лечения кровотечений в периоперационном периоде или «тераностический подход», т. е. сочетание персонализированной диагностики и целенаправленного лечения. Однако имплементация РОТЭМ в концепцию МКП требует, чтобы пользователи имели адекватную техническую подготовку, были обучены интерпретации результатов, логистике, а также осуществлялись междисциплинарная коммуникация и сотрудничество врачей.

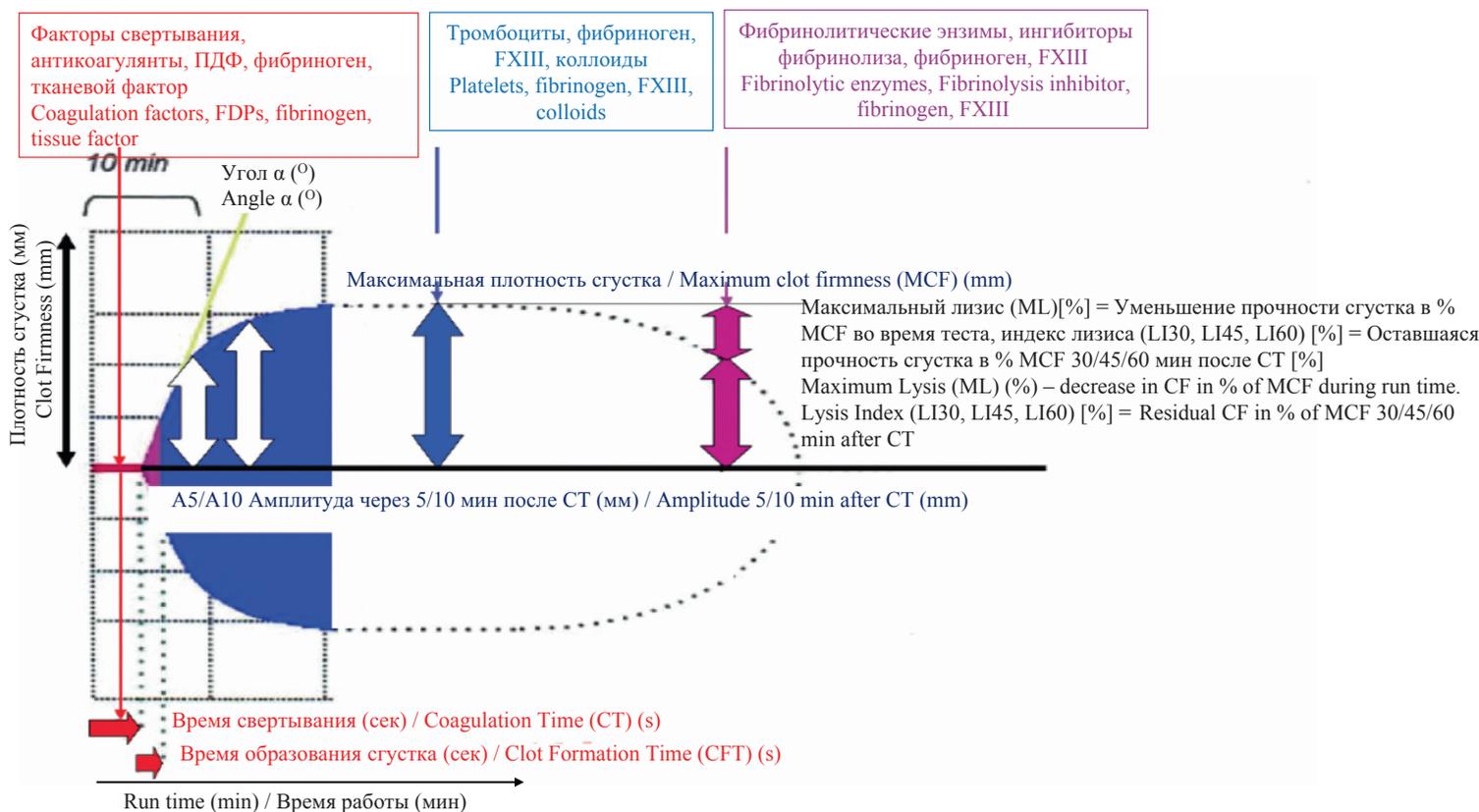


Рисунок 1. График РОТЭМ («темограмма»), отображающий наиболее важные клинические параметры и их информативное значение. FDPs — продукты деградации фибрина (фибриногена)

Figure 1. ROTEM trace (“temogram”) displaying the clinically most important parameters and their informative value. FDPs — fibrin(ogen) split products

Базовая концепция лечения кровотечений с применением алгоритмов диагностики, основанных на данных РОТЭМ

Все представленные алгоритмы для РОТЭМ имеют схожую структуру. Целями алгоритмов являются проведение правильной гемостатической терапии, в правильных дозах (расчет дозы фибриногена и концентратов тромбоцитов, табл. 2), в нужное время («Сначала лечить то, что убивает первым!») и в нужной последовательности (рис. 3 и 4).

На первом этапе, прежде всего, необходимо установить наличие или отсутствие клинически значимого кровотечения и потенциальную необходимость в переливании крови. На втором (а может и на третьем) этапе решаются такие важные вопросы, как управление фибринолизом и реверсия антикоагулянтной терапии (например, в сердечно-сосудистой хирургии). Следующие два этапа направлены на укрепление прочности образующегося сгустка крови (переливание концентрата фибриногена и трансфузия концентрата тромбоцитов).

Дефицит фибриногена чаще всего ассоциируется с удлинением СТ в тесте EXTEM (СТ_{EX}). Однако удлинение СТ_{EX} может быть адекватно интерпретировано, только если в тесте FIBTEM амплитуда образования сгустка на 5-й и 10-й минутах (A5_{FIB} или A10_{FIB},

соответственно) так же изменена. Другими словами, результаты РОТЭМ необходимо интерпретировать в определенной последовательности (сначала A5_{FIB}, затем СТ_{EX}), заданной алгоритмом, а не в соответствии с их доступностью (сначала СТ_{EX}, затем A5_{FIB}). Это позволит избежать потенциально неправильной интерпретации результатов теста EXTEM. Другая причина заключается в том, что концентрация фибриногена в плазме крови при массивном кровотечении снижается быстрее, чем нарушается генерация тромбина (за исключением кровотечений, вызванных антикоагулянтами или гемофилией). Кроме того, увеличение генерации тромбина, по-видимому, ассоциируется с большим риском тромбоэмболических осложнений, чем при проведении заместительной терапии, в частности, концентратом фибриногена. Поэтому влияние на плотность сгустка (например, при уменьшенных A5_{FIB} и A5 в тесте EXTEM (A5_{EX})) должно предшествовать влиянию на образование тромбина (например, при удлинении СТ_{EX} и СТ в INTEM-тесте (СТ_{IN})).

Установлены референсные диапазоны тестов РОТЭМ для различных популяций здоровых людей, разделяемых по географическим критериям (американцы и неамериканцы), а также для таких категорий, как новорожденные, младенцы, дети, подростки и взрослые, а также для беременных женщин (I–III триместр и в перинатальном периоде) [37–42]. При этом референсный диапазон, описывающий 95%-ный доверительный ин-

Таблица 1. Тесты «ROTEM delta» (sigma) и «ROTEM platelet»
Table 1. “ROTEM delta” (sigma) and “ROTEM platelet” assays

Тест / Assay	Состав реагента / Reagents	Клинические комментарии / Clinical Comments
ROTEM™ (delta and sigma)		
EXTEM	CaCl₂ + рекомбинантный тканевой фактор + полибрен <i>CaCl₂ + recombinant tissue factor + polybrene</i>	Дефицит факторов внешнего пути, антагонисты витамина К и ПОАК, показания к назначению концентрата протромбинового комплекса <i>Deficiency of factors of the extrinsic pathway: VKAs & DOACs; Indication for PCC administration</i>
FIBTEM	CaCl₂ + рекомбинантный тканевой фактор + полибрен + цитохалазин D <i>CaCl₂ + recombinant tissue factor + polybrene + cytochalasin D</i>	Полимеризация фибрина, расчет дозы концентрата фибриногена или криопреципитата; гиперфибринолиз, дефицит фактора XIII <i>Fibrin polymerization; dose calculation for fibrinogen concentrate or cryo-precipitate; hyperfibrinolysis, FXIII deficiency</i>
APTEM	CaCl₂ + рекомбинантный тканевой фактор + полибрен + аprotинин <i>CaCl₂ + recombinant tissue factor + polybrene + aprotinin</i>	Верификация эффекта антифибринолитических препаратов, дифференциальная диагностика ретракции сгустка и дефицита фактора XIII (в комбинации с EXTEM) <i>Verifying the effects of antifibrinolytic drugs, differential diagnosis to clot retraction and FXIII deficiency (in combination with EXTEM)</i>
INTEM	CaCl₂ + эллаговая кислота <i>CaCl₂ + ellagic acid</i>	Дефицит факторов внутреннего пути свертывания, оценка действия НФГ и протамина (в комбинации с HEPTEM) <i>Deficiency of factors of the intrinsic pathway, UFH and protamine effects (in combination with HEPTEM)</i>
HEPTEM	CaCl₂ + эллаговая кислота + гепариназа <i>CaCl₂ + ellagic acid + heparinase</i>	Обследование пациентов с очень высокими концентрациями гепарина в плазме; оценка эффектов НФГ и протамина <i>Testing in patients with very high heparin plasma concentration, UFH and protamine effects (in combination with INTEM)</i>
NATEM	CaCl₂	Экспрессия тканевого фактора на циркулирующих клетках (например, моноцитах или злокачественных клетках); другие антикоагулянты (например, НМГ) <i>Tissue factor expression on circulating cells (e. g., monocytes or malignant cells), other anticoagulants (LMWH)</i>
NA-HEPTEM	CaCl₂ + гепариназа <i>CaCl₂ + heparinase</i>	Экспрессия тканевого фактора на циркулирующих клетках (например, моноцитах или злокачественных клетках) в образцах крови с гепарином или ГПЭ; другие антикоагулянты (например НМГ) (в комбинации с NATEM) <i>Tissue factor expression on circulating cells (e. g., monocytes or malignant cells) in blood samples with heparin or HLE other anticoagulants (LMWH) in combination with NATEM)</i>
ECATEM*	CaCl₂ + экарин <i>CaCl₂ + ecarin</i>	Действие прямых ингибиторов тромбина (например, гирудина, аргатробана, бивалирудина, дабигатрана), не чувствителен к гепарину, новая методика находится в стадии разработки <i>Direct thrombin inhibitors (e. g., hirudin, argatroban, bivalirudin, dabigatran), non-sensitive to heparin, new preparation under development</i>
ROTEM™ platelet assay		
ARATEM*	Арахидоновая кислота <i>Arachidonic acid</i>	Действие ЦОГ-1 (например, аспирина) и ингибиторов рецептора гликопротеина IIb/IIIa, эффекты ИК, травмы и сепсиса <i>COX-1 (e. g., aspirin) and GPIIb/IIIa receptor inhibitor effects, effects of CPB, trauma and sepsis</i>
ADPTEM*	АДФ <i>ADP</i>	Эффекты ингибиторов АДФ (P2Y12) (например, клопидогрел и прасугрел) и ингибиторов рецепторов гликопротеина, эффектов АИК, травмы и сепсиса <i>ADP (P2Y12) (e. g., clopidogrel and prasugrel) and GPIIb/IIIa receptor inhibitor effects, effects of CPB, trauma and sepsis</i>
TRAPTEM*	Пептид-6, активирующий рецептор тромбина <i>Thrombin receptor-activating peptide-6</i>	Действие антагонистов активируемых протеазой рецепторов (PAR-1) тромбина (например, ворапаксар) и ингибиторов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa; эффектов ИК, травмы и сепсиса <i>Thrombin (PAR-1) (e. g., vorapaxar) and GPIIb/IIIa receptor inhibitor effects, effects of CPB, trauma and sepsis</i>

Примечание. * — на данный момент тест не зарегистрирован на территории РФ; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярный гепарин; ИК — искусственное кровообращение; АДФ — аденозиндифосфат; ГПЭ — гепариноподобный эффект, ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1.

Note. DOACs — direct oral anticoagulants; UFH — unfractionated heparin; LMWH — low-molecular-weight heparin; CPB — cardiopulmonary bypass; ADP — adenosine diphosphate; HLE — Heparin-like effect, COX — Cyclooxygenase —1.

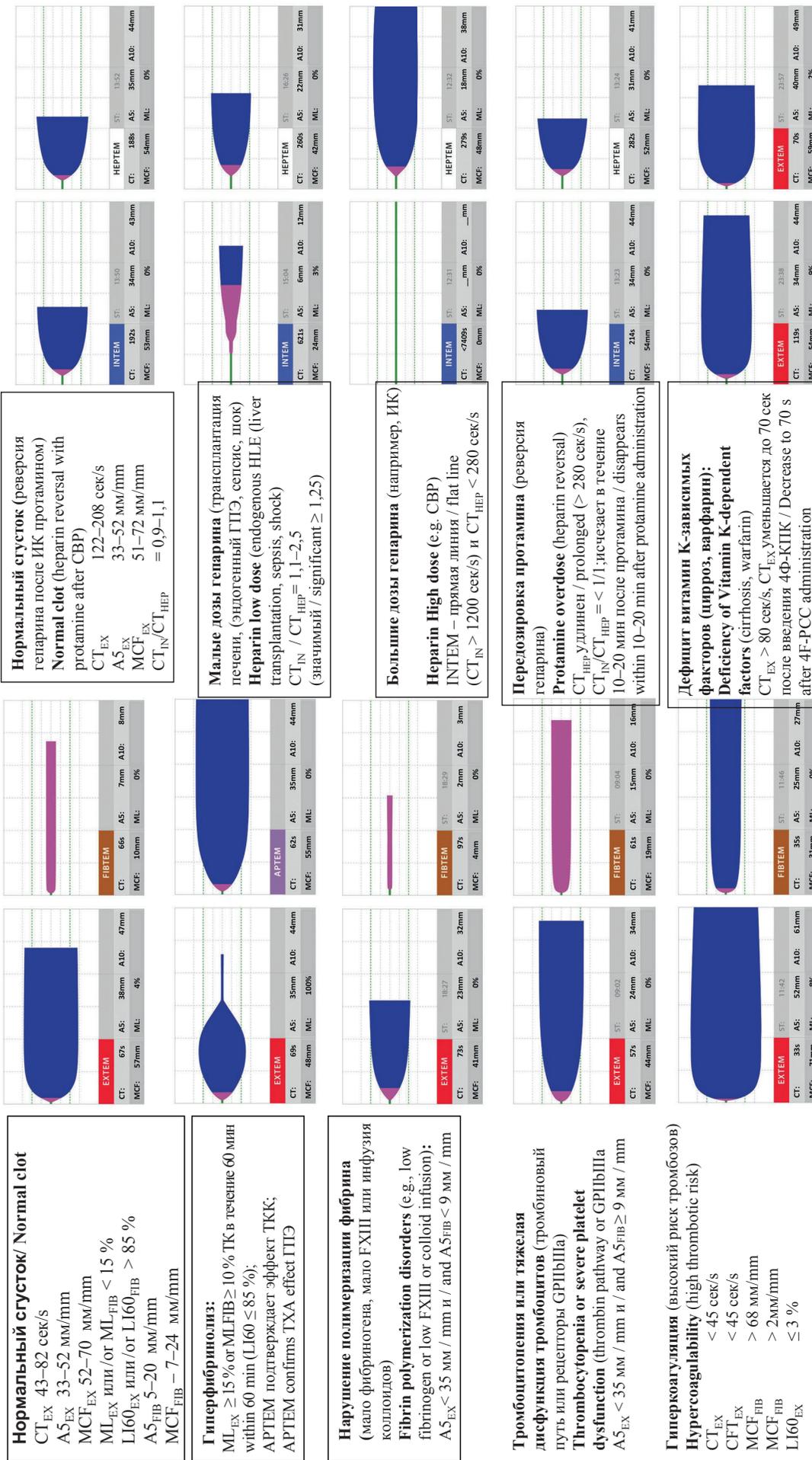


Рисунок 2. Характерные кривые РОТЭМ (таблицы). Диагностика выполняется при комбинации тестов (например, EXTEM и FIBTEM, EXTEM и АРТЕМ или INTEM и HEPTEM). СТ – время коагуляции; А5 – амплитуда плотности сгустка через 5 мин после СТ; А10 – амплитуда плотности сгустка через 10 мин после СТ; МСФ – максимальная плотность сгустка во время исследования; LI60 – индекс лизиса 60 мин после СТ; ТКК – транексамовая кислота (или другой антифибринолитический препарат); FXIII – фактор свертывания XIII; GPIIb/IIIa-R – GPIIb/IIIa-рецептор; CFT – время образования сгустка; ИК – искусственное кровообращение; ППЭ – гепариноподобный эффект; 4Ф-КПК – четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса; EX – EXTEM; FIB – FIBTEM; HEPT – HEPTEM; IN – INTEM

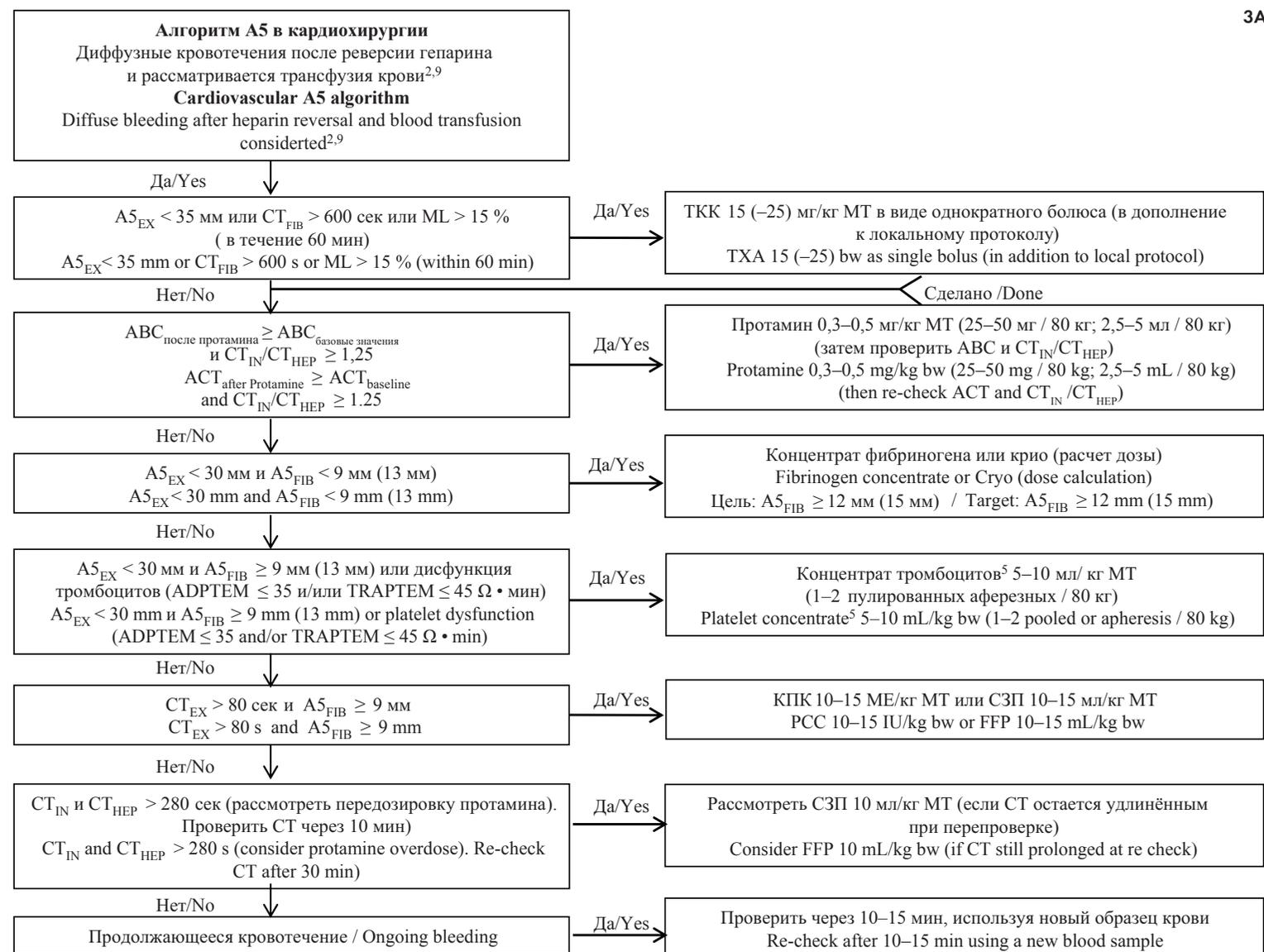
Figure 2. Characteristic ROTEM traces. The diagnostic performance is increased by test combinations (e.g., EXTEM and FIBTEM, EXTEM and АРТЕМ, or INTEM and HEPTEM). СТ – coagulation time; А5 – amplitude of clot firmness 5 min after СТ; А10 – amplitude of clot firmness 10 min after СТ; МСФ – maximum clot firmness; LI60 – lysis index 60 min after СТ; ТКК – tranexamic acid (or other antifibrinolytic drug); FXIII – coagulation factor XIII; GPIIb/IIIa-R – GPIIb/IIIa-receptor; CFT – clot formation time; CPB – cardiopulmonary bypass; HLE – heparin-like effect; 4F-PCC – four factor prothrombin complex concentrate; EX – EXTEM; FIB – FIBTEM; HEPT – HEPTEM; IN – INTEM

Таблица 2. Замещение фибриногена под контролем теста FIBTEM
Table 2. FIBTEM-guided Fibrinogen Substitution

Целевое увеличение FIBTEM A5 (A10) (мм) Targeted increase in FIBTEM A5 (A10) (mm)	Доза фибриногена (мг/кг МТ) Fibrinogen dose (mg/kg bw)	Концентрат фибриногена (г/кг МТ) Fibrinogen concentrate (g/kg bw)	Криопреципитат (доз/ кг МТ) Cryoprecipitate (U/kg bw)
2	12,5	0,6 (1 г/80 кг) 0.6 (1 g/80 kg)	1 (5 доз/80 кг) 1 (5 U/80 kg)
4	25	1,2 (2 г/80 кг) 1.2 (2 g/80 kg)	2 (10 доз /80 кг) 2 (10 U/80 kg)
6	37,5	1,9 (3 г/80 кг) 1.9 (3 g/80 kg)	3 (15 доз /80 кг) 3 (15 U/80 kg)
8	50	2,5 (4 г/80 кг) 2.5 (4 g/80 kg)	4 (20 доз /80 кг) 4 (20 U/80 kg)
10	62,5	3,1 (5 г/80 кг) 3.1 (5 g/80 kg)	5 (25 доз /80 кг) 5 (25 U/80 kg)
12	75	3,8 (6 г/80 кг) 3.8 (6 g/80 kg)	6 (30 доз /80 кг) 6 (30 U/80 kg)

Примечание. МТ — масса тела.

Note. Bw — body weight.



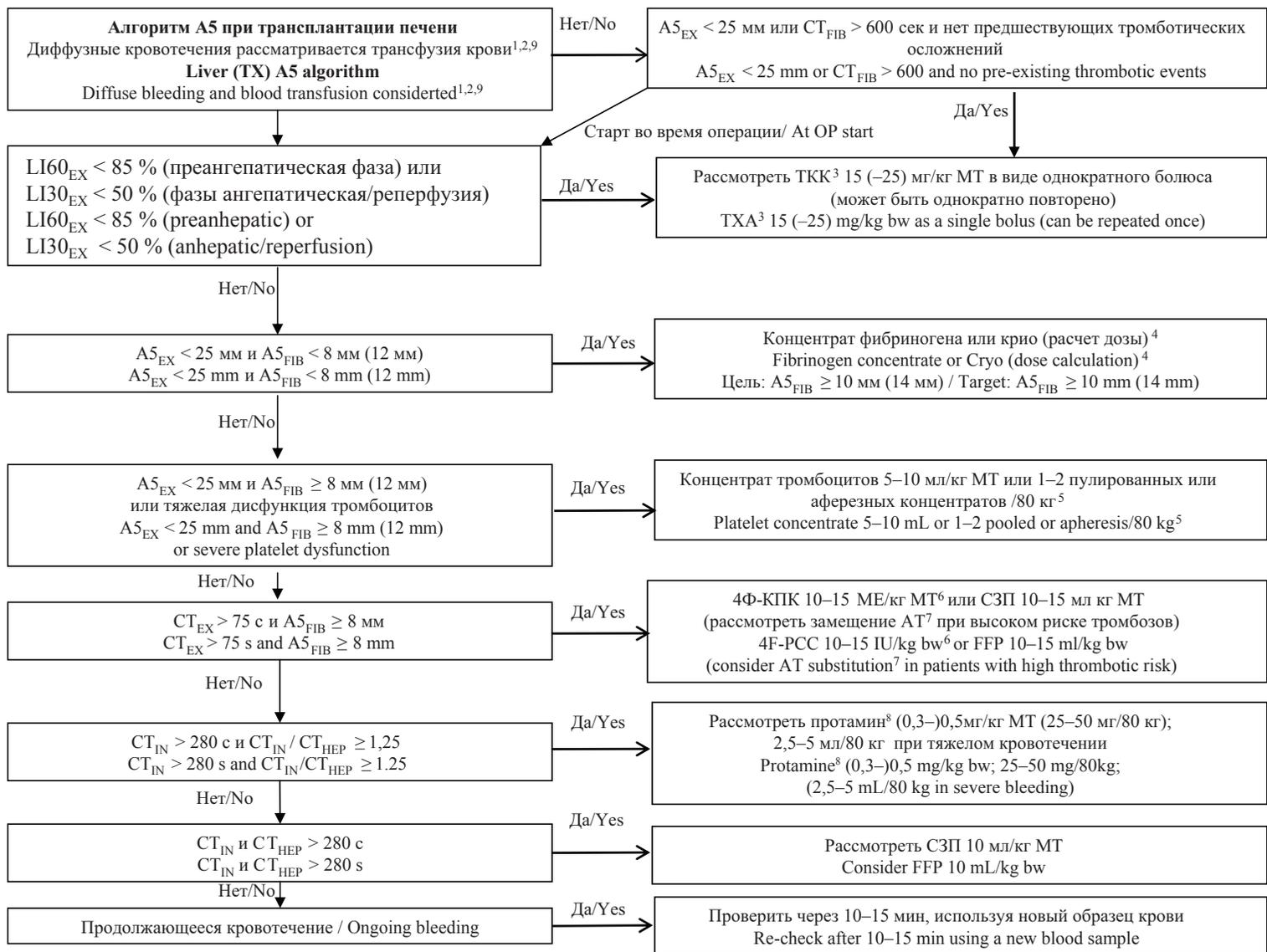


Рисунок 3. Основанный на доказательствах алгоритм с использованием показателя A5 теста РОТЭМ в кардиохирургии (А) и при трансплантации печени (Б). ¹ – Временные точки проведения РОТЭМ-теста во время ортотопической трансплантации печени: базовые значения, перепроверка через 60 мин или в случае кровотечения в преангепатической фазе; 5–10 мин после пережатия v. cava (ранняя ангепатическая фаза); 30–45 мин после пережатия v. cava (поздняя ангепатическая фаза); 5–10 мин после реперфузии; 30–45 мин после реперфузии; после ушивания кожи, и всегда в случае диффузного кровотечения, так же как 10–15 мин после специфических гемостатических интервенций. ² – Проверка основного состояния: температура > 35 °С; pH > 7,3; Ca²⁺ > 1 ммоль/л; Hb > 7 г/дл. ³ – Антифибринолитическая терапия [105, 107]: аминокапроновая кислота может быть использована вместо транексамовой кислоты (согласно локальным рекомендациям). CT_{FIB} > 600 сек представляет собой прямую линию на FIBTEM. Только преангепатический фибринолиз ассоциирован с возрастающей смертностью при ортотопической трансплантации печени [103]; гиперфибринолиз во время/после реперфузии без диффузного кровотечения может быть самоограничен; следует повторно провести тесты РОТЭМ после достижения параметром ML (максимальный лизис) значения 15 % и рассмотреть возможность отказа от терапии транексамовой кислотой. ⁴ – Расчет дозы концентрата фибриногена (поэтапный подход, см. табл. 2): доза фибриногена (гр.) = целевое увеличение A5_{FIB} (мм) × масса тела (кг) / 160. Корректирующий фактор (140–160 мм кг/г) зависит от фактического объема плазмы. 10 доз криопреципитата ≈ 2 г концентрата фибриногена. ⁵ – Трансфузия концентрата тромбоцитов: трансфузия концентрата тромбоцитов у пациентов при трансплантации печени ассоциируется с увеличением смертности [123]! Следует рассмотреть возможность компенсации с помощью увеличения A5 ≥ 12 мм. Сердечно-сосудистая хирургия: проверить функцию тромбоцитов с помощью «ROTEM platelet» (ADPTEM и TRAPTEM) или «Multiplate» после прекращения искусственного кровообращения и реверсии гепарина протамином: A5_{EX} > 23–30 мм или ADPTEM ≤ 35 Ом·мин: 1 концентрат пулированных или аферезных тромбоцитов. A5_{EX} > 15–22 мм или (ADPTEM ≤ 35 Ом·мин и TRAPTEM ≤ 45 Ом·мин): 2 концентрата тромбоцитов. A5_{EX} < 15 мм: 2 концентрата тромбоцитов + восполнение фибриногена. ⁶ – Если концентрат четырехфакторного протромбинового комплекса недоступен: 10–15 мл СЗП/кг массы тела или 45 (–90) мкг rFVIIa на кг массы тела (если у пациента нормальная температура тела, pH > 7,3, Ca²⁺ > 1 ммоль/л, A5 ≥ 30 мм и A5_{FIB} ≥ 9 мм, но СЗП неэффективна при уменьшении CT_{EX} ≤ 80 сек и CT_{HEP} ≤ 280 сек). ⁷ – Восполнение антитромбина следует рассматривать у пациентов с повышенным тромботическим риском (например, при первичном билиарном циррозе, синдроме Бадда – Киари, тромбозе портальной вены, малигнизации) и/или с ранее существующим серьезным дефицитом антитромбина. ⁸ – Протамин: эндогенный эффект гепарина после реперфузии печеночного трансплантата как правило самоограничивается и не требует введения протамина. Однако при сильном кровотечении следует рассмотреть введение протамина. ⁹ – Одновременные терапевтические вмешательства: одновременно следует проводить не более трех терапевтических вмешательств при первом анализе и сильном кровотечении, не более двух – при втором анализе и умеренном/сильном кровотечении, и только одно терапевтическое вмешательство – при втором или последующих анализах и легком/умеренном кровотечении. A5_{EX} – амплитуда прочности сгустка спустя 5 мин после времени свертывания в тесте EXTEM; CT_{FIB} – время свертывания в тесте FIBTEM (CT_{FIB} > 600 сек отражается прямой линией в тесте FIBTEM); ML – максимальный лизис (в течение 1 ч после старта); ABC – активированное время свертывания; CT_{IN} – время свертывания в тесте INTEM; CT_{HEP} – время свертывания в тесте HEPTM; МТ – масса тела; A5_{FIB} – амплитуда прочности сгустка спустя 5 мин после времени свертывания (CT) в тесте FIBTEM; CT_{EX} – время свертывания в

тесте EXTEM; 4Ф-КПК четырехфакторный — концентрат протромбинового комплекса; СЗП — свежемороженая плазма; LI60 — индекс лизиса (лизис сгустка в % от MCF) 60 мин после CT; LI30 — (лизис сгустка в % от MCF) 30 мин после CT; ME — международные единицы; AT — антитромбин; Ca_i^{2+} — концентрация ионизированного кальция; ТКС — транексамовая кислота

Figure 3. Evidence-based algorithms for ROTEM A5-guided bleeding management in (A) cardiovascular surgery and (B) liver transplantation. ¹ — Timing of ROTEM-analysis during orthotopic liver transplantation (OLT): Baseline; re-check after 60 min or in case of bleeding during pre-anhepatic phase; 5–10 min after cava clamping (early anhepatic phase); 30–45 mm after cava clamping (late anhepatic phase); 5–10 min after reperfusion; 30–45 min after reperfusion; skin closure; and always in case of diffuse bleeding as well as 10–15 min after a specific hemostatic intervention. ² — Check basic conditions: Temp. > 35 °C; pH > 7.3; Ca_i^{2+} > 1 mmol/L; Hb ≥ 7 g/dl. ³ — Antifibrinolytic therapy [105, 107]: EACA can be used instead of TXA (based on local practice). $CT_{FIB} > 600$ s represents a flat-line in FIBTEM. Only pre-anhepatic hyperfibrinolysis is associated with increased mortality in OLT [103]; hyperfibrinolysis at/after reperfusion without diffuse bleeding may be self-limiting; re-check ROTEM analysis after ML reached 15 % and consider avoidance of TXA treatment. ⁴ — Fibrinogen dose calculation (stepwise approach; see Table 2): Fibrinogen dose (g) = targeted increase in $A5_{FIB}$ (mm) × body weight (kg) / 160. Correction factor (140–160 mm kg/g) depends on the actual plasma volume. 10 U cryoprecipitate ≈ 2 g fibrinogen concentrate. ⁵ — Platelet concentrate transfusion: Cave: Platelet transfusion is associated with increased mortality in liver transplantation [123]! Consider compensation by increased $A5_{FIB} ≥ 12$ mm. Cardiovascular surgery: Check platelet function with “ROTEM platelet” (ADPTEM and TRAPTEM) or “Multiplate” after weaning from CPB and heparin reversal with protamine: $A5_{EX}$ 23–30 mm or ADPTEM ≤ 35 Ohm·min: 1 pooled or apheresis platelet concentrate. $A5_{EX}$ 15–22 mm or (ADPTEM ≤ 35 Ohm·min and TRAPTEM ≤ 45 Ohm·min): 2 platelet concentrates. $A5_{EX} < 15$ mm: 2 platelet concentrates + fibrinogen substitution. ⁶ — If 4-factor prothrombin-complex-concentrate (4F-PCC) is not available: 10–15 ml FFP/kg bw or 45 (–90) μg rFVIIa/kg bw (if patient is normothermic and pH > 7.3, Ca_i^{2+} > 1 mmol/L, $A5_{EX} ≥ 30$ mm, and $A5_{FIB} ≥ 9$ mm but FFP is not effective to decrease $CT_{EX} ≤ 80$ s and $CT_{HEP} ≤ 280$ s). ⁷ — Anti-thrombin (AT) substitution: Consider AT substitution in patients with an increased risk of thrombosis (e.g., primary biliary cirrhosis, Budd – Chiari Syndrome, portal vein thrombosis, malignancies) and/or known pre-existing severe AT deficiency. ⁸ — Protamine: Endogenous heparin effect after liver graft reperfusion usually is self-limiting and does not require reversal by protamine. However, consider protamine administration in severe bleeding. ⁹ — Simultaneous interventions: Maximal three interventions at the same time (in first analysis and severe bleeding). Maximal two interventions at the same time (in second analysis and moderate to severe bleeding). Only one intervention at the same time (in second or later analysis and mild to moderate bleeding). $A5_{EX}$ — amplitude of clot firmness 5 min after coagulation time in EXTEM; CT_{FIB} — coagulation time in FIBTEM ($CT_{FIB} > 600$ s reflects a flat-line in FIBTEM); ML — maximum lysis (within 1 h run time); ACT — activated clotting time; CT_{IN} : coagulation time in INTEM; CT_{HEP} — coagulation time in HEPTEM; bw — body weight, $A5_{FIB}$ — amplitude of clot firmness 5 min after CT in FIBTEM; CT_{EX} — coagulation time in EXTEM; PCC — prothrombin complex concentrate; FFP — fresh frozen plasma; LI60 — Lysis Index (residual clot firmness in % of MCF) 60 min after CT; LI30 — Lysis Index (residual clot firmness in % of MCF) 30 min after CT; IU — international units; AT — anti-thrombin; Ca_i^{2+} — ionized calcium concentration; TXA — tranexamic acid, CPB — cardiopulmonary bypass, EACA: epsilon-aminocaproic acid

тервал (95% ДИ) для конкретной популяции здоровых людей, может использоваться только для ориентации и не предназначен для прогнозирования кровотечений или решения вопроса о необходимости трансфузии.

Пороговые или триггерные значения (например, применяемые в алгоритмах РОТЭМ) используемые для принятия клинического решения, определяются при ситуационно-специфических наблюдательных исследованиях с помощью ROC-анализа или многомерного регрессионного анализа [27–31, 43–45]. Целевые значения для алгоритмов РОТЭМ валидируют при проведении ситуационно-специфических интервенционных исследований для того, чтобы оценить, приводит ли терапевтическое вмешательство к достижению гемостаза, уменьшению потребности в трансфузиях и/или улучшению результата лечения больного [32, 45, 46].

Необходимо учитывать следующие правила при лечении кровотечений, основываясь на алгоритмах РОТЭМ:

- Следует избегать любых ненадлежащих гемотрансфузий или гемостатических вмешательств.
- РОТЭМ не предназначен для ответа на вопрос «Будет ли у этого больного кровотечение?», а отвечает на вопрос «Почему у этого больного кровотечение?».
- Первое решение при лечении кровотечения в каждом алгоритме, основанном на данных РОТЭМ (рис. 3, 4), — это клинический вопрос, имеется ли диффузное (коагулопатическое/микрососудистое) кровотечение, и должна ли быть выполнена гемотрансфузия. Если ответ на этот клинический вопрос отрицательный, то на этом алгоритм, основанный на данных РОТЭМ, прекращается.

- Не следует лечить патологические лабораторные результаты («цифры») при отсутствии кровотечения (низкое положительное прогностическое значение стандартных лабораторных коагулологических тестов (14–24 %), вискоэластических тестов (15–24 %) и тестов, оценивающих функциональное состояние тромбоцитов (27–50 %)), чтобы избежать ненужного лечения, которое может привести к тромбоэмболическим осложнениям и увеличению расходов на лечение [31, 47, 48].

- Используйте в алгоритмах РОТЭМ высокую отрицательную прогностическую значимость результатов вискоэластических тестов (90–97 %) и тестов, оценивающих функциональное состояние тромбоцитов (80–95 %), для исключения причин кровотечения. В соответствии с алгоритмом РОТЭМ «Не делать», при принятии решения рассматриваются только гемостатические мероприятия, обладающие высоким потенциалом остановки кровотечения, но позволяющие при этом избежать тромбоэмболических осложнений (концепция «терапевтического окна») [31, 47, 48].

- Если и вискоэластические тесты (приборы «ROTEM delta» или «ROTEM sigma»), и тесты, оценивающие функциональное состояние тромбоцитов (прибор «ROTEM platelet»), находятся в норме, то кровотечение следует рассматривать как хирургическое и предпринять меры к его адекватному лечению

- Необходимо принимать во внимание диагностические ограничения для каждого прибора и исследования (например, оценка эффекта дезагрегантных препаратов и выявление болезни фон Виллебранда с помощью вискоэластических тестов) [49].

Приборы и реагенты для тромбоэластометрии и импедансной агрегометрии при исследованиях цельной крови

РОТЭМ включает в себя полуавтоматическую систему «ROTEM delta», которая работает с автоматизированной пипеткой, управляемой компьютером, и обладает четырьмя независимыми каналами для вискоэластических тестов, а также в комбинации с модулем «ROTEM platelet» — двумя дополнительными каналами для импедансной агрегометрии в цельной крови для анализа функции тромбоцитов в режиме *Point-of-Care*. Соответственно, модуль «ROTEM platelet», оценивая функцию тромбоцитов, позволяет перекрыть «слепую зону» тромбоэластометрии, тем самым дополняя ее. «ROTEM sigma» представляет собой полностью автоматическую картриджную тромбоэластометрическую систему, которая включает в себя четыре анализа (фактически EXTEM C, FIBTEM C, INTEM C и APTEM C (тип 1 или полный картридж) или EXTEM C, FIBTEM C, INTEM C, и HEPTEM C (тип 2 или полный картридж + картридж с гепариной)). При этом не требуется пипетирование, в картридж помещается закрытая пробирка с цельной цитратной кровью. «ROTEM sigma» может легко использоваться в любом месте, где он находится, медицинским персоналом без навыков пипетирования.

В системе РОТЭМ используются три различных типа реагентов. Во-первых, существуют так называемые «жидкие реагенты» (liquid reagents, LR) для системы «ROTEM delta» (табл. 1), при использовании которых требуется выполнение нескольких этапов пипетирования путем комбинирования 1–2 различных жидких реактивов для каждого анализа. Реагенты для тестов, в которых свертывание запускается по внешнему пути, EXTEM, FIBTEM и APTEM, содержат ингибитор гепарина полибрен, который инактивирует до 5 МЕ/мл нефракционированного гепарина. Это позволяет выполнять и интерпретировать эти тесты даже при высоких концентрациях гепарина, например, при подключении больного к аппарату искусственного кровообращения [50–52]. Во-вторых, реагенты с микросферами, используемые в картриджах «ROTEM sigma», работают аналогичным образом, их обозначают буквой «С» (cartridge-based assay для «ROTEM sigma»), а результаты сохраняются в базе данных под названиями EXTEM C, FIBTEM C и APTEM C. В-третьих, для «ROTEM delta» и «ROTEM platelet» доступны так называемые «реагенты однократного применения» (single use reagents, SUR) (табл. 1). Однако у реагентов однократного применения для «ROTEM delta» есть важное ограничение, а именно, реагенты однократного применения для тестов EXTEM S, FIBTEM S и APTEM S не содержат ингибитор гепарина. Поэтому они не должны применяться у больных, получающих

нефракционированный гепарин (например, в сердечно-сосудистой хирургии или у больных, получающих нефракционированный гепарин в терапевтической дозе), а также у больных, у которых можно ожидать значительного эндогенного высвобождения гепариноидов (например, после реперфузии трансплантата при трансплантации печени, или у больных с тяжелым шоком). В этих условиях при использовании реагентов однократного применения нефракционированный гепарин может привести к удлинению времени свертывания (clotting time, CT) и времени формирования сгустка (clot formation time, CFT), а также к уменьшению прочности сгустка (значений амплитуд и MCF). Эффект гепарина можно проверить с помощью тестовой комбинации INTEM (S) и HEPTEM (S). Все HEPTEM-тесты («жидкие реагенты», реагенты однократного применения и картриджные тесты для «ROTEM sigma») содержат гепариназу, которая нейтрализует до 7 МЕ/мл гепарина, поэтому они могут быть использованы для образцов крови с высокими концентрациями гепарина [50, 51].

Наиболее важные параметры РОТЭМ, используемые в алгоритмах лечения кровотечений, представлены на рисунке 1, а характерные кривые РОТЭМ (тэмограммы) показаны на рисунке 2.

Алгоритмы использования ROTEM в различных клинических условиях в сердечно-сосудистой хирургии

Большинство больных, которым выполняются кардиохирургические операции, может получать антифибринолитические препараты в профилактическом порядке в соответствии с локальным протоколом. В этом случае оцениваемый РОТЭМ контроль фибринолиза приобретает второстепенное значение.

В кардиохирургии нейтрализация гепарина с помощью «жидких реагентов» («ROTEM delta») и в картриджах («ROTEM sigma») позволяет проводить РОТЭМ-тесты в образцах крови с высокими концентрациями гепарина в конце операций с применением искусственного кровообращения (например, при снятии зажима с аорты) [32, 46, 52–55]. Это дает возможность своевременно заказывать компоненты крови, в частности концентраты тромбоцитов и криопреципитат в случае отсутствия концентрата фибриногена. Во время проведения кардиохирургической операции «временное окно» для выполнения гемостатических интервенций находится между нейтрализацией действия гепарина с помощью протамина и ушиванием грудной клетки/транспортом больного в отделение интенсивной терапии и ограничено 30–45 минутами. Поэтому наиболее важным в этой ситуации является проведение в течение короткого времени тестов, выполняемых по месту лечения, поскольку время, отведенное на лечение, ограничено.

Выявление остаточного эффекта гепарина или передозировки протамина в сердечно-сосудистой хирургии необходимо проводить перед рассмотрением других гемостатических вмешательств (шаг 3 алгоритма на рис. 3А). Примечательно, что удлинение активированного времени свертывания крови не является специфическим для оценки эффекта остаточного действия гепарина. В центрах, использующих соотношение 1 : 1 между общей начальной дозой гепарина и дозой протамина, вводимого для реверсии действия гепарина, передозировка протамина может быть еще более частой причиной незначительного удлинения активированного времени свертывания. J. Ichikawa и соавт. [56] сообщили о слабой корреляции между активированным временем свертывания ($r = 0,12$), активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ) ($r = 0,36$) и концентрацией гепарина, определяемой с помощью анти-Ха активности. Напротив, соотношение CT_{IN}/CT_{HEP} хорошо коррелировало ($r = 0,72$) с анти-Ха активностью. Кроме того, J. Ichikawa и соавт. [56] показали, что анти-Ха активность менее 0,2 Ед/мл, что соответствует соотношению CT_{IN}/CT_{HEP} ниже 1,25, не была связана с повышенной послеоперационной кровопотерей из средостения. Напротив, передозировка протамина приводит не только к незначительному удлинению активированного времени свертывания за счет ингибирования активации фактора V (отношение $CT_{IN}/CT_{HEP} \leq 1$), но и к значительному и длительному подавлению функции тромбоцитов, в том числе за счет действия на аденозиндифосфат (АДФ) и пептиды, активирующие рецептор тромбина [57–60]. Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтвердили, что передозировка протамина приводит к значительному увеличению кровопотери [57–60], ассоциируется с увеличением потребности в трансфузиях и необходимости в повторных операциях после кардиохирургических вмешательств [61, 62]. Поэтому не рекомендуется придерживаться соотношения 1 : 1 между общей начальной дозой гепарина и дозой протамина. Более эффективным представляется соотношение гепарина к протамину, равное 1 : 0,6–0,8 [56, 61, 62]. Дополнительное назначение протамина однозначно не оптимально для больных с удлиненным активированным временем свертывания из-за возможной передозировки протамина.

Кроме того, низкая амплитуда FIBTEM должна рассматриваться как причина удлиненного активированного времени свертывания, а также удлиненных CT_{IN} , CT_{HEP} и CT_{EX} , в частности, у детей, которым выполняются кардиохирургические операции, поскольку плазменная концентрация фибриногена у этой категории больных быстро уменьшается из-за гемодилюции [63]. Фибриноген является фактором, играющим ключевую роль в развитии кровотечений после сердечно-сосудистых операций, так как происходит уменьшение его

плазменной концентрации, с одной стороны, вследствие дилюции, с другой стороны, — вследствие потребления во время и после проведения искусственного кровообращения. K. Karkouti и соавт. [64] показали, что плазменная концентрация фибриногена после проведения искусственного кровообращения менее 2 г/л соответствует $A5_{FIB} < 9$ мм ($A10_{FIB} < 10$ мм) [21] и ассоциируется со значительно более высокой вероятностью необходимости выполнения трансфузий ≥ 5 доз эритроцитосодержащих компонентов. Это соответствует результатам, представленным другими авторами [52, 65], и является причиной для установки пороговых значений $A5_{FIB} < 9$ мм в алгоритме для замещения содержания фибриногена крови концентратом фибриногена или криопреципитатом в кардиохирургии. M. Ranucci и соавт. [66–69] показали, что заместительная терапия концентратом фибриногена в кардиохирургии эффективна для остановки кровотечения у больных с гипофибриногенемией, но замещение фибриногена при значениях $A5_{FIB} > 16$ мм (соответствует концентрации фибриногена в плазме крови около 3 г/л) не приводит к какому-либо дальнейшему улучшению. Поэтому первая цель в сердечно-сосудистом алгоритме — это увеличение $A5_{FIB} \geq 12$ мм (концентрация фибриногена плазмы $\geq 2,5$ г/л), а вторая цель (если кровотечение продолжается при сложной сердечно-сосудистой операции) — $A5_{FIB} \geq 15$ мм (концентрация фибриногена плазмы ≥ 3 г/л). $A5_{FIB} \geq 12$ мм (концентрация фибриногена плазмы $\geq 2,5$ г/л) может компенсировать тромбоцитопению ($< 100 \times 10^9/л$) или дисфункцию тромбоцитов после искусственного кровообращения [53, 70]. Расчет дозы концентрата фибриногена или криопреципитата основан на целевом увеличении амплитуды FIBTEM и представлен в таблице 2 [46, 53, 66, 71, 72].

Примечательно, что ни концентрат фибриногена, ни концентрат факторов протромбинового комплекса, ни рекомбинантный активированный фактор свертывания VII не являются «волшебными средствами» для лечения кровотечений и должны применяться только в ситуациях, когда они показаны, учитывая клиническую ситуацию и результаты данных РОТЭМ, в адекватных дозах, подобранных в рамках алгоритма лечения кровотечений.

Тромбоцитопения, наряду с дисфункцией тромбоцитов, часто встречается после операций на сердце с применением искусственного кровообращения и должна рассматриваться как причина интраоперационного и послеоперационного кровотечения. Ожидаемое увеличение $A5_{EX}$ ($A10_{EX}$, MCF_{EX}) после трансфузии концентратов тромбоцитов (один концентрат пулированных или аферезных тромбоцитов для взрослого больного) составляет около 8–10 мм (у больных с циррозом печени — лишь около 5 мм) (рис. 3В) [73–75]. Это может быть использовано для подбора дозы в нашем алгоритме.

Поскольку вискоэластические тесты не чувствительны к воздействию на функцию тромбоцитов антиагрегантных препаратов, искусственного кровообращения и протамина, то выполняемый по месту лечения метод импедансной агрегометрии с цельной кровью («ROTEM platelet») является идеальным дополнением к тромбоэластометрии в сердечно-сосудистой хирургии [32, 46, 53, 76, 77]. Предоперационное тестирование функций тромбоцитов может быть использовано для выявления дефекта остаточной функции тромбоцитов у больных, получающих дезагрегантные или другие препараты, которые могут нарушить функцию тромбоцитов, с целью сокращения времени ожидания до оперативного вмешательства после прекращения действия антагонистов АДФ-рецепторов [78–82]. Однако выявление интраоперационных и послеоперационных изменений функций тромбоцитов представляется более значимым и важным для контроля периперационного кровотечения у кардиохирургических больных, которым выполняется искусственное кровообращение [47, 60, 82–85]. Соответственно, результаты тестирования функции тромбоцитов, полученные после введения протамина, лучше коррелируют с объемом кровопотери по торакальным дренажам после операции и необходимостью трансфузий в послеоперационном периоде, которые зависели от степени подавления функции тромбоцитов и различных видов ингибированных рецепторов [47]. Соответствующие пороговые значения для «ROTEM platelet» ADPTEM и TRAPTEM после введения протамина были реализованы в нашем сердечно-сосудистом алгоритме (рис. 3А). Примечательно, что по данным ряда исследований и одного метаанализа, установлено, что включение выполняемого по месту лечения тестирования функции тромбоцитов в алгоритмы трансфузий ассоциируется с уменьшением величины кровопотери и необходимости трансфузий у кардиохирургических больных [32, 46, 54, 55, 86].

Последняя часть алгоритма посвящена проблеме нарушения генерации тромбина. Здесь дефицит коагуляционных факторов внешнего пути свертывания обнаруживают в кардиоваскулярном алгоритме по увеличению $CT_{EX} > 80$ сек, если при этом $A5_{FIB}$ в норме (≥ 9 мм). А. Blasi и соавт. [87] сообщили, что $CT_{EX} \geq 84$ сек соответствует международному нормализованному отношению (МНО) $> 1,5$ в 93 % случаев, в то время как CT_{EX} меньше этого значения соответствует безопасному значению МНО $< 1,5$ в 100 % случаев у больных, принимающих аценокумарол после электроивной замены сердечного клапана (ROC AUC — 0,998). Эти результаты были подтверждены D.E. Schmidt и соавт. [88] при обследовании больных, получавших варфарин. Напротив, частота ложноотрицательных результатов при выявлении варфарин-индуцированной коагулопатии с помощью

Каолин-ТЭГ и Rapid-ТЭГ была клинически неприемлемой (45,5 и 40,9 % соответственно) [89]. Целью является повышение активности витамин-К-зависимых факторов свертывания крови примерно до 40–60 %, которое достаточно для выработки необходимого количества тромбина и при этом позволяет избежать тромбозов, обусловленных лечением [48, 52, 71, 90]. В нескольких исследованиях было показано, что такой подход с использованием концентратов факторов свертывания под контролем РОТЭМ (фибриногена и четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса), в частности, у сердечно-сосудистых больных, ассоциировался со значительным снижением риска возникновения тромбоэмболических событий (отношение шансов (ОШ) — 0,44, 95% ДИ: 0,28–0,70; $p = 0,0006$) [32–34, 46, 91, 92]. В отличие от концентрата факторов протромбинового комплекса, трансфузии плазмы ассоциируются с высокой частотой возникновения трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки и недостаточности правого желудочка [7, 11, 93–95].

Версия алгоритма для сердечно-сосудистой системы A10 (США) была опубликована в «Руководстве по оказанию неотложной медицинской помощи» в клинике общего профиля Массачусетса [96].

В трансплантации печени и абдоминальной хирургии

Структура алгоритма РОТЭМ для трансплантации печени и висцеральной хирургии (рис. 3В) аналогична таковой алгоритму для сердечно-сосудистой хирургии (рис. 3А). Оба начинаются с клинического выявления диффузного кровотечения и рассмотрения вопроса о необходимости гемотрансфузии с последующим контролем фибринолиза, плотности сгустка и генерации тромбина. Однако в этой ситуации более важным является контроль фибринолиза и выявление эндогенных гепариноподобных эффектов [97]. Стандартные лабораторные коагуляционные тесты у больных с циррозом печени чаще всего характеризуются тромбоцитопенией и увеличением МНО. Однако эти патологические результаты стандартных лабораторных тестов не ассоциируются с повышенной кровоточивостью, поскольку у этой группы больных необходимо учитывать ребалансировку гемостаза. Поскольку этот ребалансированный гемостаз неустойчив, это состояние легко нарушается, что может привести как к кровотечению, так и к тромбозу [97]. Примечательно, что либеральная стратегия рутинных трансфузий компонентов крови, в частности плазмы, ассоциируется с возникновением нозокомиальных инфекций, цитратной интоксикации, острого повреждения легких, обусловленного трансфузией, трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки, портальной гипертензии, что может спровоцировать

кровотечение и ассоциируется с повышенной внутрибольничной смертностью [98, 99]. Соответственно, ограничительная трансфузионная стратегия приводит к уменьшению смертности у больных с циррозом печени и кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [100]. Следует избегать лечения «цифр» результатов стандартных лабораторных исследований. Необоснованные трансфузии плазмы и тромбоцитов могут привести к цитратной интоксикации, портальной гипертензии и органной недостаточности вследствие острого повреждения легких, обусловленного трансфузией, трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки.

У 60–80 % больных, которым выполняется трансплантация печени, выявляется фибринолиз, чаще всего после реперфузии печеночного трансплантата. Однако в большинстве случаев он самоограничивается в течение 30–180 мин без необходимости дополнительного лечения [101–103]. Фибринолиз на этапе резекции печени (преангепатическая фаза) ассоциируется с повышенной 30-дневной (26 % против 0 %; $p = 0,000$) и 6-месячной смертностью (32 % против 4 %; $p = 0,003$), а фибринолиз после реперфузии ассоциируется с тромбозом в воротной вене и печеночной артерии (42 % против 8 %; $p = 0,002$) [103]. Соответственно, применение антифибринолитических препаратов должно быть тщательно продумано, в частности, если фибринолиз происходит после реперфузии: в литературе нет сообщений об увеличении количества гемотрансфузий при трансплантации печени после отказа от применения апротинина [101–104]. Низкая плотность сгустка по данным EXTEM ($A5_{EX} < 25$ мм) и прямая линия на FIBTEM ($CT_{FIB} > 600$ сек) являются хорошими предикторами фибринолиза и могут быть использованы для анализа риска кровотечения в начале операции [105, 106]. Примечательно, что FIBTEM является наиболее чувствительным к фибринолизу тестом, так как в этом методе диагностика фибринолиза не зависит от опосредованной тромбоцитами ретракции сгустка [107, 108].

В ряде наблюдательных исследований сообщено о пороговых величинах амплитуд, характеризующих плотность сгустка, в тестах EXTEM и FIBTEM ($A5$, $A10$, MCF), которые позволяют прогнозировать кровотечение, и под контролем которых можно проводить заместительную терапию концентратом фибриногена и трансфузии концентратов тромбоцитов во время и после трансплантации печени [31, 43, 44, 109]. Пороговые значения, равные 25 мм для $A5_{EX}$ (35 мм — для $A10_{EX}$ и 45 мм — для MCF_{EX}) и 8 мм — для $A5_{FIB}$ (9 мм — для $A10_{FIB}$ и 10 мм — для MCF_{FIB}), являются более низкими пороговыми значениями в сравнении с таковыми для больных в сердечно-сосудистой хирургии, травматологии и акушерстве. Примечательно, что тест FIBTEM предпочтительней использовать

для прогноза кровотечения при трансплантации печени по сравнению с определением концентрации фибриногена в плазме крови, поскольку тест позволяет оценить не только количество фибриногена, но и полимеризацию фибрина, на которую воздействуют дисфибриногены, активность фактора XIII и коллоидные растворы [110–113]. Имплементация теста FIBTEM для контроля над проведением заместительной терапии концентратом фибриногена в алгоритмы лечения кровотечений при трансплантации печени существенно снижала потребность в трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов, плазмы и концентратов тромбоцитов [31, 92, 97, 101, 114–118]. Напротив, по данным контролируемых рандомизированных исследований, превентивное назначение концентрата фибриногена не влияло на потребность в трансфузиях компонентов крови при проведении трансплантации печени [119].

Проводимые под контролем РОТЭМ во время трансплантации печени или у больных с циррозом печени, которым выполняли инвазивные вмешательства, трансфузии концентратов тромбоцитов могут быть уменьшены на 64–75 % без каких-либо дополнительных случаев кровотечения по сравнению с тактикой, при которой за триггер для трансфузий концентратов тромбоцитов принято их количество в крови $< 50 \times 10^9/\text{л}$ [92, 97, 120–122]. Это особенно важно, в свете того, что трансфузии концентратов тромбоцитов во время трансплантации печени ассоциируются с уменьшением однолетней выживаемости больных (74 % против 92 %; $p < 0,001$) [123].

Для характеристики тяжести заболевания печени может использоваться МНО (например, в баллах по шкале MELD), но оно не позволяет оценить генерацию тромбина и риск кровотечения у больных с циррозом печени [97, 124–127]. Пороговое значение параметра CT_{EX} , равное 75 сек, является предпочтительным для прогнозирования кровотечения у данной категории больных, а лечение, проводимое под контролем CT_{EX} , дает возможность существенно уменьшить количество трансфузий свежезамороженной плазмы (СЗП) и введений концентратов факторов протромбинового комплекса [31, 97, 124–129]. Это позволяет избежать избыточной терапии и возникновения тромбоэмболических осложнений [92, 97, 125–130]. Трансфузии СЗП не увеличивают генерацию тромбина у больных с циррозом печени и ассоциируются с высоким риском развития трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки и портальной гипертензии [92, 97, 116, 126, 130]. В отличие от современных четырехфакторных концентратов протромбинового комплекса, содержащих значительное количество протеинов С и S, рекомбинантный активированный фактор свертывания VII не содержит антикоагулянтов, и его применение ассоциируется с повышенной частотой тромбоэмболических осложнений, в частности, артериального

тромбоза при трансплантации печени и при других клинических ситуациях. Поэтому следует избегать его применения [131, 132].

Эндогенная гепаринизация или гепариноподобный эффект подробно описан у больных при проведении трансплантации печени [97, 101, 105, 133, 134]. После реперфузии печеночного трансплантата (CT_{IN} 270–3312 сек) у 50 % больных может быть выявлен гепариноподобный эффект от умеренной (CT_{IN}/CT_{HEP} отношение $\geq 1,25$) до тяжелой (CT_{IN}/CT_{HEP} отношение $\geq 2,0$) степени выраженности. Соотношение CT_{IN}/CT_{HEP} является более чувствительным тестом для определения гепариноподобного эффекта, чем активированное частичное тромбопластиновое время. Тяжелый гепариноподобный эффект ассоциировался с повышенной потребностью в трансфузиях, а гепариноподобный эффект во время ангепатической фазы при трансплантации печени ассоциировался с увеличением трехмесячной смертности [135]. Гепариноподобный эффект после реперфузии чаще всего самоограничивается после стабилизации гемодинамики [97, 101]. В противном случае гепариноподобный эффект может быть нейтрализован небольшим количеством протамина [97, 101, 136].

Так как реагенты однократного применения для тестов EXTEM S, FIBTEM S и APTEM S не содержат ингибитора гепарина, их нельзя использовать у больных, которым выполняется трансплантация печени. Гепариноподобный эффект может привести к неправильной интерпретации результатов РОТЭМ из-за удлиненных СТ и CFT, а также к снижению амплитуд плотности сгустка (значений A и MCF) при использовании реагентов однократного применения в этих условиях [97].

Результаты ROTEM также могут быть использованы для оценки риска развития тромбоза, концепция «терапевтического окна» для лечения кровотечений под контролем РОТЭМ может быть использована для предотвращения тромбоэмболических осложнений [31, 49, 97, 116, 118, 126, 137]. A. Hincker и соавт. [137] сообщили, что предоперационные значения АЧТВ, МНО и количества тромбоцитов крови не были предикторами развития послеоперационных тромбоэмболических осложнений после больших некардиохирургических операций. Напротив, параметр A10 в тестах INTEM и EXTEM (пороговое значение $A10_{EX}$ — 61,5 мм; ROC AUC — 0,751) явился лучшим предиктором тромбоэмболических осложнений. В данном исследовании тест FIBTEM также не был предиктором тромбоэмболических осложнений. Напротив, в некоторых исследованиях у больных циррозом печени и/или перенесших трансплантацию печени была показана прогностическая значимость увеличения MCF_{FIB} (пороговое значение — от 18 до 25 мм; относительный риск (ОР) — 4,8) в отношении развития

тромбозов воротной вены и печеночной артерии. Это, в частности, относится к больным с наследственной или приобретенной тромбофилией (например, с дефицитом антитромбина, протеинов С или S, мутацией фактора V Лейдена, волчаночным антикоагулянтом, антифосфолипидными антителами) и к больным с гепатоцеллюлярной или холангиоцеллюлярной карциномой [138–141]. Это еще раз подчеркивает важность правильного подбора дозировки и необходимость избегать избыточной терапии, в том числе концентратом фибриногена.

Версия A10 была недавно представлена в учебнике по лечению кровотечений, опубликованном в США [97].

В травматологии и ортопедической хирургии

Алгоритм РОТЭМ с использованием параметра A5 для травматологии и ортопедической хирургии представлен на рисунке 3B.

В проведенном ранее рандомизированном контролируемом исследовании (CRASH-2) было установлено, что транексамовая кислота должна назначаться всем больным с травмой и значительной кровопотерей в течение 3 часов после получения повреждений, так как введение транексамовой кислоты ассоциировалось с относительным риском смертельного исхода, равным 0,91 (95% ДИ: 0,85–0,97; 14,5 % против 16,0 % смертельных исходов от всех причин) [142]. Однако в данном исследовании было установлено увеличение смертности, если введение транексамовой кислоты начинали позже, чем через 3 часа после травмы (ОР — 1,44; 95% ДИ: 1,12–1,84; 4,4 % против 3,1 % смертности от кровотечения) [143, 144]. Соответственно, введение транексамовой кислоты может быть начато позднее, чем через 3 часа после травмы, только в случае, если имеются признаки травма-индуцированной коагулопатии ($A5_{EX} < 35$ мм или прямая линия на FIBTEM ($CT_{FIB} > 600$ сек)) или гиперфибринолиз (EXTEM или FIBTEM максимальный лизис (ML) ≥ 5 % в течение 60 мин) [105, 145–147]. Тем не менее, до сих пор ведутся дебаты о том, следует ли проводить профилактическое или терапевтическое введение транексамовой кислоты в лечебных учреждениях, в которых возможно выполнение вискоэластических тестов [145–155]. Физиологический фибринолиз и полная остановка фибринолиза (fibrinolysis shutdown) могут быть определены с помощью РОТЭМ в тесте EXTEM как значение параметра LI60 (индекс лизиса через 60 мин), равное 82–97,9 % и ≥ 98 % соответственно [156].

Примечательно, что FIBTEM является наиболее чувствительным к фибринолизу тестом [107, 157].

R. Davenport и соавт. показали, что острая травматическая коагулопатия функционально характеризуется снижением амплитуды плотности сгустка

на РОТЭМ [20, 36, 158–160]. При пороговом значении $A5_{EX} \leq 35$ мм с помощью РОТЭМ можно идентифицировать острую травматическую коагулопатию через 5 мин по СТ и предсказать необходимость проведения массивных трансфузий (частота выявления $A5_{EX} \leq 35$ мм составила 71 % против 43 % для МНО $> 1,2$; $p < 0,001$). У больных с $A5_{EX} > 35$ мм потребность в трансфузиях была меньше 2 доз эритроцитсодержащих компонентов в течение 12 часов и 1 дозы СЗП в течение 12 часов. У больных с $A5_{EX} < 35$ мм потребность в трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов и плазмы оказалась значительно больше. Это позволяет инициировать и ограничивать протоколы массивных трансфузий у больных с травмой и кровотечением [161, 162].

Н. Schöchl и соавт. [27] показали, что тест FIBTEM ($A5_{FIB}$ и $A10_{FIB}$) позволяет сделать ранний прогноз необходимости проведения массивных трансфузий (≥ 10 доз эритроцитсодержащих компонентов в течение 24 часов после поступления). Значение $A10_{FIB} < 8$ мм (концентрация фибриногена в плазме крови < 150 мг/дл) ассоциировалось с увеличением частоты массивных трансфузий. С помощью ROC-анализа показано, что значение $A10_{FIB} \leq 4$ мм (концентрация фибриногена в плазме крови < 100 мг/дл) с большой вероятностью (ROC AUC — 0,83) являлось предиктором проведения массивных трансфузий. Решающую роль фибриногена в достижении гемостаза при травме подтвердили J.S. Nagemo и соавт. [163], которые выявили значительное увеличение 28-дневной смертности больных с травмой, у которых при поступлении концентрация фибриногена была ниже критического значения 2,29 г/л, что соответствовало значениям $A10_{FIB}$ 12,5 мм и $A5_{FIB}$ 11,5 мм. Эти результаты были подтверждены в международном проспективном валидационном исследовании, в которое были включены 808 больных с травмой [28]. При пороговом значении $A5_{EX} \leq 37$ мм острая травматическая коагулопатия выявлялась в 66,3 % случаев. Пороговое значение $A5EX \leq 40$ мм являлось предиктором проведения массивных трансфузий с частотой 72,7 %. При пороговом значении $A5_{FIB} \leq 8$ мм острая травматическая коагулопатия была обнаружена в 67,5 % случаев, а пороговое значение $A5_{FIB} \leq 9$ являлось предиктором массивных трансфузий в 77,5 % случаев. Соответственно, для восполнения фибриногена плазмы крови и переливания тромбоцитов в нашем алгоритме для травмы были выбраны пороговые значения параметров $A5_{EX}$ и $A5_{FIB}$, равные 35 и 9 мм соответственно. Такие же пороговые значения были приведены группой авторов в консенсусных рекомендациях по проведению трансфузий, основанных на данных вискоэластических тестов, при ранней реанимации у больных с травмой и в клинических рекомендациях Немецкой ассоциации AWMF по лечению политравмы [164–166].

Схожие пороговые значения используются в европейском многоцентровом рандомизированном исследовании iTACTIC (внедрение алгоритмов лечения для коррекции травма-индуцированной коагулопатии; ClinicalTrials.gov, ID: NCT02593877): $A5_{FIB} < 10$ мм — показание для проведения заместительной терапии концентратом фибриногена и $(A5_{EX} - A5_{FIB}) < 30$ мм — для трансфузии концентрата тромбоцитов [167]. Это также согласуется с пороговыми значениями теста FIBTEM, опубликованными H.S. Na и соавт. [29], которые приведены как предикторы массивного кровотечения при тотальном эндопротезировании/артропластике тазобедренного сустава.

Кроме того, острая травматическая коагулопатия характеризуется ранней дисфункцией тромбоцитов, которая проявляется действием на АДФ-рецепторы и пептиды, активирующие рецептор тромбина, и выявляется с помощью импедансной агрегометрии цельной крови [168]. М.Р. Charman и соавт. [169] сообщили о возможном использовании в качестве предиктора массивных трансфузий (≥ 10 доз эритроцитсодержащих компонентов) или смерти от кровотечения в течение 6 часов после травмы порогового значения $53 \Omega \text{ min}$ (ROC AUC — 0,97) «ROTEM platelet» тест TRAPTEM и порогового значения $65 \Omega \text{ min}$ (ROC AUC — 0,88) «ROTEM platelet» тест ADPTEM. Однако необходимы интервенционные исследования, чтобы ответить на вопрос, является ли ранняя дисфункция тромбоцитов при травме только биомаркером тяжести травмы, или же ее выявление является показанием к трансфузии концентратов тромбоцитов [170].

Согласно мнению группы авторов клинических рекомендаций по использованию вискоэластических тестов для выбора трансфузионной стратегии в ранней травматологической реанимации и клиническим рекомендациям Немецкой ассоциации AWMF по терапии политравмы, уменьшение генерации тромбина рассматривается в нашем алгоритме по травме как показание к трансфузии плазмы или введению четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса, если $CT_{EX} > 80$ сек и $A5_{FIB} \geq 9$ мм, что соответствует рекомендациям AWMF по терапии политравмы [164–166]. Это также соответствует протоколу iTACTIC [167]. При тяжелых кровотечениях вследствие травмы массивные трансфузии, проводимые по протоколу, который подразумевает фиксированное соотношение переливаемых эритроцитсодержащих компонентов и плазмы, не эффективны для лечения острой травматической коагулопатии и не уменьшают смертность [12–17, 171]. Р. Innerhofer и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании сравнили эффективность введения концентратов факторов свертывания (концентрата фибриногена, фактора XIII и четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса) под контролем тестов РОТЭМ с транс-

фузиями плазмы для лечения острой травматической коагулопатии и остановки кровотечения [172, 173]. Поскольку в процессе лечения коагулопатия могла возобновляться, могло быть несколько циклов терапевтического вмешательства. В группе СЗП после двух циклов у 52 % больных не удалось вылечить острую травматическую коагулопатию и остановить кровотечение, из-за чего возникла необходимость в «качестве терапии спасения» перейти к введению концентратов факторов свертывания под контролем РОТЭМ [172, 173]. Напротив, лечение концентратами факторов свертывания под контролем РОТЭМ оказалось неэффективным только у 4 % больных, и им дополнительно в «качестве терапии спасения» потребовалось перелить СЗП. Более того, частота массивных трансфузий (12 % против 30 %; $p = 0,042$), количество дней проведения гемофильтрации (11,0 против 27,0; $p = 0,038$), частота случаев развития полиорганной недостаточности (50 % против 66 %; $p = 0,15$), и частота возникновения венозных тромбозов (8 % против 18 %; $p = 0,22$) были меньше в группе РОТЭМ. В соответствии с Европейскими рекомендациями по травме (рекомендация № 33), концентрат факторов протромбинового комплекса или плазму больному с кровотечением следует вводить только основываясь на доказанном с помощью вискоэластических тестов выявленном замедлении процесса инициации свертывания, а также при условии нормальных значений содержания фибриногена в крови [174]. Эндогенная гепаринизация с развитием гепариноподобного эффекта, выявленная с помощью вискоэластических тестов (по отношению CT_{IN}/CT_{HEP}), выявляется у 5 % больных с тяжелой травмой и, по-видимому, связана с деградацией эндотелиального гликокаликса [175].

Наконец, тромбоз является большой проблемой в травматологии, ортопедии и нейрохирургии, поэтому следует избегать избыточного лечения, реализуя концепцию «терапевтического окна» и используя лечение кровотечений под контролем РОТЭМ. Это касается также своевременного начала профилактики тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде [137, 172, 176–178].

Версия алгоритма для травмы, основанного на параметрах A10 (США), опубликована в руководстве по лечению травма-индуцированной коагулопатии, изданном в США [145].

В акушерстве и при послеродовых кровотечениях

Алгоритм лечения кровотечений в акушерстве и при послеродовых кровотечениях (рис. 4В) очень похож на алгоритм при травме (рис. 4А), но учитывает изменения концентрации фибриногена в плазме крови и иные референсные значения в тесте FIBTEM у беременных, а, следовательно, имеет и другие поро-

вые значения $A5_{FIB}$, и целевые значения, определенные для этих ситуаций в обсервационных и интервенционных исследованиях [41, 42].

Как упоминалось выше, наиболее частыми причинами послеродовых кровотечений являются атония матки, плацентарные осложнения («Тонус» и «Ткань» из критериев 4Т, которые включает в себя «Тонус», «Ткань», «Травма», «Тромбин»). Гемостатические мероприятия (трансфузии плазмы, концентратов тромбоцитов, введение факторов свертывания) следует проводить только в случае наличия коагулопатии [179]. Соответственно, комитет по науке и стандартизации Международного общества по тромбозам и гемостазу по проблемам женского здоровья и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) рекомендовал следующее: 1) если результаты методов, выполняемых по месту лечения (вискоэластических тестов), или лабораторных методов исследований гемостаза в норме, то трансфузия СЗП не требуется; 2) не рекомендуется использовать концентрат фибриногена без мониторинга его содержания в крови или профилактически [180]. Тем не менее, любое массивное кровотечение может привести к коагулопатии. Соответственно, лечение послеродовых кровотечений представляет собой сложную задачу [181–183].

Примечательно, что значения $A5$ и фибриногена в плазме крови в предродовом периоде не могут рассматриваться в качестве предикторов возникновения кровотечения в послеродовом периоде. Однако значения параметров теста FIBTEM при начинающемся послеродовом кровотечении позволяют прогнозировать его прогрессирование и необходимость проведения трансфузий и могут быть использованы для назначения гемостатической терапии при послеродовом кровотечении [33, 184–189]. Разумеется, результаты стандартных коагуляционных лабораторных тестов и РОТЭМ в послеродовом периоде могут быть полезны для больных, у которых имеется наследственный дефицит факторов свертывания [190], однако в большинстве случаев информация о наследственном заболевании может быть получена при сборе анамнеза.

Гиперфибринолиз наиболее часто встречается при послеродовых кровотечениях, сопровождающихся тяжелым шоком, и у женщин с эмболией околоплодными водами, в дальнейшем он может привести к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания [191–194]. На основании данных исследования WOMAN, рекомендуется раннее (в течение 3 часов после родов) введение транексамовой кислоты женщинам с послеродовым кровотечением [144, 195]. В исследовании WOMAN с помощью назначения транексамовой кислоты удалось уменьшить смертность от кровотечений (1,5 % против 1,9 %; $p = 0,045$; OR — 0,81; 95% ДИ: 0,65–1,00). Однако смертность от всех причин существенно не изменилась (2,3 %

против 2,6 %, $p = 0,16$; ОР — 0,88; 95% ДИ: 0,74–1,05), поскольку увеличилась смертность от сепсиса (0,2 % против 0,1 %; $p = 0,15$; ОР — 1,87; 95% ДИ: 0,79–4,40) и органной недостаточности (0,3 % против 0,2 %; $p = 0,29$; ОР — 1,87; 95% ДИ: 0,75–2,53), что в итоге «перевесило» уменьшение смертности от кровотечений. Как уже сообщалось в исследовании CRASH-2, преимущества терапии транексамовой кислотой наиболее очевидны, если ее назначать в течение первых 3 часов после родов [144, 195]. Поэтому транексамовую кислоту следует назначать как можно скорее при возникновении послеродового кровотечения [144, 195]. Продолжительная трансфузия транексамовой кислотой в исследовании WOMAN не использовалась [195]. С помощью РОТЭМ и методов импедансной агрегометрии была оценена частота развития гиперфибринолиза и патогенетические механизмы, за счет которых достигались положительные эффекты транексамовой кислоты в популяции женщин из Нигерии, включенных в исследование WOMAN [196, 197].

Быстрые изменения концентрации плазменного фибриногена и полимеризация фибрина (FIBTEM) играют ключевую роль в развитии и прогрессии тяжелого послеродового кровотечения [26, 30, 189, 198]. P.W. Collins и соавт. [30] показали, что $A5_{\text{FIB}}$ (скорректированное ОШ — 0,85; 95 % ДИ: 0,77–0,95; $p = 0,02$) является лучшим предиктором прогрессии послеродового кровотечения с суммарной кровопотерей более 2500 мл, чем плазменная концентрация фибриногена, определенная по методу Клауса (скорректированное ОШ — 0,93; 95% ДИ: 0,49–1,19; $p = 0,813$). У женщин с прогрессирующим послеродовым кровотечением, при котором потребовалась трансфузия до 8 доз компонентов крови (эритроцитсодержащих компонентов + СЗП + концентратов тромбоцитов), плазменная концентрация фибриногена и $A5_{\text{FIB}}$ составили (данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала), соответственно, 2,1 (1,8–3,4) г/л и 12 (7–17) мм, по сравнению с 3,9 (3,2–4,5) г/л и 19 (17–23) мм у женщин, у которых прогрессии кровотечения не было. Соответственно, пороговое значение $A5_{\text{FIB}}$ для нашего алгоритма послеродовых кровотечений было установлено равным < 12 мм, а целевые значения — равными ≥ 16 мм (точка разделения в исследовании — 17 мм). Это соответствует ливерпульскому алгоритму, опубликованному S. Mallaiah и соавт. [185], и рекомендациям комитета по науке и стандартизации Международного общества по тромбозам и гемостазу [180]. S. Mallaiah и соавт. [185, 199] и R.A. Smith и соавт. [200, 201] сообщили о значительном уменьшении количества гемотрансфузий ($p < 0,0001$), трансфузий больших объемов крови (более 5 доз эритроцитсодержащих компонентов) (11,2 % против 28,6 %; $p = 0,006$), частоты проведения гистерэктомии (5,6 % против 14 %;

$p = 0,089$), развития трансфузионно-ассоциированной циркуляторной перегрузки (0 % против 9 %; $p < 0,001$), необходимости перевода в отделение интенсивной терапии (1,9 % против 9 %; $p = 0,027$). Схожие результаты опубликовали D. Snegovskikh и соавт. [186], согласно которым значительно уменьшились кровопотеря, объемы переливания эритроцитсодержащих компонентов и СЗП ($p < 0,001$), частота гистерэктомии (25,0 % против 53,5 %; $p = 0,013$), частота перевода в отделение интенсивной терапии (3,6 % против 43,1 %; $p < 0,001$) и длительность госпитализации после родов (4 против 5 дней; $p < 0,001$). Напротив, по данным рандомизированных контролируемых исследований, превентивная терапия концентратом фибриногена послеродового кровотечения при предполагаемой кровопотере ≥ 1500 мл была неэффективной, поскольку средняя концентрация фибриногена плазмы при рандомизации составляла $4,5 \pm 1,2$ г/л [202]. Это согласуется с результатами рандомизированного контролируемого исследования OBS2, в котором не выявили эффекта в подгруппе больных, получавших концентрат фибриногена, если значение параметра $A5_{\text{FIB}}$ составляло 13–15 мм. Только у больных с $A5_{\text{FIB}} \leq 12$ мм отмечалось уменьшение объема кровопотери после применения концентрата фибриногена (300 мл против 700 мл) и переливания аллогенных компонентов крови (1,0 доза против 3,0 доз) [203, 204]. Это еще раз подтвердило верность порогового значения $A5_{\text{FIB}}$ и целевых значений, используемых в нашем алгоритме послеродовых кровотечений.

Уменьшение генерации тромбина редко является причиной послеродовых кровотечений, но может возникать из-за продолжающегося кровотечения и дилуции (рис. 5), или в случае развития приобретенной гемофилии (рис. 6). В первом случае проблема может быть разрешена с помощью введения четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса или трансфузий СЗП, а в случае развития приобретенной гемофилии — введением рекомбинантного активированного фактора свертывания VII или концентрата активированных факторов протромбинового комплекса (или антиингибиторного коагулянтного комплекса, Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, препарат FEIBA).

Поскольку целенаправленная индивидуализированная терапия все больше признается наилучшей практикой для лечения травматических и послеродовых кровотечений, терапия коагулопатии под контролем РОТЭМ при травме и послеродовых кровотечениях рекомендуется в ряде национальных и международных клинических рекомендаций, и некоторые авторы даже утверждают, что выполняемые по месту лечения тесты должны проводиться в обязательном порядке в травматологическом приемном покое и в родильном отделении [164–166, 174, 188, 205–213].

4A

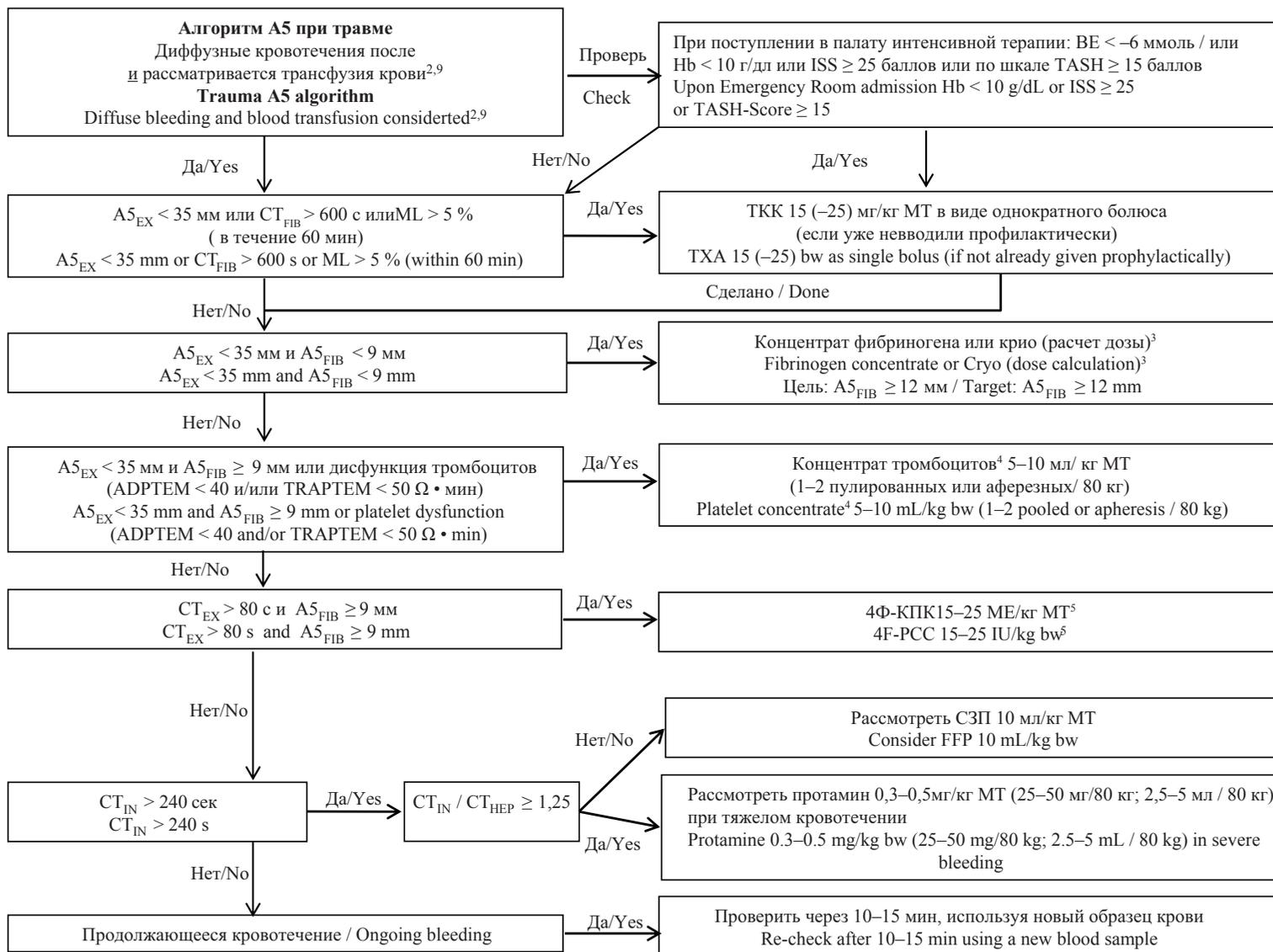
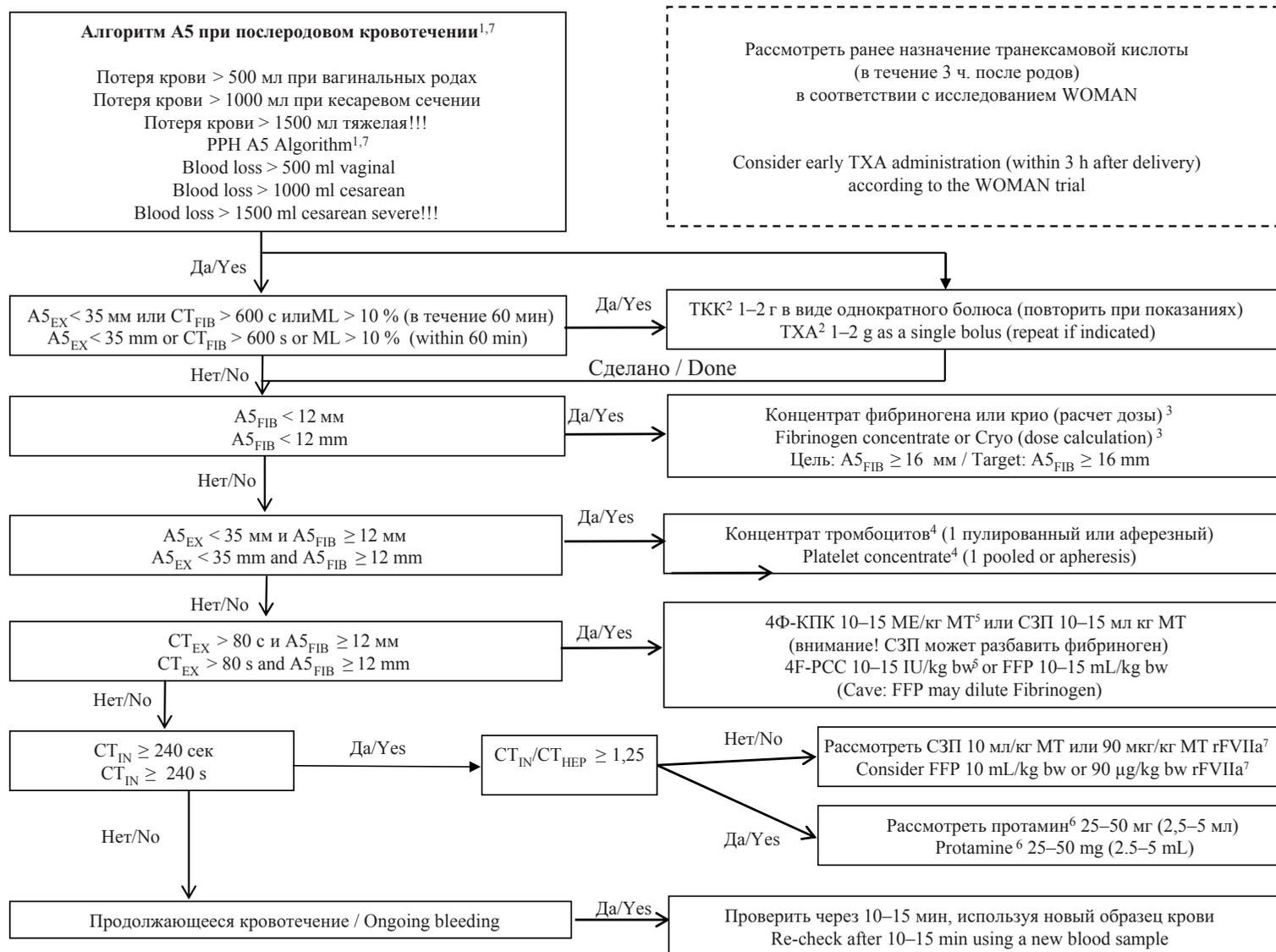


Рисунок 4. Основанный на доказательствах алгоритм с использованием показателя А5 теста РОТЭМ: А – в травматологии/ортопедии; Б – в акушерстве/послеродовом кровотечении. ¹ – Необходимо проверить основные условия: Температура > 35 °С; рН > 7,3; Ca_i²⁺ > 1 ммоль/л; Hb ≥ 7 г/дл. ² – Антифибринолитическая терапия [105, 142–146, 153, 157, 195]: Профилактическое введение ТКК может быть проведено в течение 3 ч после травмы или родов [142–144, 195]. Непрерывная инфузия ТКК может быть выполнена при травме [142–144]. CT_{FIB} > 600 сек представляет собой прямую линию в FIBTEM. Вместо ТКК может быть использована аминокпроновая кислота (согласно локальным рекомендациям). ³ – Расчет дозы фибриногена (поэтапный подход; см. табл. 2): Доза фибриногена (г) = целевое увеличение A5_{FIB} (мм) × масса тела (кг) / 160. Корректирующий коэффициент (140–160 мм кг/г) зависит от фактического объема плазмы. 10 доз криопреципитата ≈ 2 г концентрата фибриногена. ⁴ – Трансфузия концентрата тромбоцитов: Необходимо проверить функцию тромбоцитов с помощью «ROTEM platelet» (ADPTEM и TRAPTEM) или «Multiplate», если доступно [168, 169]. Трансфузия тромбоцитов может не улучшить функцию тромбоцитов в случае травма-индуцированной коагулопатии [170]. Следует рассмотреть возможность компенсации за счет увеличения A5_{FIB} ≥ 12 мм. Следует рассмотреть ТКК (25 мг/кг) и/или десмопрессин; 0,3 мкг/кг у больных, получающих двойную антиагрегантную терапию, и/или ADPTEM < 30 Ω·min. Ожидаемый подъем на 1 дозу концентрата пулированных или аферезных тромбоцитов на 80 кг: 8–10 мм в A5_{EX}, A5_{EX} 28–35 мм или ADPTEM < 40 Ω·min: 1 концентрат пулированных или аферезных тромбоцитов. A5_{EX} 20–28 мм или (ADPTEM < 40 Ω·min и TRAPTEM < 50 Ω·min): 2 концентрата пулированных или аферезных тромбоцитов. A5_{EX} < 20 мм: 2 концентрата пулированных или аферезных тромбоцитов (≥ 4 г). ⁵ – Если четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса недоступен: СЗП 10–15 мл/кг массы тела или rFVIIa 45–90 мкг/кг массы тела (если больной с нормальной температурой и рН > 7,3, а также Ca_i²⁺ > 1 ммоль/л, и A5 ≥ 35 мм и A5 ≥ 9 мм, но СЗП неэффективна при CT_{EX} ≤ 80 сек и CT_{HEP} ≤ 240 сек). Необходимо рассмотреть возможность развития приобретенной гемофилии А при раннем сильном кровотечении: EXTEM и FIBTEM в норме, но CT_{IN} и CT_{EX} значительно удлинены (см. рис. 6). Терапия: rFVIIa. ⁶ – Протамина: эндогенный гепариноподобный эффект может возникнуть при тяжелой травме и шоке. Гемодинамическая стабилизация является наиболее важной терапией. Однако при сильном кровотечении может быть рассмотрен вопрос о назначении протамина. ⁷ – Одновременные терапевтические вмешательства: максимум три вмешательства одновременно (при первом анализе и сильном кровотечении). Максимум два вмешательства одновременно (при втором анализе и при умеренном или сильном кровотечении). Выполнение только одного вмешательства (на втором или более позднем анализе и при слабом или умеренном кровотечении). ISS – шкала тяжести травмы; TASH – ассоциированное с травмой сильное кровотечение; A5_{EX} – амплитуда плотности сгустка через 5 минут после времени свертывания (СТ) в EXTEM; CT_{FIB} – СТ в FIBTEM (CT_{FIB} > 600 сек отражает прямую линию в тесте FIBTEM); ML – максимальный лизис (в течение 1 ч после начала); A5_{FIB} – амплитуда плотности сгустка через 5 мин после СТ в FIBTEM; МТ – масса тела; CT_{EX} – СТ при EXTEM; 4Ф-КПК – четырехфакторный концентрат



протромбинового комплекса; МЕ – международные единицы; СЗП – свежезамороженная плазма; CT_{IN} – CT в INTEM; CT_{HEP} – CT в HEPTM; ТКК – транексамовая кислота; rFVIIa – активированный рекомбинантный фактор VII; ГПЭ – гепариноподобный эффект

Figure 4. Evidence-based algorithms for ROTEM A5-guided bleeding management: A – in trauma/orthopedic surgery, B – in obstetrics/postpartum hemorrhage. ¹ – Check basic conditions: Temp. > 35 °C; pH > 7.3; Ca_i²⁺ > 1 mmol/L; Hb ≥ 7 g/dl. ² – Antifibrinolytic therapy [105, 142–146, 153, 157, 195]: Prophylactic administration of TXA can be given within 3 h after trauma or delivery [142–144, 195]. Continuous infusion of TXA can be performed in trauma [142–144]. CT_{FIB} > 600 s represents a flat-line in FIBTEM. EACA can be used instead of TXA (based on local practice). ³ – Fibrinogen dose calculation (stepwise approach; see Table 2): Fibrinogen dose (g) = targeted increase in A5_{FIB} (mm) × body weight (kg) / 160. Correction factor (140–160 mm kg/g) depends on the actual plasma volume. 10 U Cryoprecipitate ≈ 2 g Fibrinogen concentrate. ⁴ – Platelet concentrate transfusion: Check platelet function with “ROTEM platelet” (ADPTEM and TRAPTEM) or “Multiplate”, if available [168–169]. Cave: Platelet transfusion might not improve platelet function in TIC [170]. Consider compensation by increased A5_{FIB} ≥ 12 mm. Consider TXA (25 mg/kg) and/or desmopressin (DDAVP; 0.3 µg/kg) in patients with dual antiplatelet therapy and/or ADPTEM < 30 Ω·min. Expected increase per pooled/apheresis PC per 80 kg: 8–10 mm in A5_{EX}, A5_{EX} 28–35 mm or ADPTEM < 40 Ω·min: 1 pooled or apheresis platelet concentrate. A5_{EX} 20–28 mm or (ADPTEM < 40 Ω·min and TRAPTEM < 50 Ω·min): 2 pooled or apheresis platelet concentrates. A5_{EX} < 20 mm: 2 platelet concentrates + fibrinogen substitution (≥ 4 g). ⁵ – If 4-factor prothrombin-complex-concentrate (4F-PCC) is not available: 10–15 ml FFP/kg bw or 45–90 µg rFVIIa/kg bw (if patient is normothermic and pH > 7.3, and Ca_i²⁺ > 1 mmol/L, and A5_{EX} ≥ 35 mm, and A5_{FIB} ≥ 9 mm but FFP is not effective to decrease CT_{EX} ≤ 80 s and CT_{HEP} ≤ 240 s). Consider acquired hemophilia A in early severe bleeding, EXTEM and FIBTEM are normal but CT_{IN} and CT_{HEP} are significantly prolonged (see Fig. 6). Therapy: rFVIIa. ⁶ – Protamine: Endogenous HLE might occur in severe trauma and shock. Hemodynamic stabilization is the most important therapy. However, protamine administration might be considered in severe bleeding. ⁷ – Simultaneous interventions: Maximal three interventions at the same time (in first analysis and severe bleeding). Maximal two interventions at the same time (in second analysis and moderate to severe bleeding). Only one intervention at the same time (in second or later analysis and mild to moderate bleeding). ISS – injury severity score; TASH – trauma associated severe hemorrhage; A5_{EX} – amplitude of clot firmness 5 min after coagulation time (CT) in EXTEM; CT_{FIB} – CT in FIBTEM (CT_{FIB} > 600 s reflects a flatline in FIBTEM); ML – maximum lysis (within 1 h run time); A5_{FIB} – amplitude of clot firmness 5 min after CT in FIBTEM; bw – body weight; CT_{EX} – CT in EXTEM; 4F-PCC – four factor prothrombin complex concentrate; IU – international units; FFP – fresh frozen plasma; CT_{IN} – CT in INTEM; CT_{HEP} – CT in HEPTM; PPH – postpartum hemorrhage; TXA – tranexamic acid; rFVIIa – activated recombinant factor VII; Ca_i²⁺ – ionized calcium concentration; EACA – epsilon-aminocaproic acid; TIC – trauma-induced coagulopathy; HLE – heparin-like effect

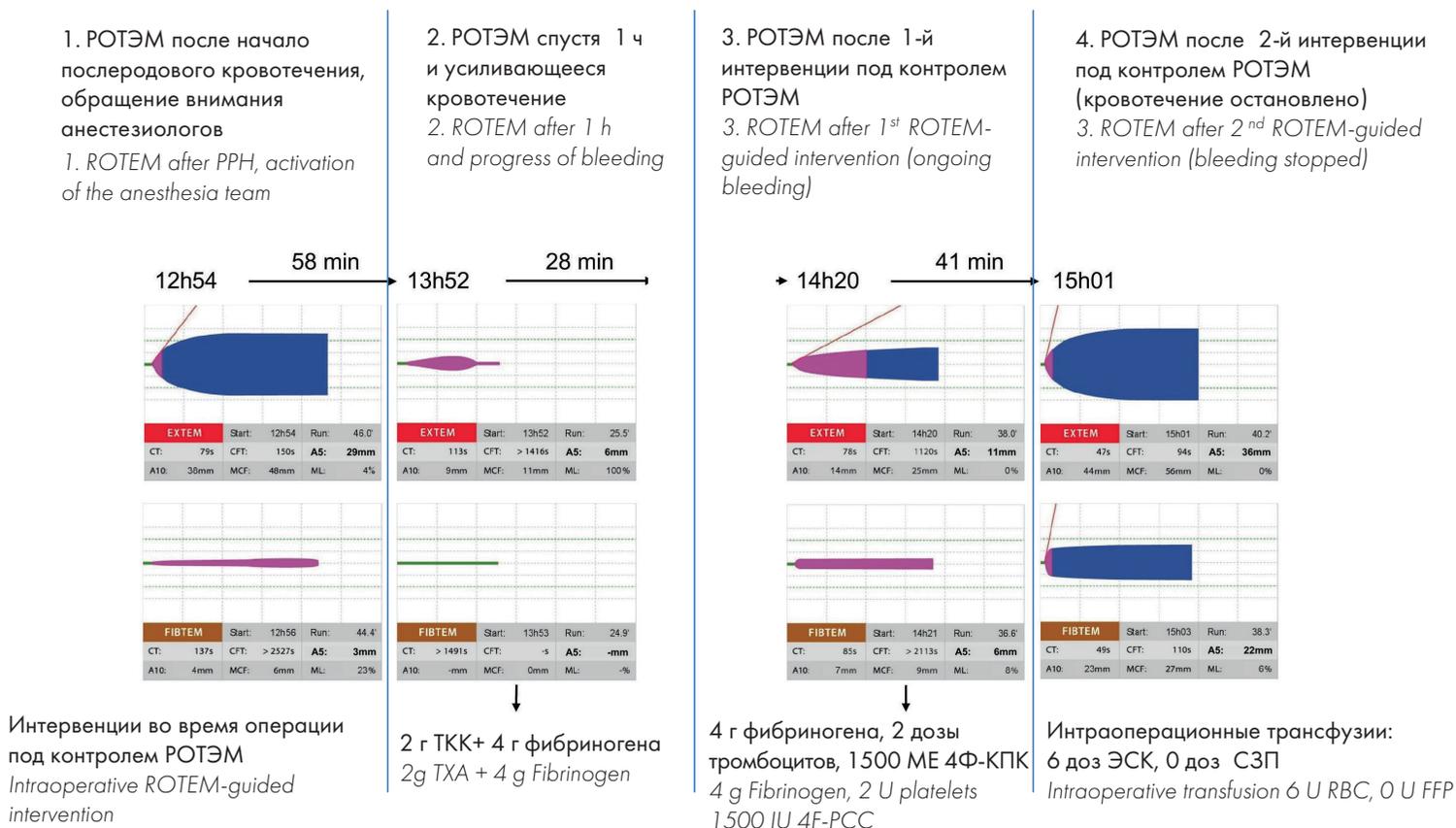


Рисунок 5. Случай РОТЭМ-управляемого менеджмента кровотечения при послеродовом кровотечении. Первый тест РОТЭМ выполнен анестезиологами после начала послеродового кровотечения. Первый тест РОТЭМ уже показал снижение FIBTEM A5 (4 мм) и поздний гиперфибринолиз (FIBTEM ML 23 %). К сожалению, терапия на тот момент не была выполнена, и в течение следующего часа коагулопатия и кровотечение прогрессировали. В связи с задержкой терапии второй РОТЭМ-тест выявил fulminantный гиперфибринолиз и прямую линию на FIBTEM. Соответственно, в течение 20 мин после проведения второго теста РОТЭМ были введены 2 г транексамовой кислоты и 4 г концентрата фибриногена (расчетное увеличение $A5_{FIB} - 8$ мм), и проверили эффект с помощью третьего теста 8 минут спустя. Здесь измеренное увеличение $A5_{FIB}$ было на 2 мм ниже рассчитанного увеличения из-за продолжающегося кровотечения. Удлиненное CT EXTEM во втором тесте (из-за отсутствия фибриногена) нормализовалось в третьем тесте (пограничные результаты с $CT_{EX} 78$ сек и $CT_{FIB} 85$ сек). Плотность сгустков EXTEM и FIBTEM (A5) улучшилась, но все еще была слишком низкой и ассоциировалась с продолжающимся кровотечением. Поэтому во время второго вмешательства под контролем РОТЭМ были введены еще 4 г концентрата фибриногена, 2 дозы концентрата пулированных тромбоцитов и 1500 МЕ 4Ф-КПК. Это вмешательство остановило кровотечение, и четвертый тест показал нормальную темограмму для беременной женщины. Время между вторым и четвертым тестом, включая два РОТЭМ-контролируемых управляемых терапевтических вмешательства, составило 69 мин, и пациентке в общей сложности было перелито 6 доз эритроцитосодержащих компонентов и не было перелито ни одной дозы СЗП. Острое повреждение легких обусловленное трансфузией, трансфузионно-ассоциированная циркуляторная перегрузка и другие осложнения не возникли, пациентка была экстубирована после операции и переведена из отделения интенсивной терапии на следующее утро. A5 — амплитуда плотности сгустка через 5 мин после CT; A10 — амплитуда плотности сгустка через 10 мин после CT; ML — максимальный лизис во время выполнения теста; CT — время свертывания; CFT — время формирования сгустка; MCF — максимальная плотность сгустка; 4Ф-КПК — четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса; СЗП — свежезамороженная плазма; МЕ — международные единицы; ЭСК — эритроцитосодержащий компонент

Figure 5. A case of ROTEM-guided bleeding management in postpartum hemorrhage. The first ROTEM was performed after PPH activation of the anesthesia team. The first ROTEM showed already a decreased FIBTEM A5 (4 mm) and a late hyperfibrinolysis in FIBTEM (ML 23 %). Unfortunately, this has not been treated at this time and coagulopathy and bleeding progressed within the next hour. Due to the delay in treatment, the second ROTEM showed a fulminant hyperfibrinolysis and a flat-line in FIBTEM. Accordingly, 2 g tranexamic acid and 4 g fibrinogen concentrate have been administered (calculated increase in $A5_{FIB} - 8$ mm) within 20 min after the second ROTEM analysis and the effect has been checked with the third ROTEM analysis 8 min later. Here, the measured increase in $A5_{FIB}$ was 2 mm below the calculated increase due to the ongoing bleeding. The prolonged EXTEM CT in the second ROTEM (due to the lack of fibrinogen) normalized in the third ROTEM (borderline results with $CT_{EX} 78$ s and $CT_{FIB} 85$ s). EXTEM and FIBTEM clot firmness (A5) improved but were still too low and associated with ongoing bleeding. Therefore, further 4 g fibrinogen concentrate, 2 pooled platelet concentrates, and 1500 IU 4F-PCC have been administered in the second ROTEM-guided intervention. This intervention stopped the bleeding and the fourth ROTEM analysis showed a normal temogram for a pregnant woman. The time between the second and fourth ROTEM analysis — including the two ROTEM-guided interventions — was 69 min and overall 6 U RBC and no FFP have been transfused to the patient. No TRALI, TACO, or other complications occurred, and the patient could be extubated after surgery and discharged from the ICU the next morning. PPH — postpartum hemorrhage; A5 — amplitude of clot firmness 5 min after CT; A10 — amplitude of clot firmness 10 min after CT; ML — maximum lysis during runtime; CT — coagulation time; CFT — clot formation time; MCF — maximum clot firmness; 4F-PCC — four factor prothrombin complex concentrate; RBC — red blood cells; FFP — fresh frozen plasma; IU — international units; TRALI — transfusion-related acute lung injury; TACO — transfusion-associated circulatory overload

Влияние на потребность в трансфузиях, исходы лечения больных и затраты на лечение

Внедрение алгоритмов лечения кровотечений под контролем РОТЭМ в качестве неотъемлемой части менеджмента крови больного привело к значительному уменьшению частоты кровотечений, необходимости в гемотрансфузиях, частоты развития осложнений и расходов на лечение в стационаре. Наибольшее количество доказательств доступно для сердечно-сосудистой хирургии [32–35, 45, 46, 54, 55, 66, 69, 214–218], а доказательства эффективности и безопасности лечения кровотечений под контролем параметров РОТЭМ в других клинических ситуациях в настоящее время накапливаются [12, 35, 36, 92, 101, 114–118, 172, 185, 186, 189, 219–228]. В метаанализе А.С. Дерре и соавт. [34], включающем 9 рандомизированных контролируемых исследований, 8 когортных исследований, 8332 больных, сообщается, что у больных отношение шансов получить аллогенные компоненты крови составляет 0,63; (95% ДИ: 0,56–0,71; $p < 0,0001$), получить трансфузию эритроцитсодержащих компонентов — 0,63 (95% ДИ: 0,50–0,78; $p < 0,0001$), трансфузию плазмы — 0,31 (95% ДИ: 0,13–0,74; $p < 0,0001$), трансфузию концентратов тромбоциты — 0,62 (95% ДИ: 0,42–0,92), $p = 0,0292$), отношение шансов необходимости проведения повторной операции из-за послеоперационного кровотечения составляет 0,56 (95% ДИ: 0,45–0,71; $p < 0,00001$), возникновения цереброваскулярных осложнений — 0,64 (95% ДИ: 0,31–1,30; $p = 0,1345$), послеоперационной острой почечной недостаточности — 0,77 (95% ДИ: 0,61–0,98; $p = 0,0278$), тромбоэмболических событий — 0,44 (95% ДИ: 0,28–0,70; $p = 0,0005$). Кроме того, кокрейновский анализ, опубликованный в 2016 г. [35], показал, что в исследованиях, использовавших РОТЭМ, относительный риск смертности составил 0,44 (95% ДИ: 0,21–0,93; $p = 0,03$), а в исследованиях с использованием тромбоэластографии (ТЭГ) — 0,72 (95% ДИ: 0,25–2,07; $p = 0,54$). Анализ исследований, в которых лечение кровотечений проводили под контролем РОТЭМ или ТЭГ, показал, что отношение рисков смертности составило 0,52 (95% ДИ: 0,28–0,95; $p = 0,03$). Кокрейновский анализ также подтвердил значительное уменьшение потребности в трансфузиях и частоты возникновения острого повреждения почек, требовавшего лечения гемодиализом (ОР — 0,46; 95% ДИ: 0,28–0,76; $p = 0,003$).

В двух крупных многоцентровых когортных исследованиях, анализировавших потребность в трансфузиях и результаты лечения больных до и после внедрения концепции менеджмента крови больного, включая лечение кровотечений под контролем РОТЭМ, были рекрутированы 129 719 и 605 046 больных соответственно [229, 230]. Р. Meybohm и соавт. [229] в качестве

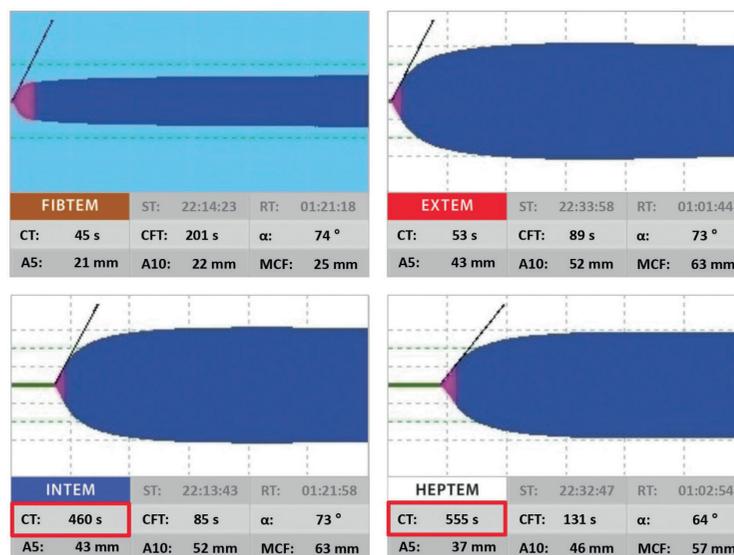


Рисунок 6. Пример РОТЭМ у пациента с приобретенной гемофилией с ингибиторами к FVIII. Характерное для приобретенной гемофилии изображение: значительно удлинены параметры CT INTEM и CT HEPTEM (460 и 555 сек соответственно), при этом CT EXTEM и CT FIBTEM находятся в нормальном диапазоне (53 и 45 сек соответственно), так как эта коагулопатия не влияет на внешний и общий пути. Терапией является введение rFVIIa или активированного концентрата протромбинового комплекса (FEIBA). ST — время начала теста; RT — продолжительность теста; CT — время свертывания; CFT — время образования сгустка; α — угол альфа в градусах; A5 — амплитуда плотности сгустка через 5 мин после CT; A10 — амплитуда плотности сгустка через 10 мин после CT; MCF — максимальная плотность сгустка; ML — максимальный лизис в течение времени выполнения теста

Figure 6. ROTEM pattern of acquired hemophilia A with inhibitors to FVIII. Characteristic for acquired hemophilia, this ROTEM shows a significantly prolonged INTEM and HEPTEM CT (460 and 555 s, respectively) but short CTs in EXTEM and FIBTEM (53 and 45 s, respectively) since the extrinsic and common pathway are not affected by this coagulopathy. The appropriate treatment is rFVIIa (recombinant activated factor VII) or activated PCC (FEIBA, Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity). ST — start time; RT — run time; CT — coagulation time; CFT — clot formation time; α — alpha angle in degrees; A5 — amplitude of clot firmness 5 min after CT; A10 — amplitude of clot firmness 10 min after CT; MCF — maximum clot firmness; ML — maximum lysis during runtime

основного вывода сообщили об относительном уменьшении, в среднем, трансфузий эритроцитсодержащих компонентов на 17 % ($1,05 \pm 0,05$ дозы по сравнению с $1,21 \pm 0,05$ дозы; $p < 0,001$) и уменьшении частоты развития острой почечной недостаточности на 30 % (1,67 % против 2,39 %; $p < 0,001$). М.Ф. Leyhу и соавт. [230, 231] показали уменьшение трансфузий эритроцитсодержащих компонентов, плазмы и концентратов тромбоцитов, переливаемых в течение одной госпитализации, на 41 % ($p < 0,001$), что позволило сэкономить 18 507 092 австралийских доллара (18 078 258 долларов США) и приводило к предполагаемой экономии средств по видам деятельности в размере 80–100 млн австралийских долларов (78–97 млн долларов США). Кроме того, они сообщили об уменьшении с коррективкой на риски развития внутрибольничных инфекций (ОШ — 0,79; 95% ДИ: 0,73–0,86; $p < 0,001$), острого инфаркта миокарда и инсульта (ОШ — 0,69; 95% ДИ: 0,58–0,82; $p < 0,001$), внутрибольничной смертности (ОШ — 0,72; 95% ДИ: 0,67–0,77; $p < 0,001$) и длительности пребывания в стационаре (коэффициент заболе-

ваемости — 0,85; 95% ДИ: 0,84–0,87; $p < 0,001$). Таким образом, эти большие когортные исследования, включившие в себя более 700 000 больных, подтвердили, что имплементация концепции МКП, включая лечение кровотечений под контролем РОТЭМ, привела к уменьшению использования компонентов крови, затрат на компоненты крови и улучшению результатов лечения больных.

В метаанализе, оценивающем эффективность имплементации мультимодальной концепции МКП по каждой из трех ее частей, в том числе в 17 исследованиях с участием 235 779 хирургических больных, частота трансфузии была уменьшена на 39 % (ОР — 0,61; 95% ДИ: 0,55–0,68; $p < 0,00001$), средняя продолжительность пребывания в стационаре сократилась на 0,45 дня (95% ДИ: 0,25–0,65; $p < 0,00001$), общее количество осложнений уменьшилось на 20 % (ОР — 0,80; 95% ДИ: 0,74–0,88; $p < 0,00001$), смертность уменьшилась на 11 % (ОР — 0,89; 95% ДИ: 0,80–0,98; $p = 0,02$) [232].

Соответственно, европейские, американские и австралийские руководства по лечению периоперационного кровотечения, кровотечения при травме и руководство по МКП рекомендуют внедрение МКП,

включая алгоритмы лечения с использованием методов, выполняемых по месту лечения [164, 166, 174, 180, 205–210, 233]. Внедрение МКП также поддерживается правительством Австралии и Европейской комиссией [234–237].

Экономия средств происходит как за счет сокращения расходов, связанных с трансфузиями, так и за счет сокращения расходов на лечение потенциально предотвратимых осложнений [33, 238, 239]. При экономическом анализе, включавшем 8 исследований (5 когортных исследований, 2 рандомизированных контролируемых исследования и один метаанализ), опубликованные в период с 2012 по 2017 г., в которые суммарно были включены 755 733 больных, средняя расчетная экономия затрат на приобретение компонентов крови составила 977 703 доллара США на 1000 больных, а средняя расчетная экономия затрат на приобретение концентратов протромбинового комплекса — 1 786 729 долларов США на 1000 больных [240]. Наибольшая экономия была установлена в исследованиях, в которые были включены больные с высоким риском кровотечения [32, 218], а наименьшая — в когортных исследованиях, в которые была включена вся популяция больных в стационарах, внедривших концепцию МКП [229, 230].

Литература / References

- Zacharowski K., Spahn D.R. Patient blood management equals patient safety. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016; 30(2): 159–69. DOI: 10.1016/j.bpra.2016.04.008.
- Bochicchio G.V., Napolitano L., Joshi M., et al. Outcome analysis of blood product transfusion in trauma patients: A prospective, risk-adjusted study. *World J Surg.* 2008; 32(10): 2185–9. DOI: 10.1007/s00268-008-9655-0.
- Ranucci M., Baryshnikova E., Castelvechchio S., Pelissero G. Major bleeding, transfusions, and anemia: The deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(2): 478–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.015.
- Turan A., Yang D., Bonilla A., et al. Morbidity and mortality after massive transfusion in patients undergoing non-cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2013; 60(8): 761–70. DOI: 10.1007/s12630-013-9937-3.
- Ruseckaite R., McQuilten Z.K., Oldroyd J.C., et al. Descriptive characteristics and in-hospital mortality of critically bleeding patients requiring massive transfusion: Results from the Australian and New Zealand Massive Transfusion Registry. *Vox Sang.* 2017; 112(3): 240–8. DOI: 10.1111/vox.12487.
- Inaba K., Branco B.C., Rhee P., et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg.* 2010; 210(6): 957–65. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.01.031.
- Desborough M., Sandu R., Brunskill S.J., et al. Fresh frozen plasma for cardiovascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(7): CD007614. DOI: 10.1002/14651858.CD007614.pub2.
- Baharoglu M.I., Cordonnier C., Salman R.A., et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10038): 2605–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30392-0.
- Warner M.A., Chandran A., Jenkins G., Kor D.J. Prophylactic plasma transfusion is not associated with decreased red blood cell requirements in critically ill patients. *Anesth Analg.* 2017; 124(5): 1636–43. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001730.
- Warner M.A., Jia Q., Clifford L., et al. Preoperative platelet transfusions and perioperative red blood cell requirements in patients with thrombocytopenia undergoing noncardiac surgery. *Transfusion.* 2016; 56: 682–90. DOI: 10.1111/trf.13414.
- Bolton-Maggs P.H., Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol.* 2013; 163(3): 303–14. DOI: 10.1111/bjh.12547.
- Khan S., Brohi K., Chana M., et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76(3): 561–7. DOI: 10.1097/TA.000000000000146.
- Khan S., Davenport R., Raza I., et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2015; 41(2): 239–47. DOI: 10.1007/s00134-014-3584-1.
- Balvers K., van Dieren S., Baksaas-Aasen K., et al. Combined effect of therapeutic strategies for bleeding injury on early survival, transfusion needs and correction of coagulopathy. *Br J Surg.* 2017; 104(3): 222–9. DOI: 10.1002/bjs.10330.
- Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S., 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. DOI: 10.1001/jama.2015.12.
- Cannon J.W., Johnson M.A., Caskey R.C., et al. High ratio plasma resuscitation does not improve survival in pediatric trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83(2): 211–7. DOI: 10.1097/TA.0000000000001549.
- McQuilten Z.K., Crighton G., Brunskill S., et al. Optimal dose, timing and ratio of blood products in massive transfusion: Results from a systematic review. *Transfus Med Rev.* 2018; 32(1): 6–15. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.06.003.
- Winearls J., Reade M., Miles H., et al. Targeted coagulation management in severe trauma: The controversies and the evidence. *Anesth Analg.* 2016; 123(4): 910–24. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001516.

19. Toulon P., Ozier Y., Anki A., et al. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost.* 2009; 101(2): 394–401.
20. Davenport R., Manson J., De'Ath H., et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med.* 2011; 39(12): 2652–8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182281af5.
21. Olde Engberink R.H., Kuiper G.J., Wetzels R.J., et al. Rapid and correct prediction of thrombocytopenia and hypofibrinogenemia with rotational thromboelastometry in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28(2): 210–6. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.12.004.
22. Görlinger K., Dirkmann D., Solomon C., Hanke A.A. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: Reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth.* 2013; 110(2): 222–30. DOI: 10.1093/bja/aes374.
23. Dirkmann D., Görlinger K., Dusse F., et al. Early thromboelastometric variables reliably predict maximum clot firmness in patients undergoing cardiac surgery: A step towards earlier decision making. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57(5): 594–603. DOI: 10.1111/aas.12040.
24. Perez-Ferrer A., Vicente-Sanchez J., Carceles-Baron M.D., et al. Early thromboelastometry variables predict maximum clot firmness in children undergoing cardiac and non-cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015; 115(6): 896–902. DOI: 10.1093/bja/aev369.
25. Song J.G., Jeong S.M., Jun I.G., et al. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenemia in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2014; 112(2): 290–7. DOI: 10.1093/bja/aet325.
26. Toffaletti J.G., Buckner K.A. Use of earlier-reported rotational thromboelastometry parameters to evaluate clotting status, fibrinogen, and platelet activities in postpartum hemorrhage compared to surgery and intensive care patients. *Anesth Analg.* 2019; 128(3): 414–23. DOI: 10.1213/ANE.00000000000003499.
27. Schöchel H., Cotton B., Inaba K., et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care.* 2011; 15(6): R265. DOI: 10.1186/cc10539.
28. Hagemo J.S., Christiaans S.C., Stanworth S.J., et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: An international prospective validation study. *Crit Care.* 2015; 19(1): 97. DOI: 10.1186/s13054-015-0823-y.
29. Na H.S., Shin H.J., Do S.H. FIBTEM provides prediction of massive bleeding in total hip replacement arthroplasty. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016; 27(3): 340–6. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000428.
30. Collins P.W., Lilley G., Bruynseels D., et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: A prospective study. *Blood.* 2014; 124(11): 1727–36. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567891.
31. Dötsch T.M., Dirkmann D., Bezinover D., et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2017; 119(3): 402–10. DOI: 10.1093/bja/aex122.
32. Weber C.F., Görlinger K., Meininger D., et al. Point-of-care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology.* 2012; 117(3): 531–47. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318264c644.
33. Whiting P., Al M., Westwood M., et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015; 19(58): 1–228. DOI: 10.3310/hta19580.
34. Deppe A.C., Weber C., Zimmermann J., et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry based coagulation management in cardiac surgery: A meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res.* 2016; 203(2): 424–33. DOI: 10.1016/j.jss.2016.03.008.
35. Wikkelsø A., Wetterslev J., Møller A.M., Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(8): CD007871. DOI: 10.1002/14651858.CD007871.pub3.
36. Brohi K., Eaglestone S. Traumatic coagulopathy and massive transfusion: Improving outcomes and saving blood. *Programme Grants Appl Res.* 2017; 5: 1–73.
37. Lang T., Bauters A., Braun S.L., et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005; 16(4): 301–10. DOI: 10.1097/01.mbc.0000169225.31173.19.
38. Schenk B., Görlinger K., Tremel B., et al. A comparison of the new ROTEM® sigma with its predecessor, the ROTEM delta. *Anaesthesia.* 2019; 74(3): 348–56. DOI: 10.1111/anae.14542.
39. Oswald E., Stalzer B., Heitz E., et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: Age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth.* 2010; 105(6): 827–35. DOI: 10.1093/bja/aeq258.
40. Sokou R., Foudoulaki-Paparizos L., Lytras T., et al. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(10): 1592–7. DOI: 10.1515/cclm-2016-0931.
41. de Lange N.M., van Rheenen-Flach L.E., Lancé M.D., et al. Peri-partum reference ranges for ROTEM® thromboelastometry. *Br J Anaesth.* 2014; 112(5): 852–9. DOI: 10.1093/bja/aet480.
42. Oudghiri M., Keita H., Kouamou E., et al. Reference values for rotation thromboelastometry (ROTEM) parameters following non-haemorrhagic deliveries. Correlations with standard haemostasis parameters. *Thromb Haemost.* 2011; 106(1): 176–8. DOI: 10.1160/TH11-02-0058.
43. Blasi A., Beltran J., Pereira A., et al. An assessment of thromboelastometry to monitor blood coagulation and guide transfusion support in liver transplantation. *Transfusion.* 2012; 52(9): 1989–98. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03526.x.
44. Fayed N., Mourad W., Yassen K., Görlinger K. Preoperative thromboelastometry as a predictor of transfusion requirements during adult living donor liver transplantation. *Transfus Med Hemother.* 2015; 42(2): 99–108. DOI: 10.1159/000381733.
45. Nakayama Y., Nakajima Y., Tanaka K.A., et al. Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015; 114(1): 91–102. DOI: 10.1093/bja/aeu339.
46. Görlinger K., Dirkmann D., Hanke A.A., et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: A retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology.* 2011; 115(6): 1179–91. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823497dd.
47. Petricevic M., Konosic S., Biocina B., et al. Bleeding risk assessment in patients undergoing elective cardiac surgery using ROTEM® platelet and Multiplate® impedance aggregometry. *Anaesthesia.* 2016; 71(6): 636–47. doi: 10.1111/anae.13303.
48. Faraoni D., Emani S., Halpin E., et al. Relationship between transfusion of blood products and the incidence of thrombotic complications in neonates and infants undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(6): 1943–8. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.04.039.
49. Görlinger K., Iqbal J., Dirkmann D., Tanaka K.A. Whole blood assay: Thromboelastometry. In: Teruya J. (ed). *Management of bleeding patients.* Basel: Springer Nature Switzerland AG; 2016: 37–64. DOI: 10.1007/978-3-319-30726-8_5.

50. Gronchi F., Perret A., Ferrari E., et al. Validation of rotational thromboelastometry during cardiopulmonary bypass: A prospective, observational in-vivo study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31(2): 68–75. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328363171a.
51. Ortmann E., Rubino A., Altemimi B., et al. Validation of viscoelastic coagulation tests during cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(7): 1207–16. DOI: 10.1111/jth.12988.
52. Mace H., Lightfoot N., McCluskey S., et al. Validity of thromboelastometry for rapid assessment of fibrinogen levels in heparinized samples during cardiac surgery: A retrospective, single-center, observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30(1): 90–5. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.04.030.
53. Görlinger K., Shore-Lesserson L., Dirkmann D., et al. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27(Suppl 4): S20–34. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.05.014.
54. Karkouti K., McCluskey S.A., Callum J., et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: A retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology.* 2015; 122(3): 560–70. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000556.
55. Karkouti K., Callum J., Wijeyesundera D.N., et al. Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: A stepped-wedge clustered randomized controlled trial. *Circulation.* 2016; 134(16): 1152–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023956.
56. Ichikawa J., Kodaka M., Nishiyama K., et al. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28(4): 1003–7. DOI: 10.1053/j.jvca.2013.10.010.
57. Ni Ainle F., Preston R.J., Jenkins P.V., et al. Protamine sulfate down-regulates thrombin generation by inhibiting factor V activation. *Blood.* 2009; 114(8): 1658–65. DOI: 10.1182/blood-2009-05-222109.
58. Mittermayr M., Velik-Salchner C., Stalzer B., et al. Detection of protamine and heparin after termination of cardiopulmonary bypass by thromboelastometry (ROTEM): Results of a pilot study. *Anesth Analg.* 2009; 108(3): 743–50. DOI: 10.1213/ane.0b013e31818657a3.
59. Gertler R., Wiesner G., Tassani-Prell P., et al. Are the point-of-care diagnostics MULTIPLATE and ROTEM valid in the setting of high concentrations of heparin and its reversal with protamine? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011; 25(6): 981–6. DOI: 10.1053/j.jvca.2010.11.020.
60. Ortmann E., Klein A.A., Sharples L.D., et al. Point-of-care assessment of hypothermia and protamine-induced platelet dysfunction with multiple electrode aggregometry (Multiplate®) in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2013; 116(3): 533–40. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31827cee88.
61. Koster A., Börgermann J., Gummert J., et al. Protamine overdose and its impact on coagulation, bleeding, and transfusions after cardiopulmonary bypass: Results of a randomized double-blind controlled pilot study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20(3): 290–5. DOI: 10.1177/1076029613484085.
62. Meesters M.I., Veerhoek D., de Lange F., et al. Effect of high or low protamine dosing on postoperative bleeding following heparin anticoagulation in cardiac surgery. A randomised clinical trial. *Thromb Haemost.* 2016; 116(2): 251–61. DOI: 10.1160/TH16-02-0117.
63. Yamamoto T., Wolf H.G., Sinzobahamvya N., et al. Prolonged activated clotting time after protamine administration does not indicate residual heparinization after cardiopulmonary bypass in pediatric open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 63(5): 397–403. DOI: 10.1055/s-0035-1554998.
64. Karkouti K., Callum J., Crowther M.A., et al. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: An observational study. *Anesth Analg.* 2013; 117(1): 14–22. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318292efa4.
65. Reinhöfer M., Brauer M., Franke U., et al. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008; 19(3): 212–9. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282f3f9d4.
66. Ranucci M., Baryshnikova E., Crapelli G.B., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(6): e002066. DOI: 10.1161/JAHA.115.002066.
67. Ranucci M., Baryshnikova E. Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: Insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *Br J Anaesth.* 2016; 116(5): 618–23. DOI: 10.1093/bja/aev539.
68. Ranucci M., Pistuddi V., Baryshnikova E., et al. Fibrinogen levels after cardiac surgical procedures: Association with postoperative bleeding, trigger values, and target values. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102(1): 78–85. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.005.
69. Ranucci M., Baryshnikova E., Pistuddi V., et al. The effectiveness of 10 years of interventions to control postoperative bleeding in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017; 24(2): 196–202. DOI: 10.1093/icvts/ivw339.
70. Ranucci M., Baryshnikova E., Ranucci M., Silveti S. Fibrinogen levels compensation of thrombocytopenia-induced bleeding following cardiac surgery. *Int J Cardiol.* 2017; 249: 96–100. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.09.157.
71. Tanaka K.A., Bader S.O., Görlinger K. Novel approaches in management of perioperative coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; 27(1): 72–80. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000025.
72. Collins P.W., Solomon C., Sutor K., et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth.* 2014; 113(4): 585–95. DOI: 10.1093/bja/aeu086.
73. Flisberg P., Rundgren M., Engström M. The effects of platelet transfusions evaluated using rotational thromboelastometry. *Anesth Analg.* 2009; 108(5): 1430–2. DOI: 10.1213/ane.0b013e31819bccb7.
74. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., et al. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int.* 2013; 33(3): 362–7. DOI: 10.1111/liv.12038.
75. Kander T., Tanaka K.A., Norström E., et al. The effect and duration of prophylactic platelet transfusions before insertion of a central venous catheter in patients with bone marrow failure evaluated with point-of-care methods and flow cytometry. *Anesth Analg.* 2014; 119(4): 882–90. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000259.
76. Görlinger K., Jambor C., Hanke A.A., et al. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother.* 2007; 34(6): 396–411. DOI: 10.1159/000109642.
77. Karon B.S., Tolan N.V., Koch C.D., et al. Precision and reliability of 5 platelet function tests in healthy volunteers and donors on daily antiplatelet agent therapy. *Clin Chem.* 2014; 60(12): 1524–31. DOI: 10.1373/clinchem.2014.226332.
78. Scharf R.E. Drugs that affect platelet function. *Semin Thromb Hemost.* 2012; 38(8): 865–83. DOI: 10.1055/s-0032-1328881.
79. Ranucci M., Baryshnikova E., Soro G., et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(1): 123–9. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.09.022.
80. Ranucci M., Colella D., Baryshnikova E., Di Dedda U.; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Effect of preoperative P2Y12 and thrombin platelet receptor inhibition on bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2014; 113(6): 970–6. DOI: 10.1093/bja/aeu315.
81. Polzin A., Helten C., Dannenberg L., et al. Platelet reactivity in patients on aspirin and clopidogrel therapy measured by a new bedside whole-

- blood assay. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019; 73(7): 40–7. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000631.
82. Mahla E., Suarez T.A., Bliden K.P., et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: The timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5(2): 261–9. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967208.
83. Romlin B.S., Söderlund F., Wåhlander H., et al. Platelet count and function in paediatric cardiac surgery: A prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2014; 113(5): 847–54. DOI: 10.1093/bja/aev194.
84. Romlin B.S., Söderlund F., Wåhlander H., et al. Perioperative monitoring of platelet function in paediatric cardiac surgery by thromboelastometry, or platelet aggregometry? *Br J Anaesth.* 2016; 116(6): 822–8. DOI: 10.1093/bja/aew053.
85. Petricevic M., Milicic D., White A., et al. Development of a concept for a personalized approach in the perioperative antiplatelet therapy administration/discontinuation management based on multiple electrode aggregometry in patients undergoing coronary artery surgery. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 40(3): 383–91. DOI: 10.1007/s11239-015-1246-y.
86. Corredor C., Wasowicz M., Karkouti K., Sharma V. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2015; 70(6): 715–31. DOI: 10.1111/anae.13083.
87. Blasi A., Muñoz G., de Soto I., et al. Reliability of thromboelastometry for detecting the safe coagulation threshold in patients taking acenocoumarol after elective heart valve replacement. *Thromb Res.* 2015; 136(3): 669–72. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.07.003.
88. Schmidt D.E., Holmström M., Majeed A., et al. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls. *Thromb Res.* 2015; 135(5): 1007–11. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.02.022.
89. Dunham C.M., Rabel C., Hileman B.M., et al. TEG® and RapidTEG® are unreliable for detecting warfarin-coagulopathy: A prospective cohort study. *Thromb J.* 2014; 12(1): 4. DOI: 10.1186/1477-9560-12-4.
90. Hanke A.A., Joch C., Görlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): A pharmacovigilance study. *Br J Anaesth.* 2013; 110(5): 764–72. DOI: 10.1093/bja/aes501.
91. Grottko O., Levy J.H. Prothrombin complex concentrates in trauma and perioperative bleeding. *Anesthesiology.* 2015; 122(4): 923–31. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000608.
92. Görlinger K., Fries D., Dirkmann D., et al. Reduction of fresh frozen plasma requirements by perioperative point-of-care coagulation management with early calculated goal-directed therapy. *Transfus Med Hemother.* 2012; 39(2): 104–13. DOI: 10.1159/000337186.
93. Refaai M.A., Goldstein J.N., Lee M.L., et al. Increased risk of volume overload with plasma compared with four-factor prothrombin complex concentrate for urgent vitamin K antagonist reversal. *Transfusion.* 2015; 55(11): 2722–9. DOI: 10.1111/trf.13191.
94. Sarode R., Milling T.J. Jr., Refaai M.A., 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283.
95. Clifford L., Jia Q., Subramanian A., et al. Risk factors and clinical outcomes associated with perioperative transfusion-associated circulatory overload. *Anesthesiology.* 2017; 126(3): 409–18. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001506.
96. Ahn Y., Goerlinger K. Coagulopathy and hypercoagulability. In: Wiener-Kronish J.P., Bachi A., Chamin J.E., et al. (eds). *Critical Care Handbook of the General Massachusetts Hospital.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2016: 322–50.
97. Görlinger K., Sakai T., Dirkmann D., et al. Bleeding related to liver transplant. In: Teruya J. (ed). *Management of bleeding patients.* Basel: Springer Nature Switzerland AG; 2016: 263–80.
98. Smith N.K., Kim S., Hill B., et al. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) and transfusion-associated circulatory overload (TACO) in liver transplantation: A case report and focused review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 22(2): 180–90. DOI: 10.1177/1089253217736298.
99. Pandey C.K., Singh A., Kajal K., et al. Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: The predictive factors. *World J Gastrointest Surg.* 2015; 7(6): 86–93. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i6.86.
100. Wang J., Bao Y.X., Bai M., et al. Restrictive vs liberal transfusion for upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(40): 6919–27. DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6919.
101. Görlinger K. Coagulation management during liver transplantation. *Hämostasologie.* 2006; 26(3 Suppl 1): S64–76.
102. Poon K.S., Chen C.C., Thorat A., et al. Fibrinolysis after reperfusion of liver graft. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2015; 53(1): 41–3. DOI: 10.1016/j.aat.2014.12.001.
103. Shimauchi T., Yamaura K., Higashi M., et al. Fibrinolysis in living donor liver transplantation recipients evaluated using thromboelastometry: Impact on mortality. *Transplant Proc.* 2017; 49(9): 2117–21. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.09.025.
104. Schofield N., Sugavanam A., Thompson K., Mallett S.V. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl.* 2014; 20(5): 584–90. DOI: 10.1002/lt.23839.
105. Dirkmann D., Görlinger K., Peters J. Assessment of early thromboelastometric variables from extrinsically activated assays with and without aprotinin for rapid detection of fibrinolysis. *Anesth Analg.* 2014; 119(3): 533–42. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000333.
106. Kim E.H., Song S.H., Kim G.S., et al. Evaluation of “flat-line” thromboelastography after reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* 2015; 47(2): 457–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.11.032.
107. Abuelkasem E., Lu S., Tanaka K., et al. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2016; 116(4): 507–12. DOI: 10.1093/bja/aew023.
108. Katori N., Tanaka K.A., Szlam F., Levy J.H. The effects of platelet count on clot retraction and tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis on thrombelastography. *Anesth Analg.* 2005; 100(6): 1781–5. DOI: 10.1213/01.ANE.0000149902.73689.64.
109. Sabate A., Blasi A., Costa M., et al. Assessment of rotational thromboelastometry for the prediction of red blood cell requirements in orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 2018; 84(4): 447–54. DOI: 10.23736/S0375-9393.17.12023-7.
110. Caldwell S.H., Sanyal A.J. Coagulation disorders and bleeding in liver disease: Future directions. *Clin Liver Dis.* 2009; 13(1): 155–7. DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.011.
111. Bedreli S., Sowa J.P., Malek S., et al. Rotational thromboelastometry can detect factor XIII deficiency and bleeding diathesis in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2017; 37(4): 562–8. DOI: 10.1111/liv.13254.
112. Raspé C., Besch M., Charitos E.I., et al. Rotational thromboelastometry for assessing bleeding complications and factor XIII deficiency in cardiac sur-

- ger patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(9_suppl): 136S–44S. DOI: 10.1177/1076029618797472.
113. Fenger-Eriksen C., Moore G.W., Rangarajan S., et al. Fibrinogen estimates are influenced by methods of measurement and hemodilution with colloid plasma expanders. *Transfusion.* 2010; 50(12): 2571–6. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02752.x.
114. Noval-Padillo J.A., León-Justel A., Mellado-Mir as P., et al. Introduction of fibrinogen in the treatment of hemostatic disorders during orthotopic liver transplantation: Implications in the use of allogenic blood. *Transplant Proc.* 2010; 42(8): 2973–4. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.08.011.
115. Alamo J.M., León A., Mellado P., et al. Is “intra-operating room” thromboelastometry useful in liver transplantation? A case-control study in 303 patients. *Transplant Proc.* 2013; 45(10): 3637–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.11.008.
116. Kirchner C., Dirkmann D., Treckmann J.W., et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: A single-center experience. *Transfusion.* 2014; 54(10 Pt 2): 2760–8. DOI: 10.1111/trf.12707.
117. Leon-Justel A., Noval-Padillo J.A., Alvarez-Rios A.I., et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta.* 2015; 446: 277–83. DOI: 10.1016/j.cca.2015.04.022.
118. Zamper R.P., Amorim T.C., Queiroz V.N., et al. Association between viscoelastic tests-guided therapy with synthetic factor concentrates and allogenic blood transfusion in liver transplantation: A before-after study. *BMC Anesthesiol.* 2018; 18(1): 198. DOI: 10.1186/s12871-018-0664-8.
119. Sabate A., Gutierrez R., Beltran J., et al. Impact of preemptive fibrinogen concentrate on transfusion requirements in liver transplantation: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2016; 16(8): 2421–9. DOI: 10.1111/ajt.13752.
120. Fayed N.A., Abdallah A.R., Khalil M.K., Marwan I.K. Therapeutic rather than prophylactic platelet transfusion policy for severe thrombocytopenia during liver transplantation. *Platelets.* 2014; 25(8): 576–86. DOI: 10.3109/09537104.2013.849335.
121. Debernardi Venon W., Ponzo P., Sacco M., et al. Usefulness of thromboelastometry in predicting the risk of bleeding in cirrhotics who undergo invasive procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27(11): 1313–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000442.
122. Basili S., Raparelli V., Napoleone L., et al. Platelet count does not predict bleeding in cirrhotic patients: Results from the pro-liver study. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(3): 368–75. DOI: 10.1038/ajg.2017.457.
123. Pereboom I.T., de Boer M.T., Haagsma E.B., et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg.* 2009; 108(4): 1083–91. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181948a59.
124. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res.* 2009; 124(1): 132–6. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.11.008.
125. Mallett S.V., Sugavanam A., Krzanicki D.A., et al. Alterations in coagulation following major liver resection. *Anaesthesia.* 2016; 71(6): 657–68. DOI: 10.1111/anae.13459.
126. Saner F.H., Kirchner C. Monitoring and treatment of coagulation disorders in end-stage liver disease. *Visc Med.* 2016; 32(4): 241–8. DOI: 10.1159/000446304.
127. Tripodi A., Primignani M., Mannucci P.M., Caldwell S.H. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(2): 274–81. DOI: 10.1038/ajg.2016.498.
128. Abuelkasem E., Mazzeffi M.A., Lu S.Y., et al. Ex vivo evaluation of 4 different viscoelastic assays for detecting moderate to severe coagulopathy during liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016; 22(4): 468–75. DOI: 10.1002/lt.24379.
129. Bedreli S., Sowa J.P., Gerken G., et al. Management of acute-on-chronic liver failure: Rotational thromboelastometry may reduce substitution of coagulation factors in liver cirrhosis. *Gut.* 2016; 65(2): 357–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309922.
130. Abuelkasem E., Hasan S., Mazzeffi M.A., et al. Reduced requirement for prothrombin complex concentrate for the restoration of thrombin generation in plasma from liver transplant recipients. *Anesth Analg.* 2017; 125(2): 609–15. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002106.
131. Lodge J.P., Jonas S., Jones R.M., et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005; 11(8): 973–9. DOI: 10.1002/lt.20470.
132. Simpson E., Lin Y., Stanworth S., et al. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (3): CD005011. DOI: 10.1002/14651858.CD005011.pub4.
133. Kettner S.C., Gonano C., Seebach F., et al. Endogenous heparin-like substances significantly impair coagulation in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg.* 1998; 86(4): 691–5. DOI: 10.1097/00000539-199804000-00002.
134. Senzolo M., Agarwal S., Zappoli P., et al. Heparin-like effect contributes to the coagulopathy in patients with acute liver failure undergoing liver transplantation. *Liver Int.* 2009; 29(5): 754–9. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.01977.x.
135. Yassen K., Refaat E., Helal S., et al. Perioperative heparinase rotational thromboelastometry monitoring during and after adult living related liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol.* 2018; 35(e-Suppl 56): 286. URL: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Documents/ESA_Abstracts_2018.pdf.
136. Gouvêa G., Toledo R., Diaz R., et al. Protamine sulphate for treatment of severe post-reperfusion coagulopathy in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2009; 13(8): 1053–7. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01108.x.
137. Hincker A., Feit J., Sladen R.N., Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care.* 2014; 18(5): 549. DOI: 10.1186/s13054-014-0549-2.
138. Rossetto V., Spiezia L., Senzolo M., et al. Whole blood rotation thromboelastometry (ROTEM®) profiles in subjects with non-neoplastic portal vein thrombosis. *Thromb Res.* 2013; 132(2): e131–4. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.06.009.
139. Zanetto A., Senzolo M., Vitale A., et al. Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(4): 440–5. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.019.
140. Blasi A., Molina V., Sanchez-Cabús S., et al. Prediction of thromboembolic complications after liver resection for cholangiocarcinoma: Is there a place for thromboelastometry? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018; 29(1): 61–6. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000672.
141. Kamel Y., Hassanin A., Ahmed A.R., et al. Perioperative thromboelastometry for adult living donor liver transplant recipients with a tendency to hypercoagulability: A prospective observational cohort study. *Transfus Med Hemother.* 2018; 45(6): 404–12. DOI: 10.1159/000489605.
142. 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(9734): 23–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
143. CRASH-2 collaborators; Roberts I., Shakur H., 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60278-X.

144. 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 40 138 bleeding patients. *Lancet*. 2018; 391(10116): 125–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32455-8.
145. Görlinger K., Dirkmann D., Hanke A.A. Rotational thromboelastometry (ROTEM). In: Gonzalez E., Moore H.B., Moore E.E. (eds). *Trauma induced coagulopathy*. Basel: Springer Nature Switzerland AG; 2016: 267–98.
146. Chapman M.P., Moore E.E., Ramos C.R., et al. Fibrinolysis greater than 3 % is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013; 75(6): 961–7. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182aa9c9f.
147. Moore E.E., Moore H.B., Gonzalez E., et al. Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. *Transfusion*. 2016; 56(Suppl 2): S110–4. DOI: 10.1111/trf.13486.
148. Roberts I. Fibrinolytic shutdown: Fascinating theory but randomized controlled trial data are needed. *Transfusion*. 2016; 56(Suppl 2): S115–8. DOI: 10.1111/trf.13490.
149. Maegele M. Uncritical use of tranexamic acid in trauma patients: Do no further harm! *Unfallchirurg*. 2016; 119(11): 967–72. DOI: 10.1007/s00113-016-0236-7.
150. Valle E.J., Allen C.J., Van Haren R.M., et al. Do all trauma patients benefit from tranexamic acid? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76(6): 1373–8. DOI: 10.1097/TA.0000000000000242.
151. Harvin J.A., Peirce C.A., Mims M.M., et al. The impact of tranexamic acid on mortality in injured patients with hyperfibrinolysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 78(5): 905–9. DOI: 10.1097/TA.0000000000000612.
152. Meizoso J.P., Karcutskie C.A., Ray J.J., et al. Persistent fibrinolysis shutdown is associated with increased mortality in severely injured trauma patients. *J Am Coll Surg*. 2017; 224(4): 575–82. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.018.
153. Moore H.B., Moore E.E., Huebner B.R., et al. Tranexamic acid is associated with increased mortality in patients with physiological fibrinolysis. *J Surg Res*. 2017; 220: 438–43. DOI: 10.1016/j.jss.2017.04.028.
154. Meizoso J.P., Dudaryk R., Mulder M.B., et al. Increased risk of fibrinolysis shutdown among severely injured trauma patients receiving tranexamic acid. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018; 84(3): 426–32. DOI: 10.1097/TA.0000000000001792.
155. Johnston L.R., Rodriguez C.J., Elster E.A., Bradley M.J. Evaluation of military use of tranexamic acid and associated thromboembolic events. *JAMA Surg*. 2018; 153(2): 169–75. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.3821.
156. Stettler G.R., Moore E.E., Moore H.B., et al. Redefining postinjury fibrinolysis phenotypes using two viscoelastic assays. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019; 86(4): 679–85. DOI: 10.1097/TA.00000000000002165.
157. Harr J.N., Moore E.E., Chin T.L., et al. Viscoelastic hemostatic fibrinogen assays detect fibrinolysis early. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2015; 41(1): 49–56. DOI: 10.1007/s00068-014-0400-0.
158. Friith D., Davenport R., Brohi K. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012; 25(2): 229–34. DOI: 10.1097/ACO.0b013e318283509675.
159. Veig as P.V., Callum J., Rizoli S., et al. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016; 24(1): 114. DOI: 10.1186/s13049-016-0308-2.
160. Davenport R.A., Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29(2): 212–9. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000295.
161. Wanderer J.P., Nathan N. Massive transfusion protocols: When to turn on, and off, the fire hose. *Anesth Analg*. 2017; 125(6): 1827. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002617.
162. Foster J.C., Sappenfield J.W., Smith R.S., Kiley S.P. Initiation and termination of massive transfusion protocols: Current strategies and future prospects. *Anesth Analg*. 2017; 125(6): 2045–55. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002436.
163. Hagemo J.S., Stanworth S., Juffermans N.P., et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenemia in trauma: A multicentre observational study. *Crit Care*. 2014; 18(2): R52. DOI: 10.1186/cc13798.
164. Inaba K., Rizoli S., Veig as P.V., et al. 2014 Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation: Report of the panel. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015; 78(6): 1220–9. DOI: 10.1097/TA.0000000000000657.
165. Maegele M., Schöchl H., Menovsky T., et al. Coagulopathy and hemorrhagic progression in traumatic brain injury: Advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2017; 16(8): 630–47. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30197-7.
166. Bouillon B. S3-Leitlinie Polytrauma/Schwererletzten-Behandlung. AWMF Register-Nr. 012/019. Stand: 2016 July. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/187_Orthop%C3%A4die_und_Unfallchirurgie/012-019m_S3_Polytrauma_Schwererletzten-Behandlung_2016-09-abgelaufen.pdf.
167. Baksas-Aasen K., Van Dieren S., Balvers K., et al. Data-driven development of ROTEM and TEG algorithms for the management of trauma hemorrhage: A prospective observational multicenter study. *Ann Surg*. 2019; 270(6): 1178–85. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002825.
168. Solomon C., Traintinger S., Ziegler B., et al. Platelet function following trauma. A multiple electrode aggregometry study. *Thromb Haemost*. 2011; 106(2): 322–30. DOI: 10.1160/TH11-03-0175.
169. Chapman M.P., Moore E.E., Moore H.B., et al. Early TRAP pathway platelet inhibition predicts coagulopathic hemorrhage in trauma. *Shock*. 2015; 43(Suppl 1): 33.
170. Vulliamy P., Gillespie S., Gall L.S., et al. Platelet transfusions reduce fibrinolysis but do not restore platelet function during trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 83(3): 388–97. DOI: 10.1097/TA.0000000000001520.
171. Gonzalez E.A., Moore F.A., Holcomb J.B., et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma*. 2007; 62(1): 112–9. DOI: 10.1097/01.ta.00000250497.08101.8b.
172. Innerhofer P., Fries D., Mittermayr M., et al. Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): A single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2017; 4(6): e258–71. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30077-7.
173. Grottko O., Rossaint R. Coagulation factor concentrates and point-of-care coagulation monitoring: Both might be essential for optimal treatment of trauma-induced coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2017; 4(6): e246–7. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30065-0.
174. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fourth edition. *Crit Care*. 2016; 20: 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.
175. Ostrowski S.R., Johansson P.I. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73(1): 60–6. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825b5c10.
176. Holley A.D., Reade M.C. The ‘procoagulopathy’ of trauma: too much, too late? *Curr Opin Crit Care*. 2013; 19(6): 578–86. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000032.
177. Moore H.B., Moore E.E., Lir as I.N., et al. Targeting resuscitation to normalization of coagulating status: Hyper and hypocoagulability after severe injury are both associated with increased mortality. *Am J Surg*. 2017; 214(6): 1041–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.08.036.

178. Dhillon N.K., Smith E.J., Ko A., et al. The risk factors of venous thromboembolism in massively transfused patients. *J Surg Res.* 2018; 222: 115–21. DOI: 10.1016/j.jss.2017.09.038.
179. Solomon C., Collis R.E., Collins P.W. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth.* 2012; 109(6): 851–63. DOI: 10.1093/bja/aes361.
180. Collins P., Abdul-Kadir R., Thachil J. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(1): 205–10. DOI: 10.1111/jth.13174.
181. McNamara H., Mallaiah S., Barclay P., et al. Coagulopathy and placental abruption: Changing management with ROTEM-guided fibrinogen concentrate therapy. *Int J Obstet Anesth.* 2015; 24(2): 174–9. DOI: 10.1016/j.ijoa.2014.12.005.
182. James A.H., McIntock C., Lockhart E. Postpartum hemorrhage: When uterotonics and sutures fail. *Am J Hematol.* 2012; 87(Suppl 1): S16–22. DOI: 10.1002/ajh.23156.
183. Lockhart E. Postpartum hemorrhage: A continuing challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015: 132–7. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.132.
184. Kaufner L., Henkelmann A., von Heymann C., et al. Can prepartum thromboelastometry-derived parameters and fibrinogen levels really predict postpartum hemorrhage? *J Perinat Med.* 2017; 45(4): 427–35. DOI: 10.1515/jpm-2016-0009.
185. Mallaiah S., Barclay P., Harrod I., et al. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2015; 70(2): 166–75. DOI: 10.1111/anae.12859.
186. Snegovskikh D., Souza D., Walton Z., et al. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage. *J Clin Anesth.* 2018; 44: 50–6. DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.10.003.
187. Girard T., Mörtl M., Schlembach D. New approaches to obstetric hemorrhage: The postpartum hemorrhage consensus algorithm. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014; 27(3): 267–74. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000081.
188. Butwick A.J., Goodnough L.T. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015; 28(3): 275–84. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000180.
189. Collins P.W., Bell S.F., de Lloyd L., Collis R.E. Management of postpartum haemorrhage: From research into practice, a narrative review of the literature and the Cardiff experience. *Int J Obstet Anesth.* 2019; 37: 106–17. DOI: 10.1016/j.ijoa.2018.08.008.
190. Hanke A.A., Elsner O., Görlinger K. Spinal anaesthesia and caesarean section in a patient with hypofibrinogenemia and factor XIII deficiency. *Anaesthesia.* 2010; 65(6): 641–5. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06324.x.
191. Truong H.T., Browning R.M. Anaphylaxis-induced hyperfibrinolysis in pregnancy. *Int J Obstet Anesth.* 2015; 24(2): 180–4. DOI: 10.1016/j.ijoa.2014.12.009.
192. Annecke T., Geisenberger T., Kürzl R., et al. Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010; 21(1): 95–100. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328332cfe2.
193. Collins N.F., Bloor M., McDonnell N.J. Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry in a case of suspected amniotic fluid embolism. *Int J Obstet Anesth.* 2013; 22(1): 71–6. DOI: 10.1016/j.ijoa.2012.09.008.
194. Chen CH, Lee KC, Hsieh YJ. Amniotic fluid embolism complicated with pulmonary embolism during cesarean section: Management with TEE and ROTEM®. *Asian J Anesthesiol.* 2017; 55(4): 93–4. DOI: 10.1016/j.aja.2017.12.002.
195. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): An international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 389(10084): 2105–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
196. Roberts I., Shakur H., Fawole B., et al. Haematological and fibrinolytic status of Nigerian women with postpartum haemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1): 143. DOI: 10.1186/s12884-018-1794-1.
197. Dallaku K., Shakur H., Edwards P., et al. Statistical analysis plan for the WOMAN-ETAPlaT study: Effect of tranexamic acid on platelet function and thrombin generation. *Wellcome Open Res.* 2016; 1: 30. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.10105.2.
198. Charbit B., Mandelbrot L., Samain E., et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(2): 266–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.
199. Mallaiah S., Chevannes C., McNamara H., Barclay P. A reply. *Anaesthesia.* 2015; 70(6): 760–1. DOI: 10.1111/anae.13128.
200. Smith R.A., Mallaiah S., Chevannes C., McNamara H. Lessons from four years' experience in the use of ROTEM-guided fibrinogen concentrate in major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2017; 31(Suppl 1): S7.
201. Smith R.A., Mallaiah S., Barclay P., et al. Improved outcomes with ROTEM-guided fibrinogen concentrate in major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth.* 2017; 31(Suppl 1): S14.
202. Wikkelsø A.J., Edwards H.M., Afshari A., et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: Randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2015; 114(4): 623–33. DOI: 10.1093/bja/aeu444.
203. Collins P.W., Cannings-John R., Bruynseels D., et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2017; 119(3): 411–21. DOI: 10.1093/bja/aex181.
204. Collins P.W., Cannings-John R., Bruynseels D., et al. Viscoelastometry guided fresh frozen plasma infusion for postpartum haemorrhage: OBS2, an observational study. *Br J Anaesth.* 2017; 119(3): 422–34. DOI: 10.1093/bja/aex245.
205. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology.* 2015; 122(2): 241–75. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000463.
206. Klein A.A., Arnold P., Bingham R.M., et al. AAGBI guidelines: The use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia.* 2016; 71(7): 829–42. DOI: 10.1111/anae.13489.
207. Kozek-Langenecker S.A., Ahmed A.B., Afshari A., et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(6): 332–95. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.
208. Curry N.S., Davenport R., Pavord S., et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2018; 182(6): 789–806. DOI: 10.1111/bjh.15524.
209. Schlembach D., Helmer H., Henrich W., et al. Peripartum haemorrhage, diagnosis and therapy. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry No. 015/063, March 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018; 78(4): 382–99. DOI: 10.1055/a-0582-0122.
210. Rouillet S., de Maistre E., Ickx B., et al. Position of the French working group on perioperative haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations? *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019; 38(5): 539–48. DOI: 10.1016/j.accpm.2017.12.014.
211. Collis R. Coagulation point-of-care testing on the labour ward should be mandatory. *Int J Obstet Anesth.* 2016; 27: 66–9. DOI: 10.1016/j.ijoa.2016.06.006.

212. Abir G., Mhyre J. Maternal mortality and the role of the obstetric anesthesiologist. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017; 31(1): 91–105. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.01.005.
213. McDonnell N.J., Browning R. How to replace fibrinogen in postpartum haemorrhage situations? (Hint: Don't use FFP!). *Int J Obstet Anesth.* 2018; 33: 4–7. DOI: 10.1016/j.ijoa.2017.08.008.
214. Pearse B.L., Smith I., Faulke D., et al. Protocol guided bleeding management improves cardiac surgery patient outcomes. *Vox Sang.* 2015; 109(3): 267–79. DOI: 10.1111/vox.12279.
215. Trevisan D., Zavatti L., Gabbieri D., et al. Point-of-care-based protocol with first-line therapy with coagulation factor concentrates is associated with decrease allogenic blood transfusion and costs in cardiovascular surgery: An Italian single-center experience. *Minerva Anesthesiol.* 2016; 82(10): 1077–88.
216. Vasques F., Spiezia L., Manfrini A., et al. Thromboelastometry guided fibrinogen replacement therapy in cardiac surgery: A retrospective observational study. *J Anesth.* 2017; 31(2): 286–90. DOI: 10.1007/s00540-016-2271-5.
217. Mehaffey J.H., Schubert S.A., Gelvin M.G., et al. A new intraoperative protocol for reducing perioperative transfusions in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017; 104(1): 176–81. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.032.
218. Smith I., Pearse B.L., Faulke D.J., et al. Targeted bleeding management reduces the requirements for blood component therapy in lung transplant recipients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(2): 426–33. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.06.027.
219. Buscher H., Zhang D., Nair P. A pilot, randomised controlled trial of a rotational thromboelastometry-based algorithm to treat bleeding episodes in extracorporeal life support: The TEM Protocol in ECLS Study (TEMPEST). *Crit Care Resusc.* 2017; 19(Suppl 1): 29–36.
220. Smart L., Mumtaz K., Scharpf D., et al. Rotational thromboelastometry or conventional coagulation tests in liver transplantation: Comparing blood loss, transfusions, and cost. *Ann Hepatol.* 2017; 16(6): 916–23. DOI: 10.5604/01.3001.0010.5283.
221. Schaden E., Kimberger O., Kraincuk P., et al. Perioperative treatment algorithm for bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements. *Br J Anaesth.* 2012; 109(3): 376–81. DOI: 10.1093/bja/aes186.
222. 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. DOI: 10.1186/s13054-015-0817-9.
223. Haas T., Spielmann N., Restin T., et al. Higher fibrinogen concentrations for reduction of transfusion requirements during major paediatric surgery: A prospective randomised controlled trial. *Br J Anaesth.* 2015; 115(2): 234–43. DOI: 10.1093/bja/aev136.
224. Guan J., Cole C.D., Schmidt M.H., Dailey A.T. Utility of intraoperative rotational thromboelastometry in thoracolumbar deformity surgery. *J Neurosurg Spine.* 2017; 27(5): 528–33. DOI: 10.3171/2017.5.SPINE1788.
225. Naik B.I., Pajewski T.N., Bogdonoff D.I., et al. Rotational thromboelastometry-guided blood product management in major spine surgery. *J Neurosurg Spine.* 2015; 23(2): 239–49. DOI: 10.3171/2014.12.SPINE14620.
226. Prat N.J., Meyer A.D., Ingalls N.K., et al. Rotational thromboelastometry significantly optimizes transfusion practices for damage control resuscitation in combat casualties. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83(3): 373–80. DOI: 10.1097/TA.0000000000001568.
227. Fries D., Innerhofer P., Spahn D.R. Transfusion approaches and mortality in trauma patients: A narrative review. *Semin Thromb Hemost.* 2017; 43(7): 759–71. DOI: 10.1055/s-0037-1605570.
228. Stein P., Kaserer A., Sprengel K., et al. Change of transfusion and treatment paradigm in major trauma patients. *Anaesthesia.* 2017; 72(11): 1317–26. DOI: 10.1111/anae.13920.
229. Meybohm P., Herrmann E., Steinbicker A.U., et al. Patient blood management is associated with a substantial reduction of red blood cell utilization and safe for patient's outcome: A prospective, multicenter cohort study with a noninferiority design. *Ann Surg.* 2016; 264(2): 203–11. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001747.
230. Leahy M.F., Hofmann A., Towler S., et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: A retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion.* 2017; 57(6): 1347–58. DOI: 10.1111/trf.14006.
231. Leahy M.F., Roberts H., Mukhtar S.A., et al. A pragmatic approach to embedding patient blood management in a tertiary hospital. *Transfusion.* 2014; 54(4): 1133–45. DOI: 10.1111/trf.12362.
232. Althoff F.C., Neb H., Herrmann E., et al. Multimodal patient blood management program based on a three-pillar strategy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 269(5): 794–804. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003095.
233. Pagano D., Milojevic M., Meesters M.I., et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53(1): 79–111. DOI: 10.1093/ejcts/ezx325.
234. National Blood Authority Australia. Patient blood management guidelines: Module 1-6. 2011–2018. URL: <https://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>.
235. National Blood Authority Australia. National blood management implementation strategy 2017–2021. 2017. URL: <https://www.blood.gov.au/system/files/National-Patient-Blood-Management-Strategy-2017-2021-Final.pdf>.
236. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. Building national programmes of patient blood management (PBM). A guide for health authorities. Publications office of the European Union, Luxembourg, March 2017. URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/2017_eupbm_authorities_en_0.pdf.
237. European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. Supporting patient blood management (PBM) in the EU. A practical implementation guide for hospitals. Publications office of the European Union, Luxembourg, March 2017. URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/2017_eupbm_hospitals_en_0.pdf.
238. Görlinger K., Kozek-Langenecker S.A. Economic aspects and organization. In: Marcucci C.E., Schoettker P. (eds). *Perioperative hemostasis. Coagulation for Anesthesiologists.* Basel: Springer Publishing; 2015: 421–45.
239. Fuller R.L., McCullough E.C., Bao M.Z., Averill R.F. Estimating the costs of potentially preventable hospital acquired complications. *Health Care Financ Rev.* 2009; 30(4): 17–32.
240. Görlinger K., Dirkmann D., Tanaka A.K., et al. Implementation of thromboelastometry-guided patient blood management results in cost-savings for blood product acquisition and potentially preventable hospital acquired complications. 10th Annual Meeting of the German Society of Health Economics (DGGÖ). 2018: 228–9.

Информация об авторах

Клаус Герлингер*, доктор медицины, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, Университетский госпиталь в Эссене, Университет Дуйсбург-Эссен; TEM Innovations,
e-mail: kgoerlinger@ilww.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7315-9528>

Антонио Перес-Феррер, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0913-4446>

Даниэль Диркманн, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0118-1889>

Фуат Санер, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9157-4573>

Марк Маегеле, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0634-4723>

Анхель Аугусто Перес Калатаюд, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1691-0730>

Тхэ Йоп Ким, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0806-8969>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 21.02.2023

Принята в печать: 20.03.2023

Information about the authors

Klaus Görlinger*, MD, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen; TEM Innovations,
e-mail: kgoerlinger@ilww.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7315-9528>

Antonio Pérez-Ferrer, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0913-4446>

Daniel Dirkmann, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0118-1889>

Fuat Saner, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9157-4573>

Marc Maegele, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0634-4723>

Angelo Augusto Pérez Calatayud, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1691-0730>

Tae-Yop Kim, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0806-8969>

* Corresponding author

Received 21.02.2023

Accepted 20.03.2023