



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Протокол реанимации и интенсивной терапии при острой массивной кровопотере

МКБ 10: R 58, T 81.0, T 79.2, O 46.9, E 87.4, E 46, E 87.7, E 87.8, T 82.5,
X 59, E 86, T 79.4, T 81.1

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

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Утверждены

Федерацией анестезиологов-реаниматологов
Российской Федерации

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

«__» _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация

1.1. Введение

1.2. Этиология, эпидемиология и патофизиология острой кровопотери

1.3. Кодирование по МКБ 10

1.4. Классификация

2. Диагностика и лечение острой массивной кровопотери

2.1. Первичное восстановление, диагностика и мониторинг кровотечения

2.2. Интенсивная терапия и хирургические вмешательства

2.3. Коррекция коагулопатии

3. Реабилитация

4. Критерии оценки качества медицинской помощи

5. Список литературы

Приложение А1. Состав Рабочей группы

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б1. Алгоритмы ведения пациента №1

Приложение Б2. Алгоритмы ведения пациента №2

Приложение Б3. Алгоритмы ведения пациента №3

Ключевые слова

Ацидоз, водно-электролитный баланс, волемический статус, гемодинамика, гидратация, гипсволемиа, гиповолемиа, доставка кислорода, изотонический раствор, инотропная поддержка, инфузионная нагрузка, инфузионная терапия, инфузионный раствор, инфузия, кислотно-основное состояние, коллоидные растворы, кристаллоидные растворы, кровопотеря, лактат, микроциркуляция, нормоволемиа (изоволемиа), нормогидратация, периоперационный мониторинг, острая массивная кровопотеря, шок.

Список сокращений

АД – артериальное давление;
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;
ВЕ – показатель дефицита буферных оснований;
ВЭБ – водно-электролитный баланс;
ГЭК – гидроксиптикрахмалы;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
КПК – концентрат протромбинового комплекса;
КОС – кислотно-основное состояние;
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение;
МНО – международное нормализованное отношение;
НМГ – низкомолекулярные гепарины;
НПВ – нижняя полая вена;
НФГ – нефракционированные гепарины;
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;
ОМК – острая массивная кровопотеря;
ОНГ – острая нормоволемическая гемодилюция;
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;
ОПН – острая почечная недостаточность;
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром;
ОЦК – объем циркулирующей крови;
ПДКВ – положительное давление в конце выдоха;
ПОН – полиорганная недостаточность;
ПТВ – протромбиновое время;
РаО₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови;
РДСВ – респираторный дистресс-синдром взрослых;
РКИ – рандомизированное клиническое исследование;
СаО₂ – содержание кислорода в артериальной крови;
СЗП – свежезамороженная плазма;
СИ – сердечный индекс;
СvО₂ – содержание кислорода в венозной крови;
ТЭГ – тромбоэластография;
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ЦВД – центральное венозное давление;
ЦНС – центральная нервная система;
ЧМТ – черепно-мозговая травма;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЭКГ – электрокардиограмма;
DO₂ – доставка кислорода;
SaO₂ – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови;
TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) – острое повреждение легких, связанное с трансфузионной терапией.

Термины и определения

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

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

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

1.1. Введение

Массивная кровопотеря продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем для всей сферы медицины критических состояний: для работы бригад скорой медицинской помощи, для врачей urgentной хирургии различного профиля, для специалистов службы крови и для врачей отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии [7-9]. Данная когорта пациентов представляет сложность в отношении риска развития коагулопатии на фоне продолжающегося кровотечения, что в конечном итоге приводит на фоне лечения к формированию синдрома массивных трансфузий и независимому от других факторов риску полиорганной недостаточности [10, 11]. Причины острой массивной кровопотери, приводящей к шоку, широко варьируют: акушерско-гинекологической патологии, кровотечений из желудочно-кишечного тракта, периоперационных кровотечений, разрывов аневризмы, эрозивных кровотечений сосудистой патологии и т.д. [11, 12].

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

Во многих современных зарубежных рекомендациях по проблеме массивной кровопотери обращается принципиальное внимание на то, что данная проблема является мультидисциплинарной. Для высокопрофессиональной работы по оказанию помощи пациентам с ОМК необходимо тесное сотрудничество анестезиолого-реанимационной команды со специалистами хирургического профиля, трансфузиологами, гемостазиологами и гематологами. В каждом лечебном учреждении, в котором оказывается медицинская помощь пациентам с ОМК, должны быть разработаны и внедрены в клиническую практику протоколы ОМК на основе стандартов с доказательной базой и с обязательным внедрением контроля качества выполнения данных протоколов. Своевременный начатый адекватный комплекс противошоковых мероприятий при ОМК имеет огромное влияние на выживаемость пациентов. Поэтому протокол ОМК своевременного и адекватного мультидисциплинарного подхода является ключом к улучшению результатов лечения пациентов с ОМК. В ряде крупных зарубежных исследований и рекомендациях по ведению пациентов с кровопотерей отмечается, что несоблюдение данного протокола приводит к снижению выживаемости таких пациентов [12-14].

1.2. Этиология, эпидемиология и патофизиология острой кровопотери

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

Ведущими следствиями острой кровопотери является нарушение периферической перфузии, критическое снижение системной доставки кислорода, снижение доставки нутриентов и, как результат, формирование шока. Доставка кислорода (DO_2 , $\text{млO}_2/\text{мин}/\text{м}^2$) является произведением сердечного индекса (СИ , $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$) и содержания кислорода в артериальной крови (CaO_2 , $\text{млO}_2/\text{л}$ крови, показатель рассчитывается как $1.34 \times \text{концентрация гемоглобина, г/л} \times \text{SaO}_2 + 0.03 \times \text{PaO}_2$, в котором SaO_2 – насыщение гемоглобина кислородом, выраженное в долях единицы, PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови). В условиях нормального анаэробного обмена

потребление кислорода (VO_2) будет меняться в соответствии с метаболическими потребностями. Показатель потребления кислорода рассчитывается как $SI \times (CaO_2 - CvO_2)$, в котором CaO_2 и CvO_2 – содержание кислорода в артериальной крови и смешанной венозной крови соответственно.

Производным из данных уравнений показателем, который показывает фракцию кислорода, доставленную к тканям, является коэффициент экстракции кислорода, определяемый как $EtO_2 = (CaO_2 - CvO_2)/CaO_2$.

В условиях кровопотери и геморрагического шока быстрое снижение ОЦК ведет к уменьшению сердечного выброса и пропорциональному снижению DO_2 с сохранением практически нормальных показателей потребления кислорода из-за перераспределения крови в область с повышенной потребностью в кислороде. В условиях кровопотери наблюдается увеличение экстракции кислорода из крови в периферических тканях, что усиливает эффективность утилизации кислорода при наличии начинающейся циркуляторной и гемической гипоксии. Наблюдается гипоксическое перераспределение крови, вследствие специфической для отдельных органов реакции микроциркуляции в «периферических» органах (за исключением сердца, головного мозга и надпочечников) органный кровоток снижается [11, 15].

Одновременно с этим отмечается увеличение числа «эффективных капилляров». Возобновление кровотока через подобные капилляры усиливает возможность микроциркуляторного кровотока в «шоковых» органах. Интенсивность данного процесса пропорциональна уровню гипоксии [16].

Подобный процесс называется «рекрутирование капилляров». Основными физиологическими средствами являются укорочение дистанции для движения кислорода в области цилиндра Крога между эритроцитами и клетками и увеличение поверхности капилляра для газообмена. Дальнейшее снижение DO_2 не может быть компенсировано модификацией микроциркуляции, что приводит к нарушению функции митохондрий и переходу к анаэробному балансу, что сопровождается снижением VO_2 и появлением линейной зависимости между DO_2 и VO_2 [11, 17, 18]. Критическим показателем DO_2 для развития шока является 330-350 мл/мин/м² (Рябов Г.А., 1988, Shoemaker WC et al, 1988).

При острой кровопотере наблюдается как вследствие абсолютного снижения ОЦК (при сохранении соотношения жидкой части крови и форменных элементов и практически нормальными показателями концентрации гемоглобина), так и вследствие аутогемодилюции и агрессивной инфузионно-трансфузионной терапии, что сопровождается снижением концентрации гемоглобина и снижением гематокритного числа [11, 19].

В условиях декомпенсации острой кровопотери и снижения уровня DO_2 ниже критического наблюдается переклочение метаболизма клеток и тканей на анаэробный тип. Функционирование клеток зависит от того, насколько аэробный и анаэробный тип метаболизма смогут поддерживать достаточный уровень АТФ для мембранного потенциала и синтеза белков. Считается, что некоторые ткани более резистентны к гипоксии (например, клетки скелетной и гладкой мускулатуры, гепатоциты, способные без значительного повреждения пережить 2,5 часовую гипоксию), в отличие от клеток головного мозга, фатальные расстройства в которых наблюдаются спустя несколько минут аноксии. Гипоксия приводит к нарушению функционирования мембранных ионных насосов, что в дальнейшем вызывает нарушение целостности мембраны и разрыв клетки. Следствием гипоксии является отсутствие энергии, внутриклеточный ацидоз, высвобождение свободных радикалов кислорода и потеря адениновых нуклеотидов из клетки [20, 21].

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

Острая коагулопатия. Имеются сведения, что кровопотеря и особенно кровопотеря при тяжелой травме обладает время-зависимым влиянием на тяжесть нарушения свертывания крови [11, 22-25].

Первично комбинация травматического повреждения и нарушения перфузии тканей вызывает коагулопатию, связанную со снижением уровня протенина С. Активированный протенин С реализует свой антикоагулянтный эффект за счет необратимой инактивации факторов Va и VIIIa [26].

Дальнейшая антикоагуляционная активность реализуется за счет деактивации ингибитора активатора плазминогена, что приводит к усилению фибринолиза [27].

В дополнение протенин С активирует рецептор клеточной поверхности, активируемый протениназами – 1 (PAR-1), тем самым реализуя ряд защитных клеточных эффектов за счет усиления противовоспалительной активности, антиапоптотической активности, защитной функции в отношении эндотелия, что повышает вероятность выживания организма при шоке [28].

Суммарно коагулопатия характеризуется системной коагулопатией/гипокоагуляцией в сочетании с гиперфибринолизом.

Повреждение гликокаликса. Эндотелий играет ключевую роль в патофизиологии острой массивной кровопотери, шока и коагулопатии [11, 23, 29]. Повышенная сосудистая проницаемость при шоке характеризуется деградацией апикального слоя гликокаликса эндотелиоцитов, включая синдекан-1, который может быть использован как один из маркеров данного процесса деградации [30-32]. Симпатoadренальная активация в ходе шока является одним из факторов, вызывающих патологию эндотелия и деградацию гликокаликса. Травма-индуцированная коагулопатия при острой массивной кровопотере ассоциируется с разрушением гликокаликса, что подтверждается корреляцией маркеров эндотелиопатии; по данным вязкоэластических методов отмечаются характерные расстройства [11, 23, 33, 34].

Ацидоз. Анаэробный метаболизм в условиях шока и избыточное вынужденное переливание больших объемов несбалансированных кристаллоидных растворов ведет к метаболическому ацидозу [11, 35]. Причины нарушений свертывания на фоне острых расстройств pH обусловлены угнетением ферментной активности на фоне снижения pH ниже физиологических величин, угнетением функции тромбоцитов с формированием их сферической конфигурации без внешних псевдоподий, ингибирование генерации тромбина, усилению деградации фибриногена [11, 36, 37]. Вероятным вариантом стратегии инфузионной терапии с позиции измененного pH при шоке и кровопотере является прежде всего предпочтение компонентам крови, отказ от несбалансированных кристаллоидов или резкое ограничение их введения и/или переход к сбалансированным инфузионным кристаллоидным средам. Гипокальциемия является фактором, усугубляющим формирование коагулопатии на фоне метаболического ацидоза. Содержание свободного ионизированного кальция, необходимого для сборки факторов свертывания на поверхности тромбоцитов и эндотелия, коррелирует с уровнем pH [38]. Кальций необходим не только для полимеризации фибрина и функции тромбоцитов, но и для фибринолиза и активации системы протенина С [39]. Цитрат-содержащие компоненты в донорской крови и коллоидные растворы усугубляют дефицит кальция в крови, равно как и накапливающийся при шоке лактат [11, 40].

Гипотермия – еще один важный фактор формирования коагулопатии. Снижение температуры ведет к нарушению функции ферментов, в том числе ферментов свертывания [7, 11, 13, 39]. Нарушается клеточный компонент гемостаза из-за снижения интенсивности агрегации и адгезии. Важно отметить и тот факт, что *in vivo* измерения гемостазиологических тестов могут отличаться от реальных условий организма, когда при ОМК свертывание происходит в условиях гипотермии [40]. Известно, что морфология тромбоцитов нарушается в условиях гипотермии, на каждый 1°C гипотермии функция свертывания снижается на 10% от нормального потенциала [11].

1.3. Кодирование по МКБ 10

- R 58 – кровотечение;
- T 81.0 – кровотечение, осложняющее хирургическую процедуру;
- T 79.2 – кровотечение травматическое;
- O 46.9 – кровотечение беременной (дородовое);
- E 87.4 – нарушения КЩС (смешанные);
- E 46 – нарушения ВЭБ;
- E 87 – другие нарушения водно-солевого или кислотно-щелочного равновесия;
- E 87.8 – нарушения электролитного баланса;
- T 82 – осложнения, связанные с сердечными и сосудистыми устройствами, имплантатами и трансплантатами;
- X 59 – травма;
- E 86 – гиповолемия;
- T 79.4 – гиповолемия при травматическом шоке;
- T 81.1 – гиповолемия при хирургическом шоке.

1.4 Классификация острой кровопотери

Существует клиническая классификация острой кровопотери (табл. 1), I класс является «донорской» кровопотерей и не требует, как правило, специального вмешательства для коррекции такой кровопотери, тогда как класс IV относится к категории массивной, при которой невозможно обойтись без инфузионно-трансфузионной терапии [11, 13]. Разумеется, данная классификация имеет ограничения, так как не учитывает характер компенсации и физиологических реакций организма, однако является удобным инструментом первичной стратификации тяжести состояния пациента.

Таблица 1. Классификация острой кровопотери.

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

2. Диагностика и лечение острой массивной кровопотери

2.1 Первичное восстановление, диагностика и мониторинг кровотечения

Рекомендация 1.

Необходима минимизация времени между травмой и операцией по остановке кровотечения у пациентов, нуждающихся в срочной хирургической остановке кровотечения (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательства – A).

Рекомендация 2.

Пациентов с тяжелой травмой необходимо транспортировать в учреждение, «подходящее» для лечения политравмы (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – В).

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

Несмотря на отсутствие РКИ, хорошо организованные ретроспективные исследования приводят доказательства необходимости раннего хирургического вмешательства у пациентов с травматическим или геморрагическим шоком [41, 42].

Рекомендация 3.

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

Комментарии. Кровоостанавливающие жгуты должны оставаться наложенными до выполнения хирургической остановки кровотечения, однако этот отрезок времени должен быть как можно короче. Неправильное или длительное наложение кровоостанавливающего жгута может привести к таким осложнениям, как паралич нерва и ишемия конечности, однако подобные осложнения возникают редко. В большинстве публикаций два часа – максимальное безопасное время наложения жгута. В военно-полевых условиях описаны случаи, в которых кровоостанавливающий жгут оставался наложенным в течение шести часов с последующим полноценным восстановлением конечности.

Рекомендация 4.

Рекомендуется избегать гипоксемии (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – А).

Рекомендация 5.

Рекомендуется нормовентиляция у пациентов с травмой и ОМК (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – В).

Рекомендация 6.

Предлагается гипервентиляция в присутствии признаков нарастающей церебральной грыжи (смещение структур головного мозга) (уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств – С).

Комментарии. Основными целями интубации трахеи и перевода пациента на ИВЛ являются обеспечение адекватной вентиляции и оксигенации, а также проходимость дыхательных путей. Ситуации, при которых интубация является обязательной: обструкция дыхательных путей, измененное сознание (оценка по шкале ком Глазго ≤ 8 баллов), геморрагический шок, гиповентиляция или гипоксия [43]. Следует рассмотреть возможность использования анестезии с быстрой последовательной индукцией [44].

Отрицательные эффекты гипоксии хорошо известны, особенно у пациентов с травматическим повреждением головного мозга [45, 46]. Некоторые исследования, однако, предположили, что достижение существенной гипероксии (PaO_2 выше 200–300 мм рт.ст.) связано с повышенной смертностью [47].

Адекватная вентиляция может повлиять на исход пациентов с тяжелой травмой. Существует тенденция к применению гипервентиляции у пациентов во время начальной помощи [48, 49], но у пациентов с травмой, особенно при наличии ЧМТ, гипервентиляция, по-видимому, повышает риск смерти по сравнению с пациентами,

которые не подвергаются гипервентиляции [47]. Вазоконстрикция с уменьшением мозгового кровотока и нарушением перфузии тканей – потенциальный механизм отрицательного эффекта гипервентиляции и гипоксии. Рекомендуемый показатель артериального PaCO_2 должен составлять 35–40 мм рт.ст.

Рекомендуют раннее применение малого объема вдоха (6–7 мл / кг м тела) и умеренным ПДКВ (до 5 мбар), особенно у пациентов с травматическим кровотечением, из-за опасности развития ОРДС.

Единственная ситуация, в которой индуцированная гипервентиляцией гипоксия может играть положительную роль – это нарастание церебральной грыжи. Снижение мозгового кровотока острой гипоксией во время гипервентиляции вызывает снижение внутричерепного давления, которое может быть использовано в течение короткого периода времени до тех пор, пока другие терапевтические меры не станут эффективными [50, 51]. На практике подобное состояние сложно определить (вероятно – нарастание брадикардии при отсутствии иных причин) и сложно контролировать (вероятно – использование катнографического мониторинга).

Рекомендация 7.

Врач должен оценить степень кровопотери, учитывая физиологию пациента, анатомическую структуру повреждения, механизм травмы и ответ на начальную терапию (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C).

Комментарии. При принятии решения о начале немедленного хирургического гемостаза, согласно протоколу ATLS, следует учитывать механизм травмы в сочетании с тяжестью травмы.

Индекс Альговера (отношение значения пульса к значению систолического АД) малоинформативен для исключения массивной кровопотери при тяжелой травме.

В базальной шкале TASH (Trauma Associated Severe Hemorrhage) для оценки массивного кровотечения, связанного с травмой, использованы семь параметров (систолическое артериальное давление, гемоглобин, наличие внутрибрюшной жидкости, сложный перелом трубчатых костей и/или таза, частота сердечных сокращений, избыток оснований (BE) и пол пациента), что позволяет прогнозировать вероятность массивного переливания крови.

Рекомендация 8.

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

Рекомендация 9.

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

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

Рекомендация 10.

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

Рекомендация 11.

Пациентам со массивным внутригрудным, внутрибрюшным или забрюшинным кровотечением и шоком рекомендуется срочное хирургическое вмешательство (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – А).

Рекомендация 12.

У гемодинамически стабильных пациентов рекомендуется дальнейшее обследование с помощью компьютерной томографии (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – В).

Комментарии. Ряд проспективных наблюдательных исследований определили высокую специфичность, точность и чувствительность первично проведенного УЗИ для обнаружения травмы живота у взрослых и детей. Положительный результат УЗИ предполагает наличие крови в брюшной полости, а отрицательный требует дальнейших диагностических исследований [52, 53]. Хотя считается, что КТ и лапароскопия более чувствительные методы, чем УЗИ для выявления крови в брюшной полости, эти диагностические методы отнимают больше времени и более инвазивны (лапароскопия).

В последние годы визуальная диагностика пациентов с травмами сместилась в сторону мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Более быстрая постановка диагноза с использованием МСКТ обеспечивает меньшее время пребывания пациента в отделении неотложной помощи, операционной и ОРИТ. Диагноз, поставленный по результатам КТ, значительно увеличивает вероятность выживания у пациентов с политравмой. КТ всего тела в качестве стандартного диагностического метода в самой ранней фазе реанимации у пациентов с политравмой обеспечивает дополнительную возможность диагностики травм головы, грудной клетки и возможных источников кровотечения. Некоторые авторы продемонстрировали пользу КТ с введением контрастного вещества [54].

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

Пациенты с артериальной гипотензией (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.) и свободной жидкостью в брюшной полости по результатам УЗИ или КТ являются кандидатами для неотложной хирургической операции, если стабилизация состояния не достигается при первичной реанимации и инфузионной терапии [55].

Рекомендация 13.

Изначально при поступлении пациента с острой массивной кровопотерей необходимо определить группу крови, резус-фактор, уровень гемоглобина и гематокрита (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – А).

Рекомендация 14.

Рекомендуется повторно измерить уровень гемоглобина в качестве лабораторного маркера кровотечения. Исходные нормальные значения гемоглобина могут маскировать кровотечение (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – B).

Рекомендация 15.

Определение лактата и дефицита оснований рекомендуются в качестве чувствительных тестов для оценки и мониторинга степени кровопотери и шока (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – B).

Комментарии. Количество лактата, произведенного в ходе анаэробного гликолиза клетками, является косвенным маркером недостатка кислорода, гипоперфузии тканей и тяжести шока. Точно так же показатели дефицита оснований, полученные на основании анализа газов артериальной крови, дают косвенную оценку глобального артериального кровотока из-за ухудшения перфузии. Доказана польза повторных измерений уровня лактата для прогнозирования выживания пациентов при шоке. Пациенты, у которых уровень лактата возвращается к нормальному диапазону (≤ 2 ммоль/л) в пределах 24 часов, имеют высокую вероятность выживания. Выживаемость снижается до 77%, если нормализация происходит в пределах 48 часов, и до 13% — у пациентов, у которых уровень лактата сохраняется выше 2 ммоль/л более 48 часов. Продолжительность периода нормализации уровня лактата связано с развитием посттравматической ПОН [56–58]. Польза определения лактата у пациентов с травмой хорошо известна; однако специфичность метода снижается на фоне употребления алкоголя, поскольку алкоголь сам по себе может увеличивать уровень лактата в крови. При травме, связанной с употреблением алкоголя, дефицит оснований может быть лучшим прогностическим показателем, чем лактат. Дефицит оснований артериальной или периферической венозной крови считается мощным независимым прогностическим маркером летальности у пациентов с травматическим геморрагическим шоком. Выделяют три степени дефицита оснований: слабая (от -3 до -5 мЭкв/л), умеренная (от -6 до -9 мЭкв/л) и тяжелая (< -10 мЭкв/л). Существует достоверная сильная связь между дефицитом оснований при госпитализации, необходимостью гемотрансфузии в первые 24 часа и риском посттравматической ПОН или смерти [59].

Рекомендация 16.

Рутинная практика для обнаружения коагулопатии включает ранние и повторные определения ПТВ, АЧТВ, фибриногена и количества тромбоцитов (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – A) и/или метод тромбоэластографии (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C).

Комментарии. Акцент делается на важности определения числа тромбоцитов и фибриногена. Считают, что показатели стандартной коагуляции (ПТВ и АЧТВ) действительно отражают состояние свертывания, однако эти тесты отображают только первоначальную фазу свертывания крови и только первые 4% объема синтеза тромбина. Показатели традиционной коагулограммы могут быть нормальными, а развернутый анализ состояния системы свертывания изменен. Кроме того, задержка верификации травматической коагулопатии может влиять на исход. Время выполнения тромбоэластографии короче по сравнению с обычными лабораторными тестами приблизительно на 30–60 минут. Тромбоэластография может также быть полезной для обнаружения патологии коагуляции, связанной с использованием прямых ингибиторов тромбина (дибигатран, аргатробан). Доказано, что ранняя оценка свертывания образующегося сгустка при помощи тромбоэластографии является хорошим прогностическим фактором необходимости массивной трансфузии, частоты возникновения тромбоэмболических осложнений и летальности у пациентов, которым выполнялось хирургическое вмешательство и у пациентов с травмами [60]. В частности,

Johansson et al. [61] продемонстрировали снижение летальности у пациентов с политравмой (n=832) при принятии решения о необходимости ранней трансфузии тромбоцитов и СЗП на основании метода тромбоэластографии.

2.2 Интенсивная терапия и хирургические вмешательства

Рекомендация 17.

Рекомендуется поддерживать целевое систолическое АД 80-90 мм рт.ст. на начальном этапе помощи до остановки кровотечения после травмы без повреждения головного мозга (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C).

Рекомендация 18.

У пациентов с тяжелой ЧМТ (шкала Глазго ≤ 8 баллов) рекомендуется поддерживать среднее артериальное давление ≥ 80 мм рт. ст. (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C).

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

Рекомендация 19.

Рекомендуется использовать ограничительную стратегию вolemического замещения ОЦК для достижения целевых значений АД до момента окончательной остановки кровотечения (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – B).

Комментарии. Несколько ретроспективных анализов, опубликованных в последние годы, показали, что агрессивная инфузионная терапия, начатая на догоспитальном этапе, может быть вредна для пациентов с травмой [62-65]. Ретроспективный анализ немецкой базы 17200 пациентов с политравмой, показал, что частота коагулопатии зависела от объема $\forall$ инфузии жидкости, введенного на догоспитальном этапе [62]. Коагулопатия наблюдалась у 40% пациентов с объемом инфузии 2000 мл, у 50% с объемом инфузии 3000 мл и у 70% больных при использовании 4000 мл и более инфузии. Другой анализ 1896 пациентов с политравмой показал, что выживаемость была выше у пациентов, получивших на догоспитальном этапе менее 1500 мл инфузии по сравнению с больными, получившими больший объем - более 1500 мл. [63].

Использование ограничительной стратегии вolemического замещения было поддержано также проспективным рандомизированным исследованием 90 пациентов с проникающей травмой и геморрагическим шоком [66]. В этом исследовании пациенты были рандомизированы на целевое минимальное среднее артериальное давление 50 мм рт.ст. или 65 мм рт.ст. Хотя авторы не выявили разницы в выживаемости между группами на 30-й день, 24-часовая летальность и частота развития коагулопатии были

выше в группе с более высоким целевым минимальным давлением. Пациенты в этой группе получили не только больший объем в/в инфузии в целом, но и больший объем препаратов крови.

Для первоначальной оценки гемодинамического статуса на фоне проводимой инфузионно-трансфузионной терапии у пациентов на ИВЛ могут быть использованы изменения артериального давления (АД) и динамические параметры преднагрузки (вариации пульсового давления, ударного объема, плетизмограммы).

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

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

Рекомендация 20.

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

Рекомендация 21.

Инфузия инотропных препаратов (добутамин или адреналин) может быть показана при наличии дисфункции миокарда (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C).

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

Для восстановления артериального давления при септическом и геморрагическом шоке часто используется норадреналин (НА). Этот препарат в настоящее время рекомендуют в качестве препарата выбора в условиях септического шока. НА — симпатомиметик с преобладающим вазоконстрикторным действием. Артериальная α -адренергическая стимуляция увеличивает артериальное сопротивление и может увеличивать сердечную преднагрузку, а НА выполняет как артериальную, так и венозную α -адренергическую стимуляцию. Действительно, в дополнение к его артериальному вазоконстрикторному действию, НА оказывает суживающее действие на вены на уровне спланхического кровотока, что в частности увеличивает давление в емкостных сосудах и активно перемещает спланхический объем крови в системный кровоток. Кроме того,

стимуляция β_2 -адренергических рецепторов уменьшает венозное сопротивление и увеличивает венозный возврат [67-69].

Исследования на животных с использованием моделей продолжающегося кровотечения подтвердили, что введение НА снижает потребность в жидкости, требуемой для достижения целевого артериального давления, и связано с меньшей кровопотерей и улучшением выживаемости. Сосудосуживающие препараты могут быть полезными, если они используются кратковременно для поддержания артериального давления и перфузии тканей в случае угрожающей для жизни гипотензии. [67-69].

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

Рекомендация 22.

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

Рекомендация 23.

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

Рекомендация 24.

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

Рекомендация 25.

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

Комментарии. Хотя понятно, что инфузионная терапия является первоочередной мерой для восстановления перфузии тканей при тяжелом геморрагическом шоке, продолжается дискуссия о том, какие препараты должны использоваться на начальном этапе лечения пациентов с кровопотерей. Недавние исследования показали, что 0,9% раствор натрия хлорида может увеличить ацидоз и повреждение почек у критических пациентов [70, 71]. Сбалансированные растворы кристаллоидов содержат физиологические или почти физиологические концентрации электролитов. В небольшом проспективном рандомизированном исследовании 46 пациентов с травмой было показано, что сбалансированные кристаллоидные растворы улучшали кислотно-основное состояние и вызвали меньшую частоту гиперхлоремии по сравнению с 0,9% раствором хлорида натрия [72].

Использование гипотонических растворов кристаллоидных растворов, таких как Лактат Рингера, следует избегать у пациентов с ЧМТ в силу гипотоничности, гипоосмолярности раствора.

Мета-анализ, опубликованный в 2013 г. не смог продемонстрировать, что коллоидные растворы уменьшают летальность по сравнению с кристаллоидами у

критических пациентов ОРНТ [73]. Авторы сравнили использование альбумина или СЗП с кристаллоидами, проведя анализ 24 исследований, включавших в себя 9920 пациентов, и продемонстрировали отсутствие разницы в летальности. Двадцать пять исследований, сравнивавших гидроксизтилкрахмалы с кристаллоидами суммарно у 9147 пациентов, показали положительный эффект от кристаллоидов. Модифицированный желатин сравнивали с кристаллоидными растворами и в 11 исследованиях, которые включали 506 пациентов, не было получено различий в летальности. Авторы пришли к выводу, что нет доказательств того, что применение коллоидных растворов оказывает какое-либо положительное влияние на выживаемость, а использование гидроксизтилкрахмалов может даже нанести вред.

Недавнее исследование *in vitro* с использованием крови от здоровых добровольцев продемонстрировало, что коагуляция и функция тромбоцитов нарушается при применении любого гидроксизтилкрахмала или желатиновых растворов [74]. Однако вызванная желатином коагулопатия была менее выраженной по сравнению с той, которая наблюдалась на фоне гидроксизтилкрахмалов.

Таким образом, если возникает необходимость в применении растворов коллоидов у пациентов, у которых кристаллоидные растворы не могут восстановить целевое АД, то их дозировка должна быть в установленных пределах.

Гипертонические солевые растворы безопасны, но не улучшают выживаемости или неврологического исхода после ЧМТ [75].

Рекомендация 26.

Рекомендуется поддерживать целевой уровень гемоглобина - 70-90 г/л (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств - C).

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

Несмотря на недостаток обоснованных данных высокого уровня доказательности в отношении определения порога гемоглобина для начала переливания крови у пациентов с ЧМТ и пациентов с коронарной недостаточностью, таким пациентам в настоящее время во многих центрах переливают кровь для достижения уровня гемоглобина 100 г/л с целью улучшения насыщения головного мозга кислородом [77].

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

Рекомендация 27.

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

Комментарий. Гипотермия, определяемая как температура тела $<35^{\circ}\text{C}$, связана с ацидозом, гипотензией и коагулопатией, сопровождающимися высокой смертностью и кровопотерей у пациентов с тяжелыми травмами. Влияние гипотермии включает изменение функции тромбоцитов, ослабление функции факторов коагуляции (снижение температуры тела на 1°C связано с 10% снижением функции), увеличение ферментов и фибринолиза [78]. Для профилактики гипотермии и риска коагулопатии, вызванной

ампутации конечностей. Факторы, способствующие применению тактики этапного лечения поврежденных в операционной, являются температура тела $\leq 34^{\circ}\text{C}$, pH $\leq 7,2$, необходимость в длительных лечебных процедурах и операциях, у пациента с вероятностью рефрактерного шока или неспособность достигнуть гемостаза вследствие рефрактерной гипокоагуляции [79].

Хирургическая тактика этапного лечения повреждений брюшной полости состоит из трех компонентов. Первый компонент - сокращенная по времени лапаротомия для остановки кровотечения, восстановления регионарного кровообращения (при необходимости) и уменьшения выраженности контаминации раны на фоне гипоперфузии. Эти компоненты должны достигаться как можно быстрее без проведения традиционной репаративно-восстановительной операции, которая может быть отсрочена до более поздней фазы. Брюшную полость тампонируют и выполняют временное закрытие последней. Второй компонент - интенсивная терапия, сосредоточенная на согревании организма, коррекции кислотно-основного состояния и коагулопатии, а также оптимизации вентилиции и гемодинамического статуса. При необходимости следует выполнить дополнительную ангиографию и/или дальнейшее исследование раны. Третий компонент - радикальная реконструктивно-восстановительная операция, выполняемая только при достижении целевых параметров гемодинамики и свертывания крови. Хотя концепция «этапного лечения повреждения» интуитивно имеет смысл, РКИ в поддержку этой концепции не проводились. Эту концепцию подтверждают ретроспективные исследования, демонстрирующие снижение летальности и осложнений в избранной популяции пациентов [80, 81].

Те же принципы «этапного лечения повреждений» были применены и к ортопедическим пациентам с тяжелыми травмами [82]. Соответствующие переломы сначала стабилизируют внешними фиксаторами, а не первичным радикальным остеосинтезом. Менее травматичная и более короткая хирургическая процедура направлена на уменьшение вторичного травматического повреждения. Через 4–14 дней может быть выполнен окончательный остеосинтез при достаточной степени восстановления пациента. Ретроспективные клинические исследования и проспективные когортные исследования подтверждают концепцию «этапного лечения повреждений». Концепция «этапного лечения повреждения» была также сформулирована для торакальной хирургии и нейрохирургии.

Летальность пациентов с тяжелыми разрывами тазового кольца и гемодинамической нестабильностью остается недопустимо высокой. Крайне важно верифицировать подобные повреждения как можно скорее и предпринимать усилия по стабилизации костей таза, а также остановке кровотечения. Признаками тазового кровотечения являются: передне-задние и вертикальные трещины на стандартной рентгенограмме, КТ-признаки активной артериальной экстравазации, сдвигание мочевого пузыря, объем гематомы таза >500 мл на КТ и продолжающаяся гемодинамическая нестабильность, несмотря на адекватную стабилизацию перелома [83].

Некоторые учреждения используют преимущественно внешние фиксаторы для остановки кровотечения вследствие тазовых переломов, но можно достигнуть укрепления тазового кольца, используя простыни, тазовый фиксатор или тазовый С-жакет. В дополнение к стабилизации тазового кольца, стабилизация перелома и «тампонадному эффекту» гематомы, тампонада предбрюшинного, интрабрюшинного и заднебрюшинного пространства уменьшает или останавливает венозное кровотечение. Наружная тампонада брюшной полости уменьшает потребность в эмболизации сосудов таза и может выполняться одновременно или сразу после первичной стабилизации тазового перелома. Тампонирование таза может помочь в быстрейшей остановке кровотечения и обеспечить необходимое время для вероятного использования методов селективного эндоваскулярного гемостаза. Этими методами можно снизить высокую

смертность, наблюдаемую у пациентов с тяжелыми травмами таза, которые подвергаются лапаротомии в качестве первичного вмешательства.

Ангиографию и эмболизацию в настоящее время считают очень эффективными методами остановки артериального кровотечения, которое не устраняется посредством стабилизации перелома [84]. Многие авторы подчеркивают, что допустимая гипотензия при стабилизации и/или ангиографии таза помогает достичь лучшей выживаемости. Существуют противоречивые мнения о показаниях и оптимальном выборе времени для выполнения ангиографии у гемодинамически нестабильных пациентов. Различия каждого учреждения в возможностях для своевременного выполнения ангиографии и эмболизации могут объяснить алгоритмы лечения, предложенные разными авторами [85]. Однако общее мнение состоит в том, что необходим многопрофильный подход к подобным тяжелым травмам.

Имеется широкий диапазон местных кровоостанавливающих средств для использования в качестве дополнения к традиционным хирургическим методам с целью остановки кровотечения [86, 87]. Эти местные средства могут быть особенно полезными в случае сложного доступа к участку кровотечения. Местные кровоостанавливающие средства включают коллаген, желатин или продукты на основе целлюлозы, фибрин и синтетические клеи или пластыри, которые могут использоваться как при наружном, так и при внутреннем кровотечении, в то время как гемостатические средства на основе полисахаридов и неорганические гемостатики все еще часто используются при наружном кровотечении.

2.3 Коррекция коагулопатии

Рекомендация 34.

Рекомендуется как можно раньше начинать мероприятия по поддержанию нормального соотношения факторов про- и антикоагуляции (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – B).

Рекомендация 35.

Рекомендуется при интенсивной терапии использовать целенаправленную стратегию, основанную на мониторинге стандартных лабораторных тестов коагуляции и/или тромбоэластографии (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – C).

Комментарии. Примерно у трети всех пациентов с травматическими кровотечениями при госпитализации диагностируют коагулопатию. Эта группа пациентов демонстрирует значительное увеличение частоты повторной недостаточности и смерти по сравнению с пациентами с похожими травмами при отсутствии коагулопатии. Ранняя острая коагулопатия, связанная с травматическим поражением, была признана многофакторным первичным состоянием, которое является результатом сочетания шока, вызванного кровотечением, образования комплекса тромбин-тромбомодулин в травмированной ткани и активации фибринолитических и антикоагулянтных механизмов (рис. 1). Различные факторы оказывают влияние на тяжесть нарушения коагуляции. С одной стороны, коагулопатия зависит от влияния факторов окружающей среды и терапии, которые способствуют развитию ацидемии, гипотермии, гемодилюции, гипоперфузии и истощению факторов свертывания крови. С другой стороны, это состояние изменяется под влиянием индивидуальных факторов пациента, включая генетический фон, сопутствующие заболевания, воспаления и лекарственные средства, особенно пероральные антикоагулянты и выведение жидкости на догоспитальном этапе.



Рис. 1. Патогенез развития травматической коагулопатии

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

В нескольких проспективных рандомизированных исследованиях было доказано, что применение алгоритма целенаправленного управления системой гемостаза уменьшает частоту гемотрансфузий и улучшает результаты лечения, снижая летальность при кровопотере [88-94].

Рекомендация 36.

В начальном лечении больных с массивной кровопотерей рекомендуется рассмотреть трансфузию СЗП в соотношении с эритроцитами 1: 2 (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – В).

Рекомендация 37.

Рекомендуется введение СЗП для поддержания уровня ПТВ и АЧТВ не выше 1,5 –го увеличения от нормального диапазона на фоне кровотечения (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств – С).

Рекомендация 38.

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

Комментарий. Реанимация в рамках концепции Damage Control нацелена на быстрое подавление острой травматической коагулопатии посредством раннего восполнения факторов свертывания крови. Подходящим для этого средством является свежесзамороженная плазма, которая содержит приблизительно 70% нормального уровня всех факторов свертывания крови.

Предлагается начинать трансфузию препаратов крови у пациентов с массивной кровопотерей немедленно, не дожидаясь результатов коагуляционных тестов (АЧТВ, ПТВ, уровень фибриногена и/или тромбоэластографии). Международная экспертная конференция по массивному переливанию в Американском военном институте рекомендовала немедленное введение компонентов коагуляции в соотношении 1:1:1 (эритроциты, плазма и тромбоциты). [95-97]. В следующие несколько лет ретроспективные данные как военных, так и гражданских практик показали улучшение результатов лечения пациентов с массивным кровотечением после принятия данного протокола, использующего раннее введение большой дозы плазмы [98]. Необходимо помнить, что, как и все продукты, полученные из человеческой крови, осложнения, связанные с применением СЗП, включают перегрузку объемом, иммунную несовместимость, передачу инфекционных заболеваний и аллергические реакции. Острое повреждение легких (TRALI) является серьезным побочным эффектом трансфузии СЗП [101, 102].

Рекомендация 39.

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

Рекомендация 40.

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

Рекомендация 41.

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

Транексамовая кислота — синтетический аналог лизина, который является конкурирующим ингибитором профибринолизина. ϵ -Аминокапроновая кислота также является синтетическим аналогом лизина, активность которого в 10 раз слабее, чем транексамовой кислоты. Аprotинин противопоказан у пациентов с кровотечением вследствие травмы.

Рандомизированное клиническое исследование эффективности антифибринолитической терапии при острой массивной кровопотере (CRASH-2) оценивало влияние транексамовой кислоты на летальность, тромбоз сосудов и частоту переливания компонентов донорской крови у пациентов с кровотечением или риском кровотечения при травме [103]. В исследование было включено 20211 взрослых пациентов, рандомизированных на группу с введением транексамовой кислоты (нагрузочная доза транексамовой кислоты 1 г в течение 10 мин с последующей инфузией внутривенно 1 г в течение 8 ч) и соответственно в группу плацебо. Было отмечено снижение показателя госпитальной летальности на 28 день госпитализации [1463 летальных исхода (14.5%) среди пациентов группы транексамовой кислоты против 1613 (16.0%) среди пациентов группы плацебо; относительный риск 0.91; 95% доверительный интервал 0.85 - 0.97; $p = 0.0035$] [104, 105]. Раннее назначение транексамовой кислоты (в пределах одного часа с момента травмы) значительно уменьшило риск смерти из-за кровотечения. При назначении препарата в интервал от одного до трех часов с момента получения травмы риск смерти из-за кровотечения уменьшался на 1,3% [106]. Roberts I et al. так же показал, что назначение транексамовой кислоты спустя более 3 ч с момента начала кровотечения повышает риск смерти на 1,3%. Авторы одной работы считают, что раннее введение транексамовой кислоты у

пациентов с ОМК должно назначаться еще на догоспитальном этапе, они рекомендуют включать в протокол ведения больных с кровотечением при травме введение транексамовой кислоты на месте получения травмы [107]. Для получения максимального эффекта от применения транексамовой кислоты, ее следует назначать всем пациентам с травмой и массивными кровопотерями. Таким образом, внутривенное введение транексамовой кислоты должно быть частью госпитального протокола по ведению больных с травмой, а не только протокола собственно «тяжелой кровопотери» [107-110].

В 2018 году Gayet-Ageron et al. в своей работе показали, что назначение транексамовой кислоты эффективно снижает кровопотерю, объем гемотрансфузии и предотвращает летальные исходы у пациентов после кардиохирургических операций, при тяжелой травме и у пациентов с послеродовыми кровотечениями. Ряд исследований, в частности у пациентов с травмой, показали, что более раннее введение транексамовой кислоты (в первые 3-6 часа после начала кровотечения) наиболее эффективно. В своем мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований с включением суммарно более 40 000 пациентов с острым массивным кровотечением в послеродовом периоде и пациентов с тяжелыми травмами было отмечено, что ранее внутривенное введение транексамовой кислоты у пациентов с ОМК было связано с большей выживаемостью в группе «выживших». В группе пациентов было зафиксировано 3558 смертей, из которых 40% были вызваны кровотечением, транексамовая кислота значительно увеличивала общую выживаемость (отношение шансов 1,2, 95% доверительный интервал 1,1 – 1,3). Немедленное внутривенное введение транексамовой кислоты (в первый час после начала кровотечения) было связано с увеличением выживаемости более чем на 70% (отношение шансов 1,7, 95% доверительный интервал 1,4 – 2,1). Авторы данного исследования подсчитали, что эффективность профилактики смерти с использованием внутривенного введения транексамовой кислоты снижалась на 10% на каждые 15 минут задержки лечения в течении 3 часов. У пациентов, получавших антифибринолитическое лечение, не наблюдалось увеличения частоты тромбоэмболических осложнений [111].

Рекомендация 42.

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

Рекомендация 43.

Рекомендуемая стартовая дозировка криопреципитата – 50 мл/кг, что приблизительно эквивалентно 15–20 дозам препарата. Необходимость повторных доз регулируется тромбоэластометрическим контролем и лабораторной оценкой уровня фибриногена (уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств – C).

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

Применение концентрата фибриногена (рекомендуемое пока только в Европе и США) под контролем тромбоэластометрии в сочетании с другими продуктами крови уменьшало смертность по сравнению с предполагаемой, снижало потребность в аллогенных продуктах крови и увеличивало 30-дневную выживаемость. Следует отметить, что в настоящее время концентрат фибриногена не зарегистрирован в Российской Федерации. Альтернативой ему является донорский криопреципитат. 3 – 4 г

концентрата фибриногена эквивалентно 15 – 20 единицам донорского криопреципитата [108, 109].

Доказано, что концентрация фибриногена снижается у многих пациентов, которые перенесли тяжелую кровопотерю, низкий уровень фибриногена связан с более высокой потребностью в гемотрансфузионной терапии и увеличением летальности [112]. В случае послеродового кровотечения низкая концентрация фибриногена в плазме крови является главным предиктором неблагоприятного исхода [113].

Исследование, выполненное *Stinger H.K. et al.* показало, что возмещение дефицита фибриногена при массивной кровопотере может улучшить выживаемость пациентов при боевых ранениях [114]. В гражданской обстановке коррекция уровня фибриногена на основе данных ТЭГ уменьшила объем трансфузии аллогенных донорских компонентов крови [115-117]. Ретроспективные обзоры исследований *Schöchl H. et al.* и *Shaz B.H. et al.* по ведению массивной кровопотери у пациентов с травмой также показали снижение летальности [116] и увеличение 30-дневной выживаемости [118].

Рекомендация 44.

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

Рекомендация 45.

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

Рекомендация 46.

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

Рекомендация 47.

Рекомендуется трансфузия тромбоцитов пациентам с массивным кровотечением или интратрахеальным кровоизлиянием, которые получали антитромбоцитарные средства (уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств – C).

Рекомендация 48.

Трансфузия тромбоцитов рекомендуется, если у пациента зарегистрирована дисфункция тромбоцитов (уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств – C).

Комментарии. Исторически сложилось так, что трансфузия донорских тромбоцитов была основана на критическом пороговом количестве тромбоцитов. *Combs R.B. et al.* в проспективном исследовании, включающем пациентов с массивной гемотрансфузией, выявили, что количество тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ является пороговым маркером для диффузного кровотечения [119]. *A Ciavarella D. et al.* в своем исследовании показали, что количество тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ является наиболее чувствительным лабораторным предиктором кровотечения [120]. *Stansbury L.G. et al.* показали в своем исследовании, что низкий уровень тромбоцитов у пациентов с травмой является предиктором увеличения летальности [121]. *Johansson P.I. et al.* показали в своей работе, что назначение донорских тромбоцитов у пациентов с массивным кровотечением из-за разрыва аневризмы брюшной аорты увеличило выживаемость с 30 до 45%, а если количество тромбоцитов было менее $50 \times 10^9/\text{л}$, то летальность пациентов увеличилась до 69% [122].

Ряд исследовательских работ посвящен изучению корреляции количества тромбоцитов и тяжести интратрахеальных кровоизлияний у пациентов с черепно-

мозговой травмой. Выявлено, что у больных с закрытыми ЧМТ количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ является независимым предиктором прогрессирования внутричерепных кровоизлияний по данным СКТ головного мозга, необходимости нейрохирургического вмешательства и увеличения летальности [123].

Дозы от четырех до восьми единиц донорских тромбоцитов, как правило, достаточно, чтобы обеспечить гемостаз у пациентов с тромбоцитопенией при кровотечениях и, как правило, позволяет увеличить количество тромбоцитов на $30-50 \times 10^9/\text{л}$ [124].

Имеются исследования значимости роли дисфункции тромбоцитов в патофизиологии травматической коагулопатии [125, 126]. Wohlaer MV et al. обнаружили при помощи анализа ТЭГ, что дисфункция тромбоцитов присутствует у пациентов после травмы еще до существенной инфузионной терапии или переливания компонентов донорской крови, что указывает на потенциальную роль ранней трансфузии донорских тромбоцитов при проведении противошоковых мероприятий у пациентов с коагулопатией при травматическом кровотечении [126].

Раннее «профилактическое» введение тромбоцитов у больных с массивным кровотечением, у которых еще нет тромбоцитопении, является спорным. Hirrala S.T. et al. доказали, что уровень тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ можно ожидать, когда приблизительно два ОЦК будут заменены инфузионными растворами или компонентами донорской крови [112]. Следует отметить, что в ряде исследований были показано снижение летальности и тяжести ПОН благодаря агрессивному использованию СЗП и донорских тромбоцитов [127, 128]. Однако доказательства для включения раннего профилактического переливания донорских тромбоцитов в протокол массивной трансфузии являются слабыми [129].

Рекомендация 49.

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

Комментарии. Низкий уровень ионизированного кальция связан с увеличенной летальностью, а также повышенной необходимостью в массивной гемотрансфузии. Кроме того, гипокальциемия в первые 24 часа прогностически более значимый неблагоприятный фактор летальности и необходимости многократных переливаний, чем самые низкие концентрации фибриногена, ацидоз и тромбоцитопения [130].

Кальций в плазме крови существует или в свободном ионизированном состоянии (45%), или связан с белками и другими молекулами в биологически неактивном состоянии (55%). Нормальная концентрация ионизированной формы колеблется от 1,1 до 1,3 ммоль/л и зависит от pH плазмы. Увеличение pH на 0,1 уменьшает концентрацию ионизированного кальция приблизительно на 0,05 ммоль/л [131]. Доступность ионизированного кальция важна для своевременного образования и стабилизации участков полимеризации фибрина, а уменьшение концентрации кальция в цитозоле ускоряет снижение всех видов тромбоцитарной активности. Кроме того, при низких уровнях ионизированного кальция снижаются сократимость сердца и системное сосудистое сопротивление. С целью сохранения благоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему и коагуляцию концентрация ионизированного кальция должна поддерживаться на уровне $\geq 0,9$ ммоль/л.

Гипокальциемия развивается во время массивного переливания в результате использования цитрата в качестве антикоагулянта в продуктах крови. Цитрат оказывает антикоагулянтное действие, связывая ионизированный кальций. Гипокальциемия больше всего распространена на фоне переливания СЗП и тромбоцитарной массы, так как эти продукты содержат высокие концентрации цитрата. Цитрат подвергается быстрому печеночному метаболизму, и гипокальциемия,

как правило, характерное транзитное явление во время стандартных процедур переливания крови. Метаболизм цитрата может значительно ослабевать вследствие гипоперфузии, гипотермии и у пациентов с печеночной недостаточностью [132].

Рекомендация 50.

У пациентов с массивным кровотечением рекомендуется использовать концентрат протромбинового комплекса для срочного прерывания действия пероральных антикоагулянтов - антагонистов витамина К (уровень убедительности рекомендаций I, уровень достоверности доказательств - А).

Рекомендация 51.

Пациентам с массивным кровотечением, получавшим пероральные ингибиторы фактора Ха (ривароксабан, апиксабан или эдоксабан), рекомендуется введение трансксамовой кислоты в дозе 15 мг/кг в/в и высоких доз (25-50 ед/кг) концентрата протромбинового комплекса (уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств - С).

Рекомендация 52.

Пациентам с массивным кровотечением, получавшим дабигатрана этексилат, рекомендуется введение трансксамовой кислоты в дозе 15 мг/кг в/в и высоких доз (25-50 ед/кг) концентрата протромбинового комплекса (уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств - С).

Важную роль при оказании медицинской помощи пациентам с острой массивной кровопотерей в исследованиях и зарубежных рекомендациях уделяется концентрату протромбинового комплекса (КПК). В настоящее время на Российском фармакологическом рынке имеется несколько вариантов КПК [108-110].

В ряде выполненных исследований по изучению КПК у пациентов с ЧМТ было показано, что внутривенное введение КПК превосходит по эффективности трансфузию СЗП по скорости инактивации антагонистов витамина К [133-135] и снижает частоту развития внутричерепных гематом [136, 137]. На основании ряда проведенных исследований в клинической практике, доказывающих превосходство и более высокую эффективность по сравнению с трансфузией СЗП, КПК стали препаратом выбора для инактивации эффектов антагонистов витамина К [138].

В последнее время в клинической практике широко используются прямые пероральные антикоагулянты для предотвращения венозных тромбозов, эмболий, осложнений, профилактики развития инсульта при фибрилляции предсердий, острого коронарного синдрома, а так же для лечения тромбозов артерий и тромбоза глубоких вен. Основным действием прямых пероральных антикоагулянтов является прямое ингибирование фактора Ха (Ривароксабан (Ксарелто), Аликсабан (Эликвис) или Эдоксабан) или ингибирование тромбина (Дабигатран (Продакса)). В настоящее время врачи все чаще сталкиваются с пациентами, которые принимают вышеуказанные препараты, на фоне травмы или острой кровопотери. В настоящее время имеются опубликованные исследования, подтверждающие, что трех- и четырехфакторные КПК, нейтрализуя действие прямых антикоагулянтов, влияют на улучшение системы гемостаза, уменьшают объем кровотечения [108-110].

Рекомендация 53.

Рекомендуется рассмотреть применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII (rFVIIa), если массивное кровотечение и травматическая коагулопатия сохраняются, несмотря на применение стандартных методов гемостат-корректирующей терапии (уровень убедительности рекомендаций II, уровень достоверности доказательств - С).

rFVIIa не является терапией первой линии для остановки кровотечения и может быть эффективным только при верификации массивного кровотечения. Как только

массивное кровотечение из поврежденных сосудов остановлено, rFVIIa может быть полезен для индукции коагуляции в местах диффузного коагулопатического кровотечения из малых сосудов. Следует рассматривать применение rFVIIa только, если терапия первой линии в сочетании с хирургическими методами и использованием трансфузии продуктов крови (эритроцитов, тромбоцитов, СЗП и криопреципитата/фибриногена, вызывающих увеличение уровней гематокрита выше 24%, тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ и фибриногена выше 1,5–2,0 г/л), а также применение антифибринолитиков и коррекция тяжелого ацидоза, тяжелой гипотермии и гипокальциемии неэффективны для остановки кровотечения [108–110].

Поскольку rFVIIa действует на собственную систему коагуляции пациента, необходимы достаточные уровни тромбоцитов и фибриногена, чтобы мог возникнуть выброс тромбина в результате применения фармакологических доз выше физиологических уровней rFVIIa через прямое связывание с активированными тромбоцитами. Необходимо восстановить pH и температуру тела по возможности приблизительно до физиологических уровней, поскольку даже небольшое снижение pH и температуры приводит к замедлению кинетики коагуляции. Прогностическими факторами неблагоприятного ответа на rFVIIa были pH < 7,2, число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$, и артериальное давление ≤ 90 мм рт.ст. во время введения rFVIIa [139, 140]. Кроме того, у пациентов с тяжелыми травмами часто присутствует гипокальциемия; поэтому необходим контроль ионизированного кальция и может потребоваться введение ионов кальция внутривенно.

Рекомендация 54.

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

Рекомендация 55.

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

У пациентов с риском кровотечения предпочтительны механические методы. Противопоказания к фармакологической профилактике тромбообразования: тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$), коагулопатия, наличие продолжающегося кровотечения, неконтролируемой гипертензии (артериальное давление $> 230/120$ мм рт.ст.), спинномозговая пункция/спинальная анестезия, планируемые в течение ближайших 12 часов или выполненные за последние 4 часа (24 часа при травме), процедуры с высоким риском кровотечения или нового геморрагического инсульта [142].

Выбор оптимального времени начала фармакологической профилактики тромбообразования часто является трудным решением. Рекомендуют начинать тромбопрофилактику в первые 24 часа. Это отражает беспокойство о том, что у пациентов с кровотечением выше риск венозной тромбоэмболии, чем у пациентов без кровотечения [143, 144].

3. Реабилитация

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

4. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Да/нет
1	Затрачено минимальное время между поступлением пациента в клинику и хирургической остановкой кровотечения	
2	Для остановки жизнеугрожающего кровотечения из открытых повреждений конечностей пациенту наложен жгут	
3	В случае наличия у пациента гипоксемии выполнена интубация трахеи и начата ИВЛ в режиме нормовентиляции	
4	Для выявления источника кровотечения немедленно выполнено УЗИ или КТ органов брюшной и грудной полости, малого таза	
5	При поступлении пациента немедленно определена группа крови, резус-фактор, уровень гемоглобина и гематокрита	
6	При поступлении пациента немедленно определены параметры коагуляции: АЧТВ, ПТВ, фибриноген, тромбоциты и/или выполнена тромбоэластограмма	
7	При поступлении пациента с массивной кровопотерей введена транексамовая кислота в дозе 1 г в течение 10 мин с последующим и/или дозированным введением 1 г в течение 8 ч.	
8	При наличии гипотонии начата первичная инфузионная терапия сбалансированными кристаллоидами	

9	Поддерживался целевой уровень гемоглобина - 7 - 9 г/дл , при вероятности коронарной патологии и повреждения головного мозга целевой уровень – 100 г/л.	
10	При удлинении АЧТВ и ПТВ более чем в 1,5 раза выполнена трансфузия СЗП в дозе 15-20 мл/кг при продолжающемся кровотечении	
11	При снижении уровня ионизированного кальция <0,9 ммоль/л введены препараты кальция	

5. Список литературы

1. Klein A. A., Arnold P., Bingham R. M. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia* 2016; 71, 829-842.
2. Mitra B, Mori A, Cameron PA et al. Massive blood transfusion and trauma resuscitation. *Injury* 2007; 38(9): 1023–1029.
3. Mitra B, Mori A, Cameron PA et al. Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation. *Injury* 2010; 41(1): 35–39.
4. Como JJ, Dutton RP, Scalca TM et al. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion* 2004; 44:809-13.
5. Brohi K, Singh J, Hern M et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54:1127-30.
6. Hess JR, Brohi K, Dutton RP et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008; 65:748-54.
7. Evans JA, van Wessel KJ, McDougall D, et al. Epidemiology of traumatic deaths: comprehensive population-based assessment. *World J Surg*. 2010; 34: 158e163.
8. Schoeneberg C, Schilling M, Hussmann B, et al. Preventable and potentially preventable deaths in severely injured patients: a retrospective analysis including patterns of errors. *Eur J Trauma Emerg Surg*; 2016.
9. Morse BC, Dente CJ, Hodgman EJ, et al. Outcomes after massive transfusion in nontrauma patients in the era of damage control resuscitation. *Am Surg*. 2012;78(6):679–684.

10. Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007; 38: 298e304.
11. Cannon Jeremy W. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378:370-9.
12. Callum J. L., Nascimento B., Alam A. Massive haemorrhage protocol: what's the best protocol? *ISBT Science Series* (2016) 11 (Suppl. 1), 297–306.
13. Maegele M, Schochl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock*. 2014;41(Suppl 1):21–25.
14. Klein A. A., Arnold P., Bingham R. M. AAGBI guidelines: the use of blood components and their alternatives 2016. *Anaesthesia* 2016, 71, 829-842.
15. Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR. Flow distribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O2 delivery. *J Appl Physiol* 1991, 70:169-178.
16. Мороз В.В., Рыжков Н.А. Острая кровопотеря: регионарный кровоток и микроциркуляция. *Общая реаниматология*. 2016; 12(5):65-94.
17. Bonanno FG. Physiopathology of shock. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. 2011; 4 (2): 222-232.
18. Cannon Jeremy W. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378:370-9.
19. Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock* 2010; 33:113-22.
20. Nelson DP, King CE, Dodd SL et al. Systemic and intestinal limits of O2 extraction in the dog. *J Appl Physiol* 1987, 63: 387-394.
21. Boutilier RG: Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *J Exp Biol* 2001, 204:3171-3181.
22. DeLoughery TG. Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition, and therapy. *Crit Care Clin*. 2004;20(1):13–24.
23. Ganter MT, Pittet JF: New insights into acute coagulopathy in trauma patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24:15–25.
24. White NJ, Ward KR, Pati S et al. Hemorrhagic blood failure: oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 82:Suppl 1:S41-S49.
25. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood* 2016; 128:1043-9.
26. Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *J Am Coll Surg* 2016; 222: 347-55.
27. Esmon CT: The protein C pathway. *Chest* 2003; 124(3 suppl):26S–32S.
28. Rezaie AR: Vitronectin functions as a cofactor for rapid inhibition of activated protein C by plasminogen activator inhibitor-1. Implications for the mechanism of profibrinolytic action of activated protein C. *J Biol Chem* 2001, 276:15567–15570.
29. Ganter MT, Pittet JF: New insights into acute coagulopathy in trauma patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24:15–25.
30. Becker BF, Chappell D, Bruegger D et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res*. 2010; 87:300–10.
31. Chappell D, Dorfner N, Jacob M et al. Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. *Shock* 2010; 34:133–9.
32. Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73:60-6.
33. Ostrowski SR, Henriksen HH, Stensballe J et al. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 82:293-301.

34. Giamarellos-Bourboulis EJ, Kanellakopoulou K, Pelekanou A et al. Kinetics of angiopoietin-2 in serum of multi-trauma patients: correlation with patient severity. *Cytokine* 2008; 44:310-3.
35. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008; 64:1211-1217.
36. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J et al. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008; 64:1177-1182.
37. Martini WZ: Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009; 67:202-208.
38. Furie B, Furie BC: Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest* 2005; 115:3355-3362.
39. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F: Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 2008; 65:951-960.
40. Vivien B, Langeron O, Morell E et al. Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med* 2005; 33:1946-1952.
41. Martin M, Oh J, Currier H, Tai N, Beckley A, Eckert M, et al. An analysis of in-hospital deaths at a modern combat support hospital. *J Trauma*. 2009;66(4 Suppl):S51-60. discussion S60-1.
42. Smith W, Williams A, Agudelo J, Shannon M, Morgan S, Stahel P, et al. Early predictors of mortality in hemodynamically unstable pelvis fractures. *J Orthop Trauma*. 2007;21(1):31-7.
43. Mayglothling J, Duane TM, Gibbs M, McCunn M, Legome E, Eastman AL, et al. Emergency tracheal intubation immediately following traumatic injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(5 Suppl 4):S333-40.
44. Bernard SA, Nguyen V, Cameron P, Masci K, Fitzgerald M, Cooper DJ, et al. Prehospital rapid sequence intubation improves functional outcome for patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2010;252(6):959-65.
45. Jeremitsky E, Omert L, Dunham CM, Protetch J, Rodriguez A. Harbingers of poor outcome the day after severe brain injury: hypothermia, hypoxia, and hypoperfusion. *J Trauma*. 2003;54(2):312-9.
46. Chi JH, Knudson MM, Vassar MJ, McCarthy MC, Shapiro MB, Mallet S, et al. Prehospital hypoxia affects outcome in patients with traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *J Trauma*. 2006;61(5):1134-41.
47. Damiani E, Adrario E, Girardis M, Romano R, Pelaia P, Singer M, et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):711.
48. Aufderheide TP, Sigurdsson G, Pirrallo RG, Yannopoulos D, McKnite S, von Briesen C, et al. Hyperventilation-induced hypotension during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2004;109(16):1960-5.
49. Davis DP, Hoyt DB, Ochs M, Fortlage D, Holbrook T, Marshall LK, et al. The effect of paramedic rapid sequence intubation on outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2003;54(3):444-53.
50. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1348-59.
51. Stevens RD, Shoykhet M, Cadena R. Emergency neurological life support: intracranial hypertension and herniation. *Neurocrit Care*. 2015;23 Suppl 2:76-82.
52. Quinn AC, Sinert R. What is the utility of the Focused Assessment with Sonography in Trauma (FAST) exam in penetrating torso trauma? *Injury*. 2011;42(5):482-7.
53. Fox JC, Boysen M, Gharahbaghian L, Cusick S, Ahmed SS, Anderson CL, et al. Test characteristics of focused assessment of sonography for trauma for clinically significant

abdominal free fluid in pediatric blunt abdominal trauma. *Acad Emerg Med*. 2011;18(5):477–82.

54. Linsenmaier U, Krotz M, Hauser H, Rock C, Rieger J, Bohndorf K, et al. Wholebody computed tomography in polytrauma: techniques and management. *Eur Radiol*. 2002;12(7):1728–40.
55. Wherrett LJ, Boulanger BR, McLellan BA, Brennenman FD, Rizoli SB, Culhane J, et al. Hypotension after blunt abdominal trauma: the role of emergent abdominal sonography in surgical triage. *J Trauma*. 1996;41(5):815–20.
56. Caputo N, Fraser R, Paliga A, Kanter M, Hosford K, Madlinger R. Triage vital signs do not correlate with serum lactate or base deficit, and are less predictive of operative intervention in penetrating trauma patients: a prospective cohort study. *Emerg Med J*. 2013;30(7):546–50.
57. 169. Herbert HK, Dechert TA, Wolfe L, Aboutanos MB, Malhotra AK, Ivatury RR, et al. Lactate in trauma: a poor predictor of mortality in the setting of alcohol ingestion. *Am Surg*. 2011;77(12):1576–9.
58. 170. Gustafson ML, Hollosi S, Chumbe JT, Samanta D, Modak A, Bethea A. The effect of ethanol on lactate and base deficit as predictors of morbidity and mortality in trauma. *Am J Emerg Med*. 2015;33(5):607–13.
59. Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Paffrath T, et al. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU(R). *Crit Care*. 2013;17(2):R42.
60. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: results of the 'Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study'. *Br J Anaesth*. 2011;107(3):378–87.
61. Johansson PI, Stensballe J. Effect of haemostatic control resuscitation on mortality in massively bleeding patients: a before and after study. *Vox Sang*. 2009;96(2):111–8.
62. Macgele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007;38(3):298–304.
63. Hussmann B, Lefering R, Waydhas C, Touma A, Kautner MD, Ruchholtz S, et al. Does increased prehospital replacement volume lead to a poor clinical course and an increased mortality? A matched-pair analysis of 1896 patients of the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery who were managed by an emergency doctor at the accident site. *Injury*. 2013;44(5):611–7.
64. Madigan MC, Kemp CD, Johnson JC, Cotton BA. Secondary abdominal compartment syndrome after severe extremity injury: are early, aggressive fluid resuscitation strategies to blame? *J Trauma*. 2008;64(2):280–5.
65. Haut ER, Kalish BT, Cotton BA, Efron DT, Haider AH, Stevens KA, et al. Prehospital intravenous fluid administration is associated with higher mortality in trauma patients: a National Trauma Data Bank analysis. *Ann Surg*. 2011;253(2):371–7.
66. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*. 2011;70(3):652–63.
67. Harrois A, Baudry N, Huet O, Kato H, Dupic L, Lobeux M, et al. Norepinephrine decreases fluid requirements and blood loss while preserving intestinal villi microcirculation during fluid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in mice. *Anesthesiology*. 2015;122(5):1093–102.
68. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, West MA, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Early use of vasopressors after injury: caution before constriction. *J Trauma*. 2008;64(1):9–14.

69. Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, Jonas RB, Dent DL, Michalek JE. Impact of low-dose vasopressin on trauma outcome: prospective randomized study. *World J Surg.* 2011;35(2):430-9.
70. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9 % saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 2012;256(1):18-24.
71. Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308(15):1566-72.
72. Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg.* 2014;259(2):255-62.
73. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD000567.
74. Kind SL, Spahn-Nett GH, Emmert MY, Eismen J, Seifert B, Spahn DR, et al. Is dilutional coagulopathy induced by different colloids reversible by replacement of fibrinogen and factor XIII concentrates? *Anesth Analg.* 2013;117(5):1063-71.
75. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC. Efficacy of hypertonic saline dextran fluid resuscitation for patients with hypotension from penetrating trauma. *J Trauma.* 2003;54(5 Suppl):S144-8.
76. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1381-91.
77. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, Lauzier F, Zarychanski R, Boutin A, et al. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care.* 2012;16(2):R54.
78. Rubiano AM, Sanchez AI, Estebanez G, Peitzman A, Sperry J, Puyana JC. The effect of admission spontaneous hypothermia on patients with severe traumatic brain injury. *Injury.* 2013;44(9):1219-25.
79. Shapiro MB, Jenkins DH, Schwab CW, Rotondo MF. Damage control: collective review. *J Trauma.* 2000;49(5):969-78.
80. Braslow B. Damage control in abdominal trauma. *Contemp Surgery.* 2006;62:65-74.
81. Hsu JM, Pham TN. Damage control in the injured patient. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2011;1(1):66-72.
82. Caba-Doussoux P, Leon-Baltasar JL, Garcia-Fuentes C, Resines-Erasun C. Damage control orthopaedics in severe polytrauma with femur fracture. *Injury.* 2012;43 Suppl 2:S42-6.
83. Ertel W, Keel M, Eid K, Platz A, Trentz O. Control of severe hemorrhage using C-clamp and pelvic packing in multiply injured patients with pelvic ring disruption. *J Orthop Trauma.* 2001;15(7):468-74.
84. Brenner M, Hoch M, Rasmussen TE. Endovascular therapy in trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2014;40(6):671-8.
85. Tanizaki S, Maeda S, Matano H, Sera M, Nagai H, Ishida H. Time to pelvic embolization for hemodynamically unstable pelvic fractures may affect the survival for delays up to 60 min. *Injury.* 2014;45(4):738-41.
86. Seyednejad H, Imani M, Jamieson T, Scifalio AM. Topical haemostatic agents. *Br J Surg.* 2008;95(10):1197-225.
87. Recinos G, Inaba K, Dubose J, Demetriades D, Rhee P. Local and systemic hemostatics in trauma: a review. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008;14(3):175-81.
88. Weber CF, Gortlinger 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.
89. Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA 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.
90. Karkouti K, McCluskey SA, Callum J et al. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology*. 2015; 122(3):560–70.
91. Cotton BA, Au BK, Nunez TC et al. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma*. 2009; 66(1):41–8. discussion 48–9.
92. Maciel JD, Gifford E, Plurad D et al. The impact of a massive transfusion protocol on outcomes among patients with abdominal aortic injuries. *Ann Vasc Surg*. 2015; 29(4):764–9.
93. Nascimento B, Callum J, Tien H et al. Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial. *CMAJ*. 2013; 185(12):E583–9.
94. 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.
95. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*. 2007;62(2):307–10.
96. Ketchum L, Hess JR, Hiippala S. Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. *J Trauma*. 2006;60(6 Suppl):S51–8.
97. Holcomb JB, Hess JR. Early massive trauma transfusion: state of the art: editor's introduction. *J Trauma Acute Care Surg*. 2006;60(6):S1–2.
98. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, Harris RS, Wyrzykowski AD, Patel S, et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*. 2009;66(6):1616–24.
99. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471–82.
100. Baraniuk S, Tilley BC, del Junco DJ, Fox EE, van Belle G, Wade CE, et al. Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) Trial: design, rationale and implementation. *Injury*. 2014;45(9):1287–95.
101. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33(4):721–6.
102. Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA. Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev*. 2004;18(3):184–8.
103. CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:23e32.
104. Roberts I, Shakur H, Kar K et al. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12:CD004896.
105. Roberts I, Prieto-Merino D, Manno D. Mechanism of action of tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of data from the CRASH-2 trial. *Crit Care*. 2014; 18(6):685.
106. Roberts I, Shakur H, Afolabi A et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised

- controlled trial. *Lancet*. 2011; 377(9771):1096–101.1101e1091–1092.
107. Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ*. 2012; 345:e5839.
 108. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–395
 109. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care* 2016; 20:100.
 110. Practice guidelines for perioperative blood management. An updated report by the American Society of Anesthesiologists. Task force on perioperative blood management. *Anesthesiology* 2015; 122:241–275.
 111. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40138 bleeding patients. *Lancet*. 2018 Jan 13; 391(10116): 125–132.
 112. Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*. 1995;81(2):360–5.
 113. Schöchl H, Cotton B, Inaba K, et al. FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care*. 2011; 15(6):R265.
 114. Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *Journal of Trauma* 2008; 64(2 Suppl):S79–85.
 115. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M et al. Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*. 2011; 15(2):R83.
 116. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010; 14:R55.
 117. 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.
 118. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion*. 2010; 50(2):493–500.
 119. Counts RB, Haisch C, Simon TL et al. Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg*. 1979; 190(1):91–9.
 120. Ciavarella D, Reed RL, Counts RB et al. Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol*. 1987; 67(3):365–8.
 121. Stansbury LG, Hess AS, Thompson K et al. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury. *Transfusion*. 2013; 53(4):783–9.
 122. Johanson PI, Stensballe J, Rosenberg I et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion*. 2007; 47(4):593–8.
 123. Joseph B, Aziz H, Zangbar B et al. Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defined by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76(1):121–5.
 124. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL et al. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *Journal of Trauma* 2008; 65(2):261–270.
 125. Nekudov M, Bellander BM, Blomback M, Wallen HN. Platelet dysfunction in patients

- with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24(11):1699–706.
126. Wohlauer MV, Moore EE, Thomas S et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg*. 2012; 214(5):739–46.
127. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008; 248(3):447–58.
128. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB et al. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg*. 2009; 197(5):565–70. discussion 570.
129. McQuilten ZK, Crighton G, Engelbrecht et al. Transfusion interventions in critical bleeding requiring massive transfusion: a systematic review. *Transfus Med Rev*. 2015; 29(2):127–37.
130. Ho KM, Leonard AD. Concentration-dependent effect of hypocalcaemia on mortality of patients with critical bleeding requiring massive transfusion: a cohort study. *Anaesth Intensive Care*. 2011; 39(1):46–54.
131. Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma*. 2008; 65(4):951–60.
132. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM et al. Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. *Crit Care Med*. 2008; 36(7 Suppl):S325–39.
133. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Weitz JI. Four-factor prothrombin complex concentrate for urgent reversal of vitamin K antagonists in patients with major bleeding. *Circulation*. 2013; 128(11):1179–81.
134. Sarode R, Milling Jr TJ, Refaai MA et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*. 2013; 128(11):1234–43.
135. Goldstein JN, Refaai MA, Milling Jr TJ et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015; 385(9982):2077–87.
136. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*. 2006; 37(6):1465–70.
137. Edavettal M, Rogers A, Rogers F et al. Prothrombin complex concentrate accelerates international normalized ratio reversal and diminishes the extension of intracranial hemorrhage in geriatric trauma patients. *Am Surg*. 2014; 80(4):372–6.
138. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition–2005 update. *Br J Haematol*. 2006; 132(3):277–85.
139. Knudson MM, Cohen MJ, Reidy R et al. Trauma, transfusions, and use of recombinant factor VIIa: a multicenter case registry report of 380 patients from the Western Trauma Association. *J Am Coll Surg*. 2011; 212(1):87–95.
140. Mitra B, Cameron PA, Parr MJ, Phillips L. Recombinant factor VIIa in trauma patients with the 'triad of death'. *Injury*. 2012; 43(9):1409–14.
141. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R et al. Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant activated Factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma*. 2010; 69(3):489–500.
142. Shen X, Dutcher SK, Palmer J, Liu X, Kiptanui Z, Khokhar B, Al-Jawadi MH, Zhu Y, Zuckerman IH. A systematic review of the benefits and risks of anticoagulation following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2015;30(4):E29–37.

143. Albazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2088–98.
144. Lim W, Mcade M, Lauzier F, Zarychanski R, Mehta S, Lamontagne F, et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2015;43(2):401–10.

Приложение А1. Список рабочей группы

Бобовник С.В. (Архангельск)¹, Буланов А.Ю. (Москва)², Григорьев Е.В. (отв. редактор, Кемерово)³, Заболотских И.Б. (Краснодар)⁴, Лебединский К.М. (Санкт-Петербург)⁵, Синьков С.В. (Краснодар)⁴, Шень Н.П. (Пермь)⁶, Щеголев А.В. (Санкт-Петербург)⁷

1. ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск.

2. ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва.

3. ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск.

4. ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар.

5. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

6. ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

7. ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», г. Санкт-Петербург.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Процедура разработки клинических рекомендаций

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

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих профессиональных сообществ:

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

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

Клинические рекомендации обсуждены и одобрены членами Правления Федерации анестезиологов-реаниматологов Российской Федерации.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

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

Методы для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных MEDLINE, PUBMED, COCHRANE.

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

Таблица 1. Уровни достоверности доказательности

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

Таблица 2. Уровни убедительности рекомендаций

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

Порядок обновления клинических рекомендаций:

Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года.

Приложение А3. Связанные документы

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

1) Порядок оказания медицинской помощи по Приказ Минздрава России от 15.11.2012 N 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология».

2) Приказ Минздрава РФ от 10.05.2017 N 203н – Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи – Действующая первая редакция – Зарегистрировано в Минюсте РФ 17.05.2017 N46740 – Начало действия документа 01.07.2017.

Алгоритм ведения пациента №1 Первичная стабилизация, диагностика и мониторинг



Алгоритм ведения пациента №2 Интенсивная терапия и хирургические вмешательства



Алгоритм ведения пациента №3

Коррекция коагулопатии

