



И.А. Йовенко, Ю.Ю. Кобеляцкий, А.В. Царев, О.В. Белоцерковец, Е.А. Кузьмова, В.В. Петров,
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», КУ «Днепропетровская областная
клиническая больница имени И.И. Мечникова»

Протокол массивной трансфузии при огнестрельной травме: данные литературы, собственный опыт и проблемные вопросы

ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАССИВНОЙ ТРАНСФУЗИИ

Массивная трансфузия (МТ) – это переливание больших объемов препаратов крови в течение короткого периода времени пациенту с массивным или неконтролируемым кровотечением. Протокол массивной трансфузии необходим для оптимизации интенсивной терапии и коррекции коагулопатии у пациентов с массивными кровотечениями.

Существует несколько определений МТ у взрослых пациентов в зависимости от объема и сроков переливания препаратов крови [1-5]:

- необходимость переливания ≥ 10 единиц эритроцитов в течение 24 часов, что приблизительно равняется общему объему циркулирующей крови (ОЦК) у среднего взрослого пациента;
- переливание 4 единиц эритроцитов в течение 1 часа с предполагаемой в дальнейшем необходимостью трансфузии препаратов крови;
- необходимость замещения препаратами крови более 100% ОЦК в течение 24 часов или более 50% ОЦК в пределах 3 часов;
- необходимость трансфузии более 150 мл/мин в течение 20 минут или более 1,5 мл/кг в минуту в течение 20 минут.

Пациенты, которым требуется выполнение протокола массивной трансфузии, должны быть выделены в отдельную группу гемостатической и инфузионно-трансфузионной терапии.

Для педиатрических пациентов требуются отдельные определения МТ [4]:

- переливание 100% ОЦК в течение 24 часов;
- трансфузионная поддержка для восполнения продолжающегося кровотечения $> 10\%$ ОЦК в минуту;
- замена $> 50\%$ ОЦК продуктами крови в течение 3 часов.

Эпидемиология МТ

Необходимость МТ возникает в различных клинических условиях, таких как травмы, в акушерстве и в большой хирургии. Травма входит в четверку наиболее значимых причин смерти в мире [6]. Около 40% смертей от травм связаны с неконтро-

лируемым кровотечением. Подсчитано, что среди пациентов, поступивших в центр травмы, до 10% лиц с военными травмами и до 5% гражданских пациентов требуется МТ [7, 8]. Тяжесть травмы и потребность в гемотрансфузии коррелируют со смертностью. Большинство (99%) пациентов, получивших < 10 единиц эритроцитов в течение первых 24 часов, выжили, тогда как среди получивших > 10 единиц эритроцитов в течение первых 24 часов, выжили только 60% [9].

Акушерские кровотечения – следующее распространенное показание к МТ. Массивное кровотечение является наиболее частой причиной шока у пациентов в акушерской практике и главной причиной материнской смертности в мире [10]. Другие причины необходимости МТ включают желудочно-кишечные кровотечения и такие большие операции, как кардиологические, ортопедические спинальные, хирургические вмешательства на печени, трансплантации.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МАССИВНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ И МТ

Большинство современных данных о гемостазе и патофизиологических изменениях, которые происходят во время массивного кровотечения и последующей МТ, получены в экспериментах на животных и исследованиях с участием взрослых пациентов с травмой [4, 11-13]. Нарушения гемостаза у пациентов, перенесших массивную кровопотерю, имеют многофакторный патогенез, который связан с ранней травматически индуцированной коагулопатией (англ. early trauma induced coagulopathy, ЕТИС), переливанием продуктов крови и вливанием кристаллоидов и коллоидов [14].

Ранее считали, что ЕТИС связана с переливанием кристаллоидов и эритроцитов без использования тромбоцитов и плазмы. Однако последующие исследования с участием взрослых и педиатрических пациентов с травмами показали, что ЕТИС возникает у 24-56% тяжело травмированных пациентов, как правило, в течение первых 30 минут травмы, еще до трансфузии эритроцитов и жидкостной ресусцитации [11, 15-18]. Наличие



ETIC коррелирует с плохими клиническими исходами независимо от тяжести травмы [11, 16-18]. При повреждении тканей вследствие травмы или операции выделяются тканевые факторы, которые на местном, а затем системном уровне активируют гемокоагуляцию. Это вызывает тяжелую коагулопатию потребления, ведущую к расстройствам коагуляции по типу диссеминированного внутрисосудистого свертывания [19, 20]. Кроме того, гипоперфузия вследствие массивного кровотечения приводит к экспрессии тромбомодулина на эндотелиальных клетках [11, 21]. Комплекс тромбина-тромбомодулина активирует протеин C, что дополнительно угнетает коагуляцию, ингибирует активированные факторы V и VIII и усиливает фибринолиз, являющаяся активатор плазминогена и ускоряя формирование плазмينا. Также снижается активность тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза, что в дальнейшем приводит к гиперфибринолизу. Конечным результатом действия этого комплекса механизмов является ранняя коагулопатия вследствие системной антикоагуляции и гиперфибринолиза [22, 23].

В дополнение к ETIC и гиперфибринолизу дальнейшее прогрессирование коагулопатии связано с инфузией кристаллоидов, препаратов крови, и тяжелой анемией. Массивная кровопотеря приводит к анемии, которая снижает первичный гемостаз, ослабляя адгезию и агрегацию тромбоцитов. Трансфузия при МТ эритроцитов без дополнительного введения факторов свертывания и тромбоцитов приводит к дальнейшим нарушениям гемостаза вследствие как гемодилюции (дильуционная коагулопатия и тромбоцитопения), так и метаболических расстройств (ацидоз и гипокальциемия в связи с наличием цитрата в растворе для хранения препаратов крови и гипотермия вследствие трансфузии холодных растворов) [25, 27]. Ацидоз и гипокальциемия препятствуют нормальному гемостазу [27]. Гипотермия связана с нарушением активности как тромбоцитов, так и факторов свертывания [4.] Все эти «экзогенные» факторы способствуют порочному кругу прогрессирования коагулопатии вследствие «смертельной триады» – рефрактерной коагулопатии, прогрессирующей гипотермии и персистирующего метаболического ацидоза [4].

Прогнозирование МТ

Раннее распознавание и быстрое лечение способствуют улучшению результатов у пациентов с массивным кровотечением. Во многих ситуациях не ясно, при каком объеме кровопотери пациентам потребуется МТ.

При травмах и оперативных вмешательствах наиболее доступна оценка предполагаемого объема кровопотери эмпирически – в зависимости от анатомической локализации травмы и объема оперативного пособия:

- перелом предплечья – 300 мл;
- перелом плеча – 400 мл;

- перелом голени – 600 мл;
- перелом бедра – 1500 мл;
- перелом костей таза – 2000 мл;
- гемоторакс – 1500-2000 мл;
- перелом одного ребра – 200-300 мл;
- травма живота – до 2000 мл;
- перелом костей таза + забрюшинная гематома – 2000-4000 мл;
- перелом позвоночника – 500-1500 мл;
- скальпированная рана размером с ладонь – 500 мл;
- лапаротомия – 500-1000 мл;
- торакотомия – 700-1000 мл;
- ампутация голени – 700-1000 мл;
- остеосинтез крупных костей – 500-1000 мл;
- резекция желудка – 400-800 мл;
- гастрэктомия – 800-1400 мл;
- резекция толстой кишки – 800-1500 мл;
- кесарево сечение – 500-600 мл.

Модели для прогнозирования необходимости МТ у травмированных больных были разработаны с использованием клинических и лабораторных параметров [28-35]. Однако ни одна из них не идеальна [36]. Например, шкала TASH (англ. Trauma Associated Severe Hemorrhage) включает семь клинических и лабораторных показателей (уровень гемоглобина, избыток буферных оснований (англ. base excess, BE), систолическое артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), наличие свободной внутрибрюшной жидкости и/или сложные переломы, пол пациента) для комплексной оценки и предсказания необходимости МТ [34]. В другом исследовании [35] было показано, что простые и быстро доступные параметры, такие как наличие проникающей травмы, систолическое АД < 90 мм рт. ст., ЧСС > 120 в минуту, и положительные данные ультразвукового исследования живота при травме являются такими же достоверными критериями, как и другие, более сложные скрининговые системы для МТ.

Таким образом, принятие решения о начале выполнения протокола МТ должно быть основано на клинической оценке, подкрепленной лабораторными данными:

- клинически очевидное неконтролируемое массивное кровотечение, а также температура тела ниже 35 °С, систолическое АД < 90 мм рт. ст., ЧСС > 100 в минуту или психоэмоциональные нарушения;
- лабораторные данные: международное нормализованное отношение (МНО) > 1,5; pH < 7,3; BE < -2, концентрация гемоглобина < 100 г/л, хотя лабораторные данные – не обязательное требование для активации протокола;
- слабый ответ на проводимую инфузионную терапию.

Клинические подходы к трансфузии препаратов крови при МТ

Ранее пациенты с массивной кровопотерей, особенно вследствие травмы, изначально получали



инфузию коллоидных или кристаллоидных кровезаменителей. Продукты крови начинали вводить после 2 литров жидкостной реанимации, как правило, руководствуясь данными лабораторных тестов, поддерживая содержание гемоглобина > 100 г/л, тромбоцитов – > 50000 /мл, МНО $\leq 1,5$. Однако при соблюдении этих принципов кровопотеря продолжается в связи с тем, что дилуционная коагулопатия развивается быстрее, чем появляются изменения в лабораторных тестах. Математический анализ жидкостной реанимации показывает повышенную заболеваемость и смертность при использовании кристаллоидов. Опыт военных медиков и более глубокое понимание патофизиологии ЕТТС привело к более раннему использованию эритроцитов, плазмы, тромбоцитов и уменьшению использования кристаллоидов при реанимации. Математический анализ компонентной терапии препаратами крови в США показал, что при введении эритроцитов, плазмы и тромбоцитов в соотношении 1 : 1 : 1 получают 645 мл продукта, имеющего гематокрит 29%, коэффициент активности факторов свертывания 65% и количество тромбоцитов 90 000/мл [37], что максимально приближенно соответствует цельной крови, которая эффективна для лечения и профилактики ЕТТС. Ретроспективный анализ пациентов, получавших МТ в военных госпиталях США, показал снижение смертности с 66 до 19%, если соотношение эритроциты : плазма снижалось с 8 : 1 до 2 : 1 [38]. Показано, что высокое содержание плазмы и тромбоцитов по сравнению с эритроцитами улучшает выживаемость при военной травме у пациентов с МТ [39]. Тем не менее, эти и другие похожие исследования ретроспективны, что влияет на смещение показателя выживаемости в связи с тем, что выжившие пациенты, скорее всего, получили больше плазмы и тромбоцитов по отношению к эритроцитам по сравнению с умершими пациентами, потому что жили достаточно долго, чтобы получить эти продукты крови [40]. В недавнем проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании PROMMTT (PRospective Observational Multicenter Major Trauma Transfusion) изучили связь между показателями смертности и соотношением трансфузионных сред у больных с травмами. Это исследование показало уменьшение госпитальной смертности при соотношении эритроциты : плазма и эритроциты : тромбоциты $< 2 : 1$ в первые 6 часов [41].

В 2015 г. опубликованы результаты исследования PROPPR (Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios) по определению оптимального соотношения эритроциты : плазма : тромбоциты – 1 : 1 : 1 или 2 : 1 : 1 – и изучению его влияния на выживание, а также осложнения и продолжительность пребывания в стационаре [42]. В исследование были включены 680 пациентов в 12 госпиталях Северной Америки. В результате не было выявлено существенных различий в

летальности за 24 часа и 30 дней среди пациентов с массивными травматическими кровотечениями, получавших трансфузию плазмы, тромбоцитов и эритроцитов в соотношении 1 : 1 : 1 по сравнению с 1 : 1 : 2. Однако, в группе 1 : 1 : 1 больше пациентов достигли гемостаза и меньше умерли от кровотечения в течение 24 часов. Не выявлено отличий в отношении времени достижения гемостаза, объема трансфузии, осложнений, частоты необходимости хирургических процедур и функционального состояния.

Протокол массивной трансфузии

Протокол является способом улучшения координации и коммуникации между различными службами (хирурги, intensivists, медсестры, трансфузиологи, лаборатория и др.), во избежание задержки в оказании медицинской помощи. Внедрение стандартных протоколов показало улучшение выживаемости пациентов и снижение частоты развития полиорганной недостаточности и посттравматических осложнений [29].

Протокол должен включать следующие компоненты:

(I) время и показания для инициации протокола;

(II) уведомление службы переливания крови и лаборатории о запуске и остановке протокола;

(III) алгоритм лабораторного обследования (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время [АЧТВ], показатели содержания фибриногена, газов крови, общего анализа крови и тромбоэластографии, если она доступна);

(IV) подготовка и доставка продуктов крови;

(V) другие потребности по уходу за больным во время МТ (например, обогреватели крови).

Протокол может включать в себя подготовку и переливание стандартных пакетов препаратов крови на основании результатов лабораторных исследований [43-49].

У пациентов с массивным кровотечением мониторинг уровня фибриногена и раннее переливание концентрата фибриногена или криопреципитата могут быть потенциально полезными. Так, при акушерских кровотечениях показано, что у женщин с уровнем фибриногена > 4 г/л риск послеродового кровотечения значительно снижается. Аналогично, данные нейрохирургической и кардиохирургической практики показали, что склонность к кровотечениям увеличивается, если уровень фибриногена $< 1,5-2$ г/л [50, 51]. Ретроспективный обзор данных, полученных в госпиталях армии США, показал, что увеличение соотношения фибриноген : эритроциты связано с улучшением выживаемости и уменьшением смертности от кровотечений [52].

Существует опыт военных медиков НАТО по использованию свежезаготовленной цельной крови, когда не доступны препараты тромбоцитов, получаемые путем афереза. В ходе последних



военных событий в Ираке и Афганистане переживание цельной крови по сравнению с переливанием эритроцитов, плазмы и тромбоцитов уменьшало отек легких и других тканей, а также длительность механической вентиляции легких, и позволило осуществить раннее хирургическое закрытие ранений живота с минимальным риском внутрибрюшной гипертензии [53]. Кроме того, ретроспективный анализ показал, что пациенты, которые получили свежую цельную кровь в сочетании с компонентной терапией, характеризовались лучшими клиническими исходами по сравнению с теми, кто получил только компонентную терапию [54]. Однако необходимо повышенное внимание в отношении опасности передачи трансмиссивных инфекций и риска иммунологической реакции «трансплантат против хозяина» [55, 56].

Протокол массивной трансфузии у детей

Данные о педиатрических протоколах МТ ограничены и значительно отличаются в различных лечебных учреждениях [57, 58]. В большинстве учреждений используется одинаковый протокол как для взрослых, так и для детей [4]. По опубликованным результатам двух исследований, посвященных протоколу массивной трансфузии у детей, не показано уменьшения смертности в группе, получавшей продукты крови в соответствии с протоколом МТ, по сравнению с группой ретроспективного контроля без протокола МТ [59] или группой, в которой пациенты получали препараты крови по усмотрению врача [60]. Несмотря на полученные нулевые результаты в обоих исследованиях (вероятно, из-за малых размеров выборки [59, 60]), было отмечено, что реализация протокола массивной трансфузии для увеличения соотношения плазма : эритроциты целесообразна и в педиатрической практике [59].

Протокол массивной трансфузии, используемый в Днепропетровской областной клинической больнице имени И.И. Мечникова

1. Эмпирическая оценка данных о массивности кровопотери и показаний к МТ в зависимости от анатомической локализации травмы и объема оперативного пособия, подкрепленная лабораторными исследованиями.

2. Срочное исследование крови в лаборатории с целью определения ее группы и резус-принадлежности; содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, фибриногена; МНО, АЧТВ; кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газового состава крови; содержания лактата, электролитов). Немедленное начало трансфузии 4 доз одногруппной эритроцитомассы и 4 доз одногруппной свежемороженой плазмы (СЗП).

3. Обеспечение венозного доступа – катетеризация 2-3 периферических вен катетерами боль-

шого диаметра, не менее 1,4 мм (14-16-18 G). При невозможности обеспечить периферический доступ и при наличии показаний – обеспечение центрального венозного доступа. Оценка возможности инфузии под давлением.

4. При продолжении активного кровотечения, не дожидаясь результатов лабораторных анализов, следует проводить повторную трансфузию 4 доз одногруппной эритроцитомассы и 4 доз одногруппной СЗП с добавлением в схему терапии тромбоконцентрата.

5. При уровне фибриногена ниже 1-1,5 г/л показана трансфузия 5-10 доз криопреципитата.

6. На фоне трансфузионной терапии необходим динамический лабораторный контроль состояния пациента (общий анализ крови, уровни тромбоцитов, фибриногена, газов крови и КЩС, лактата).

7. Дальнейший объем и состав инфузионно-трансфузионной терапии определяют индивидуально для каждого пациента в зависимости от объема кровопотери, реакции на проводимую терапию и динамики лабораторных показателей. Целесообразно привлечение специалиста по гемотрансфузиологии.

8. Рекомендуются мониторинг и коррекция уровня ионизированного кальция (Ca^{2+}). Уровень ионизированного $Ca^{2+} < 0,9$ ммоль/л ассоциирован с повышением уровня летальности.

Целевыми конечными точками трансфузионной терапии являются: содержание гемоглобина 80-100 г/л, тромбоцитов $> 50-100$ тыс./мл, фибриногена > 1 г/л, $Ca^{2+} > 1$ ммоль/л; МНО $< 1,5$, рН = 7,35-7,45, ВЕ = ± 2 ; нормализация уровня лактата сыворотки; температура тела > 36 °С, диурез > 40 мл/ч; центральное венозное давление 0-5 мм рт. ст.

Проводимая трансфузионная терапия предполагает соблюдение соотношения эритроцитомасса : СЗП : тромбоконцентрат = 1 : 1 : 1.

Вопросы клинического внедрения протокола массивной трансфузии

В разных медицинских учреждениях различных стран существуют отличия в протоколах массивной трансфузии, которые обусловлены законодательной базой и соблюдением юридических вопросов, связанных с МТ.

Согласно данным англоязычных литературных источников о практике МТ в Европе и США, при разработке протокола массивной трансфузии важно, что лечебное учреждение устанавливает политику для экстренной ситуации в отношении заготовки и доставки продуктов крови. Также должны быть протоколы для введения резус-положительных эритроцитов пациенту с отрицательным или неидентифицированным резус-фактором; для использования АВО-несовместимой плазмы и введения антиген-положительных или непроверенных эритроцитов пациенту с соответствующими эритроцитарными аллогенными



антителами. Важно также следовать протоколам идентификации пациента, чтобы избежать при переливании ошибок несовместимости по системе АВО. Во многих ситуациях при травме имеет место чрезмерная потеря крови, и переливание необходимо начать как можно быстрее, без задержки, связанной с выполнением предтрансфузионного тестирования. В этих случаях трансфузию эритроцитов группы О (I) и плазмы группы АВ (IV) целесообразно начать до определения группы крови пациента. В качестве альтернативы было показано, что использование плазмы группы А (II) у травмированных больных, нуждающихся в неотложном переливании плазмы, при ограниченном наличии плазмы группы АВ (IV) не приводит к увеличению смертности или частоты осложнений, таких как гемолитическая реакция [61].

Важно получить и протестировать образец крови пациента как можно скорее после поступления, чтобы иметь возможность трансфузии совместимых продуктов крови при их наличии. Это помогает минимизировать ошибки АВО-типирования у пациентов, которые получили несколько единиц эритроцитов группы О (I) и плазмы группы АВ (IV).

Частота появления антирезус-антител после переливания резус-положительных продуктов крови резус-отрицательному пациенту составляет около 20% для эритроцитов и 4% – для тромбоцитов [62-64]. Особенно важно предотвратить образование антирезус-антител у женщин детородного возраста, потому что они могут вызвать гемолитическую болезнь плода и новорожденного при будущих беременностях. Таким образом, женщины детородного возраста должны получать резус-отрицательные эритроциты. Тем не менее, допустимо переливание резус-положительных эритроцитов женщине детородного возраста с отрицательным или неидентифицированным резус-фактором после того как определенное количество (например, 8 единиц) резус-отрицательных эритроцитов уже перелито, учитывая имеющиеся в наличии препараты крови и вероятность выживания пациентки.

Каждое учреждение должно иметь политику, определяющую использование резус-положительных продуктов у резус-отрицательных или резус-неидентифицированных больных, в том числе использование резус-положительных продуктов для мужчин и женщин старше детородного возраста (обычно старше 50 лет) и после введения определенного количества единиц резус-отрицательных эритроцитов. Кроме того, может быть рассмотрено использование резусных иммуноглобулинов (RhIG) для предотвращения антирезус-аллоиммунизации у резус-отрицательных пациентов, получающих резус-положительные продукты крови. Практика показывает, что использование RhIG более распространено, когда резус-положительные тромбоциты введены резус-

отрицательным пациентам. Риск гемолиза необходимо взвесить в сравнении с пользой предотвращения аллоиммунизации, особенно когда RhIG вводят пациенту, который получил более 1 или 2 единиц резус-положительных эритроцитов.

Еще одним важным фактором является наличие устройств для быстрой (около 20 минут) разморозки плазмы для пациентов, нуждающихся в МТ. Ускоренное переливание плазмы у пациентов, требующих МТ, приводит к снижению летальности и общей потребности в переливании [65]. Для того чтобы ускорить переливание плазмы в процессе реанимации, многие учреждения имеют определенное количество размороженной плазмы, доступной для немедленного переливания. Однако группу АВ (IV) имеет только 4% населения, а размороженная плазма может храниться только в течение 5 дней. Таким образом, некоторые учреждения используют плазму группы А (II) (некоторые с анти-В титром < 100) для начальной трансфузии в ожидании тестирования пациента по системе АВО [66]. Другим вариантом может быть использование жидкой плазмы группы АВ, консервированной в цитрат-фосфат-декстрозе и имеющей 26-дневный срок годности. Потенциальными недостатками жидкой плазмы являются содержание в ней лимфоцитов и эритроцитов, что вызывает риск иммунных реакций, и более низкое содержание факторов свертывания.

РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ТРАНСФУЗИОННОЙ ПРАКТИКИ В УКРАИНЕ

В Украине практика трансфузионной терапии регламентирована рядом документов.

Действует «Інструкція з переливання крові та її компонентів», утверждённая приказом МЗ Украины от 05.07.1999 г. № 164. Приведем выдержки из этого документа, важные для выполнения протокола МТ.

«Консервовану кров та її компоненти можна переливати тільки в тому разі, якщо група та резус-належність співпадають у донора та реципієнта. У виключних випадках при відсутності одногрупної за системою АВО крові та її компонентів і при наявності невідкладних показань до переливання, можливе переливання крові групи 0 (I) резус-негативної («універсальний донор») реципієнту з будь-якою групою крові в об'ємі до 500 мл (за винятком дітей). Кров резус-негативних донорів групи А (II) чи В (III) можна переливати реципієнтам не тільки при умові однакової групи, але (в термінових випадках) й реципієнту з АВ (IV) групою, незалежно від його резус-належності. Відповідно, при відсутності можливості переливання одногрупної крові може бути перелитий концентрат еритроцитів (кров) 0 (I) резус-позитивної групи – резус-позитивному реципієнту будь-якої групи за системою АВО. Резус-позитивна кров групи А (II) або В (III) може бути перелита резус-позитивному реципієнту з групою АВ (IV).



Пряме переливання крові. Переливання крові безпосередньо від донора хворому без стадій стабілізації та консервації називається прямим методом переливання. Таким методом можна переливати тільки цільну кров і застосовувати його можна лише за відсутності компонентів крові. Шлях введення – тільки внутрішньовенний. Технологія застосування цього методу не передбачає використання фільтрів під час переливання, що суттєво збільшує ризик попадання в кров'яне русло реципієнта мікротромбів, котрі неминуче утворюються в системі для переливання і можуть бути причиною виникнення тромбоемболії дрібних розгалужень легеневої артерії. Ця обставина обмежує показання до прямого переливання крові. Його слід трактувати як вимушений лікувальний захід в екстремальній ситуації у разі розвитку раптової масивної крововтрати і відсутності в арсеналі лікаря запасів еритроцитів свіжозамороженої плазми, кріопреципітату. Замість прямого переливання крові при екстремальних станах можна вдатись до переливання свіжозаготовленої, так званої «теплої» консервованої крові».

Однако в этом документе нет информации о правилах соблюдения безопасности в отношении вирусного заражения (ВИЧ, гепатиты) при трансфузии свежезаготовленной крови.

Некоторые правила тестирования крови приведены в Законе Украины № 2861-VI «Про запобігання захворюванню на СНІД та соціальний захист населення» от 23.12.2010 г.

«Стаття 8. Лабораторне дослідження донорської крові та її компонентів.

1. Обов'язковому лабораторному дослідженню на наявність ВІЛ-інфекції підлягає кров (її компоненти), отримана від донорів крові (її компонентів), органи, тканини та інші біологічні матеріали людини, призначені для застосування в медичній практиці.

2. Переливання отриманої від донорів крові (її компонентів) і використання в медичній практиці отриманих від донорів органів, тканин та інших біологічних матеріалів людини дозволяються лише після обов'язкового лабораторного дослідження на ВІЛ-інфекцію та підтвердження відсутності збудника ВІЛ-інфекції у призначених для зазначеного використання біологічних матеріалах.

3. У разі виникнення реальної загрози життю особи, єдиним засобом врятування якої є термінове переливання крові, та відсутності належним чином перевіреної донорської крові за усвідомленою інформованою згодою хворого або його законного представника допускається переливання крові, перевіреної на ВІЛ-інфекцію з використанням тестів для експрес-діагностики, що пройшли випробування в акредитованих в установленому законодавством порядку лабораторіях і мають документальне підтвердження щодо їх якості».

Наиболее современные данные о МТ включены в клинический протокол «Акушерські кровотечі», представленный в приказе МЗ Украины от 24.03.14 г. № 205.

«При тяжкій, вкрай тяжкій або смертельній крововтраті співвідношення СЗП та еритроцитарної маси має бути 1 : 1. У випадках профузної неконтрольованої кровотечі і за відсутності еритромаси необхідної групової належності можливе застосування О (I) Rh (-) негативної еритромаси або донорської крові належної групи».

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВКЛЮЧЕННЫЕ В ПРОТОКОЛ МТ

Рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) допущен FDA (Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США) для лечения кровотечений у пациентов с врожденной недостаточностью фактора VII и пациентов с гемофилией А или В.

Тем не менее, существует опыт его использования во многих ситуациях, связанных с массивной трансфузией. В нескольких клинических испытаниях у пациентов с травмой или перенесших операцию применение rFVIIa не способствовало улучшению клинических исходов [67-70]. Кроме того, использование rFVIIa было связано с увеличением риска тромботических осложнений [71, 72]. Таким образом, риск и преимущества использования rFVIIa у больных с массивной трансфузией остаются недостаточно ясны.

Некоторые эксперты предполагают, что rFVIIa должен быть удален из протокола терапии массивного кровотечения [73]. Если врач хочет использовать rFVIIa в качестве дополнительной терапии массивной кровопотери, он должен сделать это как можно раньше, в то время, когда гемостаз еще не сильно скомпрометирован [74].

Концентрат протромбинового комплекса (КПК) используют для лечения врожденных расстройств коагуляции и прерывания эффекта варфарина у больных с активным кровотечением, подлежащих неотложным медицинским процедурам. КПК содержит факторы II, VII, IX и X, и протеины С и S, с вариациями их количества между различными продуктами. Таким образом, важно знать, какие продукты КПК доступны в медучреждении. КПК может быть трехфакторным (отсутствует фактор VII), или четырехфакторным. На сегодняшний день нет проспективных рандомизированных контролируемых исследований, которые позволили бы оценить эффективность и безопасность применения КПК при массивном кровотечении. К тому же, КПК может быть связан с риском увеличения частоты тромбоэмболических осложнений (как показано в исследованиях на животных) [75, 76]. Следовательно, желательность обсуждать риски и преимущества использования КПК в качестве дополнительной терапии в любом протоколе массивной трансфузии, а при его использовании постоянно их переоценивать.



В нескольких небольших проспективных исследованиях показано, что концентрат фибриногена может снизить периоперационные кровотечения и потребность в переливании [77-80]. Также в нескольких проспективных исследованиях было показано, что концентрат фибриногена в сочетании с КПК уменьшал потребность в трансфузии и смертность при травме [81, 82]. В США концентрат фибриногена рекомендован у пациентов с врожденным дефицитом фибриногена, однако не одобрен для использования в качестве дополнительной терапии у пациентов, нуждающихся в МТ. Поэтому рекомендуется обсудить риск и пользу использования концентрата фибриногена в составе протокола массивной трансфузии в каждом конкретном случае [83].

Антифибринолитические агенты, такие как транексамовая кислота, продемонстрировали снижение смертности у травматологических больных как при гражданской [84], так и при боевой травме [85], особенно, если она вводится в начале процесса реанимации (до 3 часов от момента травмы, предпочтительно в течение первого часа) [86]. Исследование MATTERS (Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation Study) показало, что в военной обстановке среди пациентов, получающих транексамовую кислоту, даже при более серьезных ранениях, смертность была ниже, чем в группе лиц, не получающих данный препарат [85]. Кроме того, терапия транексамовой кислотой является экономически эффективной в странах с любым уровнем доходов, что было показано в рандомизированном контролируемом исследовании CRASH-2 (Clinical Randomisation of tranexamic Acid in Significant Haemorrhage) с участием лиц из гражданской популяции [87]. Также было показано, что транексамовая кислота уменьшает кровопотерю во время кесарева сечения и риск прогрессирования тяжелого послеродового кровотечения [88, 89]. Небольшие исследования также показали, что транексамовая кислота уменьшает кровопотерю у педиатрических пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства и ортопедическую хирургию сколиоза [90]. Поэтому рекомендуется, чтобы применение транексамовой кислоты было обязательной частью процесса ранней реанимации.

ЛАБОРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ В ТЕЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА МТ

Протокол массивной трансфузии требует адекватного лабораторного контроля доставки кислорода, гемостаза и метаболического статуса для оценки и коррекции возможных нарушений. Кроме того, лабораторные результаты могут быть использованы для ретроспективного анализа с целью оценить необходимость МТ. Например, если все пациенты в отделении интенсивной терапии имеют низкое содержание фибриногена, то увеличивают объем трансфузии

криопреципитата или концентрата фибриногена. Метаболический мониторинг используют для контроля метаболических нарушений, таких как гиперкалиемия и гипокальциемия. Измерение газового состава артериальной крови полезно для мониторинга оксигенации.

Мониторинг гемостаза у больных с МТ является сложной задачей, потому что нет достоверных методов анализа процесса коагуляции, которые могут точно и своевременно выявить коагулопатию у пациентов при массивном кровотечении. Обычные тесты оценки коагуляции, такие как определение протромбинового индекса (ПТИ), АЧТВ и уровня фибриногена, не доступны в режиме реального времени. Кроме того, эти тесты не позволяют обнаруживать некоторые гемостатические аномалии, такие как дисфункции тромбоцитов, гиперфибринолиз и дефицит фактора XIII. Они также не позволяют количественно оценить вклад про- и антикоагулянтных факторов [91, 92]. Хотя результаты этих обычных коагуляционных тестов не дают возможности прогнозировать потребность в МТ и имеют ограниченную ценность для контроля терапии компонентами крови в режиме реального времени [93], они должны быть оценены ретроспективно, чтобы помочь в исправлении каких-либо ошибок, возникающих в процессе реанимации и постоянно совершенствовать протокол массивной трансфузии.

Недавно было высказано предположение, что исследование гемостаза в режиме реального времени такими методами, как тромбоэластография (TEG) и тромбоэластометрия (ROTEM), может быть эффективно для оценки коагулопатии у больных, нуждающихся в МТ [94]. Эти анализы предлагают клиницистам графическое представление процесса коагуляции. Кроме того, параметры, полученные с помощью TEG/ROTEM, могут обеспечить количественную оценку отдельных компонентов гемостатического процесса у пациентов.

Следовательно, использование TEG/ROTEM может предоставить современную информацию для управления терапией компонентами крови [94]. Есть несколько преимуществ использования TEG/ROTEM [4]. Во-первых, время для проведения этих анализов меньше по сравнению с обычными анализами (15-30 минут), таким образом, они могут быть использованы в сочетании с клинической оценкой для быстрого принятия решений [95]. Во-вторых, благодаря этим анализам может быть обнаружен гиперфибринолиз, важный компонент гемостатических нарушений у пациентов с массивной трансфузией, не определяемый с помощью ПТИ и АЧТВ [94]. В-третьих, в отличие от ПТИ и АЧТВ, с помощью которых можно оценивать только вторичный гемостаз, TEG/ROTEM позволяют оценить все фазы коагуляции, такие как вклад тромбоцитов в первичный гемостаз и фактор XIII, укрепляющий фибриновый сгусток. В-четвертых, TEG/ROTEM



может быть выполнена у пациента с истинной температурой, что делает их более чувствительными для обнаружения коагулопатии вследствие гипотермии [96]. Было показано, что проведение TEG/ROTEM уменьшает потребность в переливании крови и необходимость использования МТ у пациентов, перенесших сердечно-сосудистые вмешательства и трансплантацию печени [97-100]. Тем не менее, по данным Кокрановского обзора, нет достаточных доказательств того, что использование TEG/ROTEM способствует уменьшению заболеваемости и смертности у пациентов с МТ [101]. До сих пор не существует единого мнения об использовании TEG/ROTEM для мониторинга и коррекции трансфузионной терапии у пациентов с МТ [102].

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МАССИВНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

Рекомендуется, чтобы современная тактика гемостатической терапии была основана на контроле целевых точек гемокоагуляции (тромбоэластометрия, тромбоэластография). При отсутствии возможности мониторинга гемокоагуляции при помощи TEG/ROTEM существует понятие эмпирической гемостатической терапии МТ [103], которая предполагает следующие обязательные компоненты:

- тщательный хирургический контроль кровотечения – как неотложное мероприятие гемостатической терапии;
- предотвращение гиперфибринолиза – транексамовая кислота (10-20 мг/кг) должна быть введена как можно быстрее после травмы (в первые 3 часа);
- улучшение формирования сгустка – показано внутривенное введение 4-8 г концентрата фибриногена (при его отсутствии – СЗП + криопреципитат) + тромбоциты (при показателях менее 50 000-100 000/мм³);
- увеличение продукции тромбина – введение внутривенно концентрата протромбинового комплекса в дозе 20 ЕД/кг. При его недостаточной эффективности возможно внутривенное введение активированного фактора VII и фактора XIII для увеличения стабильности сгустка.

РЕИНФУЗИЯ АУТОКРОВИ

При ранениях крупных кровеносных сосудов, органов грудной клетки и живота во время операций хирург может обнаружить значительное количество крови, излившейся вследствие внутреннего кровотечения в полости организма. Такую кровь сразу после остановки продолжающегося кровотечения необходимо собрать с помощью специальных аппаратов (Cell-Saver) или полимерных устройств для реинфузии.

Реинфузия крови в сосудистое русло пациента осуществляется через микропористые фильтры для реинфузии. Ввиду потенциальной возможности бактериального загрязнения в реинфузиру-

емую аутокровь добавляют антибиотик широкого спектра действия.

Обязательным условием перед реинфузией собранной крови является проверка ее пригодности путем проведения пробы Бакстера на наличие гемолиза. Образец из собранного объема излившейся крови центрифугируют и оценивают надосадочный слой. В случае пригодности крови для реинфузии надосадочный слой плазмы будет прозрачным с обычным желтым оттенком. Если в собранной крови уже наступил гемолиз, надосадочный слой будет иметь коричневый цвет, свидетельствующий о высоком содержании свободного гемоглобина и непригодности собранной крови для реинфузии.

Абсолютные противопоказания для реинфузии крови: гемолиз эритроцитов; гнойно-септические заболевания; ранение полого органа; загрязнение препаратами, не разрешенными к парентеральному применению; загрязнение бетадином, перекисью водорода, дистиллированной водой, спиртом, гемостатическими препаратами на основе коллагена.

ОСЛОЖНЕНИЯ МАССИВНОЙ ТРАНСФУЗИИ

Кроме риска обычных трансфузионных реакций, которые происходят при переливании одной единицы крови, пациенты с МТ подвержены риску других неблагоприятных событий из-за больших объемов переливания, например гипокальциемии и ацидозу вследствие использования цитрата натрия и переохлаждения из-за холодных продуктов (таблица) [4]. Состояние пациента следует тщательно контролировать в отношении этих осложнений, поскольку они могут внести свой вклад в дальнейшее развитие коагулопатии. Педиатрические пациенты, пациенты с уже существующей сердечной, печеночной и почечной патологией или пожилые пациенты более подвержены риску развития этих осложнений.

Другой потенциальный риск – использование длительно хранящихся эритроцитов, хотя данные рандомизированных контролируемых исследований в отношении связи срока хранения эритроцитов и исхода у пациента отсутствуют. В недавнем мета-анализе исследований влияния срока хранения эритроцитов предполагается, что использование «старых» эритроцитов коррелировало с повышенной смертностью [104]. Однако большинство данных мета-анализа было получено из ретроспективных наблюдений. Недавнее крупное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное с участием преждевременно рожденных детей с очень низкой массой тела при рождении – ARIPI (Age of Red blood cells In Premature Infants), не обнаружило связи между использованием свежих эритроцитов и летальностью [105]. Несколько других исследований (например, RECESS [REd Cell Storage duration Study]) продолжаются в настоящее время с целью изучения влияния срока хранения эритроцитов на клинический исход переливания [106].



Таблица. Осложнения массивной трансфузии [4]

Неблагоприятные события	Комментарии и потенциальные методы лечения
Трансфузионные реакции	
Аллергические (от простой крапивницы до анафилаксии)	Возможно назначение стероидов и антигистаминных препаратов (димедрола)
Гемолитические (немедленного и отсроченного типа)	Могут быть сокращены, путем назначения крови группы O (I) и плазмы группы AB (IV) для неотложного восполнения кровопотери
Лихорадка без гемолитической реакции	Диагноз исключения
Иммунологические реакции	
Острое повреждение легких, связанное с гемотрансфузией (TRALI)	Заболеваемость может быть уменьшена путем переливания только мужской плазмы
Иммуномодуляция, связанная с гемотрансфузией (TRIM)	Может быть фактором, ответственным за повышенный риск бактериальной инфекции
Реакция «трансплантат против хозяина», связанная с гемотрансфузией (Ta-GVHD)	Облучение препаратов клеток крови у пациентов с повышенным риском (например, новорожденных и пациентов с иммуносупрессией)
Посттрансфузионная пурпура (ПТП)	Можно проводить терапию с помощью внутривенной инфузии иммуноглобулина, назначения стероидов или обменного плазмафереза
Метаболические осложнения	
Гипокальциемия	Связана с перегрузкой цитратом при быстрой трансфузии большого объема препаратов крови. Риску гипокальциемии подвержены новорожденные и пациенты с уже существующими заболеваниями печени. Необходимы мониторинг и коррекция уровня кальция в плазме
Гипомагниемия	Связана с вливанием большого объема жидкостей с низким содержанием магния и с перегрузкой цитратом при быстрой трансфузии большого объема препаратов крови. Необходимы мониторинг и коррекция уровня магния в плазме
Гиперкалиемия	Связана с гемолизом эритроцитов при длительном хранении. В группе риска для гиперкалиемии находятся новорожденные и пациенты с уже существующими сердечными и почечными заболеваниями. Необходимы мониторинг и коррекция уровня калия в плазме. Желательно использование «свежих» эритроцитов (5-10 дней)
Гипокалиемия	Связана с трансфузией эритроцитов, выбросом гормонов стресса и метаболическим алкалозом. Необходимы мониторинг и коррекция уровня калия в плазме
Метаболический алкалоз	Связан с перегрузкой цитратом. Необходим мониторинг кислотно-основного состояния
Ацидоз	Связан с гипоперфузией, дисфункцией печени и цитратной перегрузкой. Необходим мониторинг кислотно-основного состояния
Гипотермия	Связана с вливанием холодных жидкостей и продуктов крови, полостными операциями, нарушением теплопродукции и теплового контроля. Новорожденные и младенцы находятся в группе повышенного риска. Следует использовать подогретую кровь
Другие неблагоприятные события	
Нарушения гемостаза	В результате сложного механизма
Инфекции	Могут быть результатом трансфузии продуктов крови или других реанимационных процедур, таких как операции
Перегрузка жидкостью, отек легких, посттрансфузионная циркуляторная перегрузка, связанная с гемотрансфузией (ТАСО)	Следует отличать от TRALI. Повышенный риск у новорожденных пациентов с уже существующей сердечной патологией. Можно использовать оксигенотерапию и диуретики
Воздушная эмболия	Редкое фатальное осложнение. Должны соблюдаться инструкции и/или протоколы использования быстрой трансфузии

Выводы

Массивное кровотечение требует немедленной массивной трансфузии препаратов крови для поддержания адекватной доставки кислорода и гемостаза.

Для оптимальной интенсивной терапии у пациентов с массивным кровотечением, независимо от этиологии (травма, акушерство, хирургия), необходимы эффективная подготовка и сотрудничество между врачами-анестезиологами,



интенсивистами, трансфузиологами и другими клиническими и лабораторными специалистами. Хорошо отработанный протокол массивной трансфузии является ценным инструментом для обозначения того, какие продукты крови должны быть заготовлены; определения алгоритмов лабораторной и клинической диагностики; триггерных и целевых лабораторных и клинических показателей; планирования распределения обязанностей и облегчения коммуникации между привлеченным персоналом.

У пациентов с массивной травматической кровопотерей необходимо практиковать принципы Damage Control Resuscitation и максимально раннее использование трансфузии препаратов крови.

Пациенты с тяжелой политравмой нередко поступают в стационар с проявлениями ранней травматической коагулопатии (early trauma induced coagulopathy, ETIC), что коррелирует с высокой смертностью. Этиология ETIC, скорее всего, многофакторная. Согласно современным данным считают, что пациентам с травмой для улучшения результатов лечения требуется ранняя трансфузия плазмы, тромбоцитов и эритроцитов в высоком соотношении.

Кроме того, доказано, что транексамовая кислота уменьшает смертность у травматологических больных, которым необходима массивная трансфузия.

Более широкое использование криопреципитата или концентрата фибриногена может быть полезным у пациентов с массивной трансфузией в акушерстве.

Риски и преимущества других методов лечения (концентрат протромбинового комплекса, рекомбинантный активированный фактор VII или свежезаготовленная кровь) четко не определены.

Следует внимательно мониторировать и корректировать нарушения обмена веществ и гемокоагуляции.

Продолжаются исследования с целью уточнения оптимальных соотношений продуктов крови; возможностей интенсивной терапии на основании клинического мониторинга гемокоагуляции в режиме реального времени; использования альтернативных методов лечения и интеграции результатов лабораторных испытаний в интенсивную терапию пациентов с массивным кровотечением [107].

В отечественной клинической практике остается нерешенным ряд вопросов массивной трансфузии, в том числе:

- использование крови с групповой принадлежностью 0 (I) Rh- (отр.) в качестве универсальной в достаточном объеме;
- использование свежезаготовленной («теплой») донорской крови у пациентов в критических состояниях с жизнеугрожающим кровотечением при отсутствии или недостаточной эффективности компонентной терапии;
- наличие концентрата фибриногена для исполь-

зования в качестве стартового препарата при массивной кровопотере;

- внедрение тромбоэластографии/тромбоэластометрии как наиболее достоверных методов оценки коагулопатии и гемостатической терапии.

Список литературы

1. Raymer J.M., Flynn L.M., Martin R.F. Massive transfusion of blood in the surgical patient // *Surg Clin North Am* 2012; 92: 221-34.
2. Levy J.H. Massive transfusion coagulopathy // *Semin Hematol* 2006; 43: S59-63.
3. Malone D.L., Hess J.R., Fingerhut A. Massive transfusion practices around the globe and a suggestion for a common massive transfusion protocol // *J Trauma* 2006; 60: S91-6.
4. Diab Y.A., Wong E.C., Luban N.L. Massive transfusion in children and neonates // *Br J Haematol* 2013; 161: 15-26.
5. Seghatchian J., Samama M.M. Massive transfusion: an overview of the main characteristics and potential risks associated with substances used for correction of a coagulopathy // *Transfus Apher Sci* 2012; 47: 235-43.
6. Deaths and Mortality. Centers for Disease Control and Prevention, 2010. Available from <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/deaths.htm> (accessed 13 August 2013).
7. Sauer A., Moore F.A., Moore E.E., et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment // *J Trauma* 1995; 38: 185-93.
8. Holcomb J.B., Jenkins D., Rhee P., et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma // *J Trauma* 2007; 62: 307-10.
9. Como J.J., Dutton R.P., Scalet T.M., Edelman B.B., Hess J.R. Blood transfusion rates in the care of acute trauma // *Transfusion* 2004; 44: 809-13.
10. Friedman A.J. Obstetric hemorrhage // *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27: S44-8.
11. Brohi K., Singh J., Heron M., Coats T. Acute traumatic coagulopathy // *J Trauma* 2003; 54: 1127-30.
12. Chesebro B.B., Rahn P., Carles M., et al. Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice // *Shock* 2009; 32: 659-65.
13. Gruen R.L., Brohi K., Schreiber M., et al. Hemorrhage control in severely injured patients // *Lancet* 2012; 380: 1099-108.
14. Reiss R.F. Hemostatic defects in massive transfusion: rapid diagnosis and management // *Am J Crit Care* 2000; 9: 158-65.
15. Floccard B., Rugeri L., Faure A., et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study // *Injury* 2012; 43: 26-32.
16. Hendrickson J.E., Shaz B.H., Pereira G., et al. Coagulopathy is prevalent and associated with adverse outcomes in transfused pediatric trauma patients // *J Pediatr* 2012; 160: 204-9.
17. MacLeod J.B., Lynn M., McKenney M.G., Cohn S.M., Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma // *J Trauma* 2003; 55: 39-44.
18. Patregnani J.T., Borgman M.A., Maegele M., Wade C.E., Blackburn L.H., Spinella P.C. Coagulopathy and shock on admission is associated with mortality for children with traumatic injuries at combat support hospitals // *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 273-7.
19. Lustenberger T., Talving P., Kobayashi L., et al. Early coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury: relationship with hypoperfusion challenged // *J Trauma* 2010; 69: 1410-4.
20. Talving P., Lustenberger T., Lam L., et al. Coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury in children // *J Trauma* 2011; 71: 1205-10.
21. Sihler K.C., Napolitano L.M. Complications of massive transfusion // *Chest* 2010; 137: 209-20.
22. Bolliger D., Grolinger K., Tanaka K.A. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution // *Anesthesiology* 2010; 113: 1205-19.
23. Sorensen B., Fries D. Emerging treatment strategies for trauma induced coagulopathy // *Br J Surg* 2012; 99(Suppl. 1): 40-50.
24. Ickx B.E. Fluid and blood transfusion management in obstetrics // *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 1031-5.
25. 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: 951-60.
26. Watts D.D., Trask A., Soeken K., Perdue P., Dols S., Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypo-



- thermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity // *J Trauma* 1998; 44: 846-54.
27. Martini W.Z., Holcomb J.B. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs // *Ann Surg* 2007; 246: 831-5.
28. Stanworth S.J., Morris T.P., Gaarder C., et al. Reappraising the concept of massive transfusion in trauma // *Crit Care* 2010; 14: R239.
29. Cotton B.A., Au B.K., Nunez T.C., Gunter O.L., Robertson A.M., Young P.P. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications // *J Trauma* 2009; 66: 41-8; discussion 8-9.
30. Cancio L.C., Wade C.E., West S.A., Holcomb J.B. Prediction of mortality and of the need for massive transfusion in casualties arriving at combat support hospitals in Iraq // *J Trauma* 2008; 64: S51-5; discussion S5-6.
31. McLaughlin D.F., Niles S.E., Salinas J., et al. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients // *J Trauma* 2008; 64: S57-63; discussion S63.
32. Schreiber M.A., Perkins J., Kiraly L., Underwood S., Wade C., Holcomb J.B. Early predictors of massive transfusion in combat casualties // *J Am Coll Surg* 2007; 205: 541-5.
33. Maegele M., Lefering R., Wafaisade A., et al. Revalidation and update of the TASH-score: a scoring system to predict the probability for massive transfusion as a surrogate for life-threatening haemorrhage after severe injury // *Vox Sang* 2011; 100: 231-8.
34. Yucel N., Lefering R., Maegele M., et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma // *J Trauma* 2006; 60: 1228-36; discussion 36-7.
35. Nunez T.C., Voskresensky I.V., Dosssett L.A., Shinall R., Dutton W.D., Cotton B.A. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? // *J Trauma* 2009; 66: 346-52.
36. Curry N., Davis P.W. What's new in resuscitation strategies for the patient with multiple trauma? // *Injury* 2012; 43: 1021-8.
37. Armand R., Hess J.R. Treating coagulopathy in trauma patients // *Transfus Med Rev* 2003; 17: 223-31.
38. Borgman M.A., Spinella P.C., Perkins J.G., et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital // *J Trauma* 2007; 63: 805-13.
39. Johansson P.I., Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets—a review of the current literature // *Transfusion* 2010; 50: 701-10.
40. Dzik W.H., Blajchman M.A., Fergusson D., et al. Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products - massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel // *Crit Care* 2011; 15: 242.
41. Holcomb J.B., del Junco D.J., Fox E.E., et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks // *JAMA Surg* 2013; 148: 127-36.
42. Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S., et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial // *JAMA* 2015; 313(5): 471-82.
43. Shaz B.H., Dente C.J., Harris R.S., MacLeod J.B., Hillyer C.D. Transfusion management of trauma patients // *Anesth Analg* 2009; 108: 1760-8.
44. Cotton B.A., Guy J.S., Morris J.A.Jr., Abumrad N.N. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies // *Shock* 2006; 26: 115-21.
45. Cushing M., Shaz B.H. Blood transfusion in trauma patients: unresolved questions // *Minerva Anestesiol* 2011; 77: 349-59.
46. Dente C.J., Shaz B.H., Nicholas J.M., 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: 1616-24.
47. Nunez T.C., Young P.P., Holcomb J.B., Cotton B.A. Creation, implementation, and maturation of a massive transfusion protocol for the exsanguinating trauma patient // *J Trauma* 2010; 68: 1498-505.
48. O'Keeffe T., Refaai M., Tchorz K., Forestner J.E., Sarode R. A massive transfusion protocol to decrease blood component use and costs // *Arch Surg* 2008; 143: 686-90; discussion 90-1.
49. Riskin D.J., Tsai T.C., Riskin L., et al. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction // *J Am Coll Surg* 2009; 209: 198-205.
50. Gerlach R., Tolle F., Raabe A., Zimmermann M., Siegemund A., Seifert V. Increased risk for postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity: implications of a prospective study // *Stroke* 2002; 33: 1618-23.
51. Blome M., Isgro F., Kiessling A.H., et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and post-operative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery // *Thromb Haemost* 2005; 93: 1101-7.
52. Stinger H.K., Spinella P.C., Perkins J.G., et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital // *J Trauma* 2008; 64: S79-85; discussion S85.
53. Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W., et al. Fresh whole blood transfusions in coalition military, foreign national, and enemy combatant patients during Operation Iraqi Freedom at a U.S. combat support hospital // *World J Surg* 2008; 32: 2-6.
54. Spinella P.C., Perkins J.G., Grathwohl K.W., Beekley A.C., Holcomb J.B. Warm fresh whole blood is independently associated with improved survival for patients with combat-related traumatic injuries // *J Trauma* 2009; 66: S69-76.
55. Chandler M.H., Roberts M., Sawyer M., Myers G. The US military experience with fresh whole blood during the conflicts in Iraq and Afghanistan // *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 16: 153-9.
56. Gilstad C., Roschewski M., Wells J., et al. Fatal transfusion-associated graft-versus-host disease with concomitant immunohemolysis in a group A combat trauma patient resuscitated with group O fresh whole blood // *Transfusion* 2012; 52: 930-5.
57. Laverdiere C., Gauvin F., Hebert P.C., et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists // *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 335-40.
58. Ringer S.A., Richardson D.K., Sacher R.A., Keszler M., Churchill W.H. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care // *Pediatrics* 1998; 101: 194-200.
59. Hendrickson J.E., Shaz B.H., Pereira G., et al. Implementation of a pediatric trauma massive transfusion protocol: one institution's experience // *Transfusion* 2012; 52: 1228-36.
60. Chidester S.J., Williams N., Wang W., Groner J.I. A pediatric massive transfusion protocol // *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 1273-7.
61. Zielinski M.D., Johnson P.M., Jenkins D., Goussous N., Stubbs J.R. Emergency use of prethawed group A plasma in trauma patients // *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 69-74; discussion 74-5.
62. Yazer M.H., Triulzi D.J. Detection of anti-D in D- recipients transfused with D+ red blood cells // *Transfusion* 2007; 47: 2197-201.
63. Cid J., Carbasse G., Pereira A., et al. Platelet transfusions from D+ donors to D2 patients: a 10-year follow-up study of 1014 patients // *Transfusion* 2011; 51: 1163-9.
64. Molnar R., Johnson R., Sweat L.T., Geiger T.L. Absence of D alloimmunization in D- pediatric oncology patients receiving D-incompatible single-donor platelets // *Transfusion* 2002; 42: 177-82.
65. Radwan Z.A., Bai Y., Matijevic N., et al. An emergency department thawed plasma protocol for severely injured patients // *JAMA Surg* 2013; 148: 170-5.
66. Mehr C.R., Gupta R., von Recklinghausen F.M., Szczepiorkowski Z.M., Dunbar N.M. Balancing risk and benefit: maintenance of a thawed group A plasma inventory for trauma patients requiring massive transfusion // *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74: 1425-31.
67. Goodnough L.T., Spain D.A., Maggio P. Logistics of transfusion support for patients with massive hemorrhage // *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26: 208-14.
68. Boffard K.D., Riou B., Warren B., et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials // *J Trauma* 2005; 59: 8-15; discussion 15-8.
69. Hauser C.J., 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: 489-500.
70. Fries D. The early use of fibrinogen, prothrombin complex concentrate, and recombinant-activated factor VIIa in massive bleeding // *Transfusion* 2013; 53(Suppl. 1): 91-5S.
71. Levi M., Levy J.H., Andersen H.F., Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials // *N Engl J Med* 2010; 363: 1791-800.
72. Lin Y., Stanworth S., Birchall J., Doree C., Hyde C. Use of recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without hemophilia: a systematic review and meta-analysis // *Can Med Assoc J* 2011; 183: E9-19.
73. Callum J.L., Rizoli S. Assessment and management of massive bleeding: coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 522-8.
74. Perkins J.G., Schreiber M.A., Wade C.E., Holcomb J.B. Early versus late recombinant factor VIIa in combat trauma patients requiring massive transfusion // *J Trauma* 2007; 62: 1095-9; discussion 9-101.



75. Mitterlechner T, Innerhofer P, Streif W, et al. Prothrombin complex concentrate and recombinant prothrombin alone or in combination with recombinant factor X and FVIIa in dilutional coagulopathy: a porcine model // *J Thromb Haemost* 2011; 9: 729-37.
76. Grottko O, Braunschweig T, Spronk H.M., et al. Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury // *Blood* 2011; 118: 1943-51.
77. Fenger-Eriksen C., Jensen T.M., Kristensen B.S., et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial // *J Thromb Haemost* 2009; 7: 795-802.
78. Karlsson M., Ternstrom L., Hyllner M., et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study // *Thromb Haemost* 2009; 102: 137-44.
79. Rahe-Meyer N., Pichlmaier M., Haverich A., et al. Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study // *Br J Anaesth* 2009; 102: 785-92.
80. Rahe-Meyer N., Solomon C., Winterhalter M., et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoraco-abdominal aortic aneurysm surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 694-702.
81. Schochl 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.
82. Innerhofer P., Westermann I., Tauber H., et al. The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma // *Injury* 2013; 44: 209-16.
83. Tanaka K.A., Esper S., Bolliger D. Perioperative factor concentrate therapy // *Br J Anaesth* 2013; 111(Suppl. 1): i35-i49.
84. Shakur H., Roberts I., Bautista R., 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: 23-32.
85. Morrison J.J., Dubose J.J., Rasmussen T.E., Midwinter M.J. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) study // *Arch Surg* 2012; 147: 113-9.
86. 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: 1096-101, 1101.e1-2.
87. Guerriero C., Cairns J., Perel P., Shakur H., Roberts I. Costeffectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial // *PLoS One* 2011; 6: e1898787.
88. Roberts I., Ker K. Tranexamic acid for postpartum bleeding // *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 115: 220-1.
89. Ducloy-Bouthors A.S., Jude B., Duhamel A., et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage // *Crit Care* 2011; 15: R117.
90. Pasquali S.K., Li J.S., He X., et al. Comparative analysis of antifibrinolytic medications in pediatric heart surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 550-7.
91. Sethna N.F., Zurakowski D., Brustowicz R.M., Bacsik J., Sullivan L.J., Shapiro F. Tranexamic acid reduces intraoperative blood loss in pediatric patients undergoing scoliosis surgery // *Anesthesiology* 2005; 102: 727-32.
92. Tripodi A., Chantarangkul V., Mannucci P.M. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing // *Br J Haematol* 2009; 147: 77-82.
93. Mann K.G., Butenas S., Brummel K. The dynamics of thrombin formation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 17-25.
94. Dzik W.H.. Predicting hemorrhage using preoperative coagulation screening assays // *Curr Hematol Rep* 2004; 3: 324-30.
95. Davenport R., Khan S. Management of major trauma haemorrhage: treatment priorities and controversies // *Br J Haematol* 2011; 155: 537-48.
96. Bolliger D., Seeberger M.D., Tanaka K.A. Principles and practice of thromboelastography in clinical coagulation management and transfusion practice // *Transfus Med Rev* 2012; 26: 1-13.
97. Kettner S.C., Kozek S.A., Groetzner J.P., et al. Effects of hypothermia on thromboelastography in patients undergoing cardiopulmonary bypass // *Br J Anaesth* 1998; 80: 313-7.
98. Girdauskas E., Kempfert J., Kuntze T., et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 1117-24.e2.
99. Ak K., Isbir C.S., Tetik S., et al. Thromboelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective CABG: a prospective randomized study // *J Card Surg* 2009; 24: 404-10.
100. Wikkelsøe A.J., Afshari A., Wetterslev J., Brok J., Moeller A.M. Monitoring patients at risk of massive transfusion with thromboelastography or thromboelastometry: a systematic review // *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 1174-89.
101. Coakley M., Reddy K., Mackie I., Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests // *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 548-53.
102. Afshari A., Wikkelsøe A., Brok J., Moller A.M., Wetterslev J. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion // *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD007871.
103. Grottko O., et al. Rational and timely use of coagulation factor concentrates in massive bleeding without point-of-care coagulation monitoring. In Annual update in intensive care and emergency medicine 2015. Ed. J-L Vincent: Springer, 2015. - P471-479.
104. Wang D., Sun J., Solomon S.B., Klein H.G., Natanson C. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis // *Transfusion* 2012; 52: 1184-95.
105. Fergusson D.A., Hebert P., Hogan D.L., et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial // *J Am Med Assoc* 2012; 308: 1443-51.
106. Cohen B., Matot I. Aged erythrocytes—a fine wine or sour grapes? // *Br J Anaesth* 2013; 111(S1): i62-i70.
107. Pham H.P., Shaz B.P. Update on massive transfusion // *Br J Anaesth* 2013; 111 (S1): i71-i82.