



WHAT'S NEW IN INTENSIVE CARE

Coagulation support during perioperative bleeding management



Derek J. B. Kleinveld^{1,2*}, Nicola Curry³ and Jerrold H. Levy⁴

Коагуляционная поддержка в терапии периоперационного кровотечения Перевод В.С. Гороховского



Коагуляционная поддержка в терапии периоперационного кровотечения

Derek J. B. Kleinveld, Nicola Curry , Jerrold H. Levy

Кровотечение является ведущей причиной периоперационной летальности [1]. В периоперационных условиях операция, контролирующая повреждение с использованием протоколов массивного переливания крови (ПМТ) - это терапевтические подходы, используемые клинически для ведения пациентов с массивным кровотечением. Массивное переливание крови традиционно определяется как прием 10 или более единиц эритроцитов за 24 часа. ПМТ включают компоненты крови или цельную кровь, а также концентраты факторов свертывания, включая концентраты протромбинового комплекса (КПК) и фибриноген, и часто основаны на алгоритме лечения кровотечений, который может включать транексамовую кислоту, как антифибринолитическое средство [2]. Для контроля и адекватной интенсивной терапии кровотечений мониторинг коагуляции включает обычные коагуляционные тесты (например, количество тромбоцитов, протромбиновое время и уровень фибриногена) и / или вязко-эластические тесты (ВЭТ). Кроме того, гемостатическая поддержка используется для оптимизации гемостаза, в то время как хирурги занимаются локальной остановкой кровотечения. Эта стратегия, требующая сотрудничества нескольких клиницистов, служб крови и внутрибольничной логистики. В этом обзоре мы рассмотрим терапевтические подходы к управлению гемостазом во время периоперационного кровотечения.

Источник фибриногена: доза и сроки

Фибриноген, критический фактор гемостаза для образования тромбов, превращается тромбином в нерастворимый фибрин, который подвергается последующему сшиванию фактором XIII (рис. 1). Руководства рекомендуют во время кровотечения поддерживать уровень фибриногена до 1,5–2 г /л с использованием концентратов фибриногена или криопреципитата [3]. Источник фибриногена зависит от доступности в конкретной стране и



местных протоколов. Недавнее кардиохирургическое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) не выявило различий при использовании криопреципитата или концентратов фибриногена [4]. Однако рандомизированных исследований, рекомендуя предпочтительный источник фибриногена, дозу, минимальный целевой уровень фибриногена и сроки введения фибриногена во время активного кровотечения, нет.

Ионизированный кальций: только противодействует цитрат-содержащим препаратам крови?

Ионизированный кальций имеет решающее значение для свертывания крови (рис. 1). Быстрая трансфузия препаратов крови во время реализации ПМТ, резко снижает уровень ионизированного кальция за счет цитрата, ингибируя кальций-зависимые факторы свертывания. Руководства рекомендуют поддерживать нормокальцемию во время интенсивной терапии [3]. Следует отметить, что для большинства анализов на свертываемость крови требуется рекальцификация, что маскирует гипокальцемию, которые могут возникнуть во время коагуляционной реанимации.

Концентрат протромбинового комплекса и другие концентраты факторов свертывания

Концентраты протромбинового комплекса (КПК) обычно содержат II, VII, IX, X факторы и переменные уровни протеина С, протеина S и антитромбина (рис. 1). КПК были разработаны для реверсии действия антагонистов витамина К [5] и все чаще используются для периперационного кровотечения [2, 3]. Хотя КПК могут корректировать периперационную коагулопатию, существуют опасения по поводу безопасности, связанные с потенциальными тромботическими рисками [6]. Другие препараты факторов включают рекомбинантный FVIIa и фактор XIII, которые используются рефрактерных кровотечениях of-label , но не рекомендуются руководствами.

Транексамовая кислота

Многочисленные исследования в области травматологии сообщают о пользе антифибринолитического применения транексамовой кислоты (ТХА) при



раннем введении пациентам с тяжелыми травмами [2]. Однако, несмотря на широкое использование препарата его применение при тяжелой (изолированной) черепно-мозговой травме [7] и желудочно-кишечных кровотечениях обсуждается из-за потенциального увеличения риска тромбоэмболии [8]. У пациентов с травмами существует обеспокоенность по поводу назначения ТХА пациентам, у которых наблюдается дефект фибринолиза, что основано на данных наблюдений, сообщающих о связи ТХА с подавлением фибринолиза и смертностью [9]. Однако по данным европейских рекомендаций ТХА назначается регулярно [2].



Рисунок 1. Коагуляционная поддержка при периперационном кровотечении. Целью коагуляционной поддержки при периперационном кровотечении является стимулирование образования тромба. Компонентами первичного образования тромба являются фибриноген, который дополняется концентратом фибриногена и / или криопреципитатом, тромбоциты, которые могут быть дополнены переливанием тромбоцитов и активированы добавками кальция. При вторичных процессах свертывания крови кальций, переливание плазмы и введение концентрата протромбинового комплекса способствуют образованию тромбина и фибрина, дополнительно стабилизируя образование сгустков. Следует отметить, что криопреципитат содержит больше FXIII, чем большинство концентратов фибриногена. Активированный тромбином FXIII сшивает мономеры фибрина, создавая полимерную сеть фибрина. Изменение формы эритроцитов способствует стабилизации тромба. Есть некоторые доказательства того, что переливание плазмы, наряду с добавками факторов свертывания крови, также защищает эндотелиальный гликокаликс от высвобождения, ограничивая избыточное образование тромбов. Наконец, транексамовая кислота, связывая лизинозные группы пламиногена, ограничивает превращение пламиногена в плазмин, уменьшая реакцию фибринолиза



Трансфузии СЗП: волемиическая или коагуляционная поддержка?

Переливание плазмы, компонент ПМТ, включает свежемороженную плазму (СЗП), полученную от доноров-мужчин, или сольвент-детергент обработанный препарат из пулированной плазмы (SDP) для удаления вирусов, микрочастиц и других загрязняющих веществ. Крупные РКИ, сравнивающие продукты плазмы при периперационном кровотечении отсутствуют. Плазма не корректирует время свертывания крови, но может минимизировать эндотелиопатию во время массивной объемной реанимации, что является важным обоснованием ее применения [10]. В пилотном кардиоторакальном исследовании SDP показал меньшее высвобождение синдекана-1ⁱ, чем СЗП [11]. Недостатком переливания плазмы является его связь с острым повреждением легких, связанным с переливанием, перегрузкой кровообращения, бактериальной контаминацией и реакциями гиперчувствительности.

Тромбоциты как основные компоненты

Тромбоциты имеют решающее значение для гемостаза. На основе ПМТ сначала вводятся эритроциты (RBC), затем плазма и тромбоциты. При травматическом кровотечении прагматичное рандомизированное оптимальное соотношение тромбоцитов и плазмы (исследование PROPPR) показало соотношение тромбоцитов к эритроцитам от 1: 1 до 1: 2 без различий в смертности ни при одном из используемых соотношений. Кроме того, отсутствуют исследования, оценивающие сроки и дозы переливания тромбоцитов у пациентов с травмами. В настоящее время исследуются тромбоциты, хранящиеся в холоде, поскольку они имеют увеличенный срок хранения и все чаще используются при периперационном кровотечении. Текущие исследования также оценивают синтетические тромбоцитарноподобные частицы как потенциальную альтернативу аллогенным переливаниям тромбоцитов.

Эритроциты: не только для доставки кислорода.

Эритроциты приобретают многогранную форму при встраивании в формирующийся сгусток, что, как было показано, максимизирует прочность



сгустка [12]. Эритроциты взаимодействуют с тромбоцитами, фибриногеном, фактором Виллебранда и FXIII для оптимизации образования тромбов; однако их роль в свертывании крови часто упускается из виду при лечении кровотечений.

Переход к индивидуализированной коагуляционной поддержке. Цель-ориентированный подход.

ПМТ обеспечивают поддержку при периоперационном кровотечении, хотя необходимы дополнительные стратегии. Помимо процедурных вмешательств и хирургического устранения кровотечения, при крупных кровотечениях все чаще используется целенаправленная терапия. В рамках этой стратегии стратегии переливания крови под контролем вязко-эластических тестов последовательно сокращают введение аллогенной крови пациентам, перенесшим кардиоторакальные операции. Однако исследования, сравнивающие эти тесты (тромбоэластографи, тромбоэластметрия) с обычными коагуляционными тестами для управления трансфузионной поддержкой при пересадке печени, продемонстрировали неоднозначные результаты. В одном недавнем хирургическом исследовании по трансплантации печени под руководством вязко-эластических тестов (ВЭТ) было показано снижение частоты трансфузий эритроцитов и СЗП, не было различий в переливаниях тромбоцитов, но было увеличено введение криопреципитата [13]. Сообщалось также, что после кровотечения, вызванного травмой, стратегии переливания крови с помощью ВЭТ по сравнению с обычными методами оценки коагуляции снижают смертность [14]. Однако стратегия переливания крови с коагуляционной поддержкой, дополненной ВЭТ, не улучшила выживаемость и не уменьшила потребность в использовании ПМТ [15]. В большинстве исследований ВЭТ по сравнению с обычными коагуляционными тестами используется алгоритмический подход; однако преимущества могут быть обусловлены использованием основанного на фактических данных алгоритмического подхода к лечению кровотечений, который позволяет избежать любого эмпирического введения препаратов крови. Пациенты с приобретенной коагулопатией и активным кровотечением могут извлечь



наибольшую пользу из целенаправленной коагуляционной поддержки как части установленных алгоритмов.

Мысли с собой

В настоящее время лечение периоперационного кровотечения использует мультимодальный подход, включающий ПМТ, ТХА, алгоритмы переливания крови с использованием данных ВЭТ и, возможно, концентраты факторов. При постоянной нехватке крови концентраты факторов представляют собой важный альтернативный терапевтический подход для облегчения гемостаза. Дополнительные модификации аллогенных препаратов крови, включая тромбоциты, стабилизированные в холоде, могут обеспечить дополнительную доступность важнейших факторов гемостаза. Продолжаются усилия по оптимизации наших текущих стратегий переливания крови и коагуляционной поддержки при активном кровотечении. В будущем лечение периоперационных кровотечений, вероятно, будет индивидуальным, и дополнительные текущие исследования будут определять наши терапевтические подходы.

[†] **Синдекан 1 (CD138)** — мембранный белок, протеогликан семейства трансмембранных гепарансульфатпротеогликанов. Синдекан 1 участвует в клеточной пролиферации, клеточной миграции и клеточном взаимодействии с белками внеклеточного матрикса (прим. В.С. Гороховского)

Список литературы:

1. Roshanov PS, Eikelboom JW, Sessler DI, Kearon C, Guyatt GH, Crowther M, Tandon V, Borges FK, Lamy A, Whitlock R, Biccard BM, Szczeklik W, Panju M, Spence J, Garg AX, McGillion M, VanHelder T, Kavsak PA, de Beer J, Winemaker M, Le Manach Y, Sheth T, Pinthus JH, Siegal D, Thabane L, Simunovic MRI, Mizera R, Ribas S, Devereaux PJ (2021) Bleeding independently associated with mortality after noncardiac surgery (BIMS): an international prospective cohort study establishing diagnostic criteria and prognostic importance. *Br J Anaesth* 126:163–171. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.051>
2. Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, Cerny V, Cimpoesu D, Curry N, Duranteau J, Filipescu D, Grottke O, Grønlykke L, Harrois A, Hunt BJ, Kaserer A, Komadina R, Madsen MH, Maegele M, Mora L, Riddez L, Romero CS, Samama C-M, Vincent J-L, Wiberg S, Spahn DR, (2023) The European guideline on management of major bleeding



and coagulopathy following trauma: sixth edition. *Critical Care* 27: 80.
DOI <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>

3. Kietaiabl S, Ahmed A, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Godier A, Haas T, Jacob M, Lancé MD, Llau JV, Meier J, Molnar Z, Mora L, Rahe-Meyer N, Samama CM, Scarlatescu E, Schlimp C, Wikkelsø AJ, Zacharowski K (2023) Management of severe peri-operative bleeding: guidelines from the european society of anaesthesiology and intensive care: second update 2022. *Eur J Anaesthesiol* 40:226–
304. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001803>
4. Callum J, Farkouh ME, Scales DC, Heddle NM, Crowther M, Rao V, Hucke H-P, Carroll J, Grewal D, Brar S, Bussièrès J, Grocott H, Harle C, Pavenski K, Rochon A, Saha T, Shepherd L, Syed S, Tran D, Wong D, Zeller M, Karkouti K, Group ftFR (2019) Effect of fibrinogen concentrate vs cryoprecipitate on blood component transfusion after cardiac surgery: the fibres randomized clinical trial. *JAMA* 322:1966–
1976. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17312>
5. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R (2015) 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. *The Lancet* 385:2077–
2087. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61685-8)
6. Bouzat P, Charbit J, Abback PS, Huet-Garrigue D, Delhaye N, Leone M, Marcotte G, David JS, Levrat A, Asehnoune K, Pottecher J, Duranteau J, Courvalin E, Adolle A, Sourd D, Bosson JL, Riou B, Gauss T, Payen JF, Group PS (2023) Efficacy and safety of early administration of 4-factor prothrombin complex concentrate in patients with trauma at risk of massive transfusion: The PROCOAG randomized clinical trial. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4080>
7. Roberts I, Shakur-Still H, Aeron-Thomas A, Beaumont D, Belli A, Brenner A, Cargill M, Chaudhri R, Douglas N, Frimley L, Gilliam C, Geer A, Jamal Z, Jooma R, Mansukhani R, Miners A, Pott J, Prowse D, Shokunbi T, Williams J (2021) Tranexamic acid to reduce head injury death in people with traumatic brain injury: the CRASH-3 international RCT. *Health Technol Assess* 25:1–76. <https://doi.org/10.3310/hta25260>
8. Collaborators H-IT (2020) Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 395:1927–1936. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30848-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30848-5)
9. Moore HB, Moore EE, Neal MD, Sheppard FR, Kornblith LZ, Draxler DF, Walsh M, Medcalf RL, Cohen MJ, Cotton BA, Thomas SG, Leeper CM, Gaines BA, Sauaia A (2019) Fibrinolysis shutdown in trauma: historical review and clinical implications. *Anesth Analg* 129:762–773. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000004234>
10. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ, Adams PW, Daley BJ, Miller RS, Harbrecht BG, Claridge JA, Phelan HA, Witham WR, Putnam AT, Duane TM, Alarcon LH, Callaway CW, Zuckerbraun BS, Neal MD, Rosengart MR, Forsythe RM, Billiar TR, Yealy DM, Peitzman AB, Zenati MS, Group PAS (2018)



-
- Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for Hemorrhagic shock. *N Engl J Med* 379:315–326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802345>
11. Stensballe J, Ulrich AG, Nilsson JC, Henriksen HH, Olsen PS, Ostrowski SR, Johansson PI (2018) Resuscitation of endotheliopathy and bleeding in thoracic aortic dissections: the VIPER-OCTA randomized clinical pilot trial. *Anesth Analg* 127:920–927. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000003545>
 12. Tutwiler V, Mukhitov AR, Peshkova AD, Le Minh G, Khismatullin RR, Vicksman J, Nagaswami C, Litvinov RI, Weisel JW (2018) Shape changes of erythrocytes during blood clot contraction and the structure of polyhedrocytes. *Sci Rep* 8:17907. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35849-8>
 13. Aceto P, Punzo G, Di Franco V, Teofili L, Gaspari R, Avolio AW, Del Tedesco F, Posa D, Lai C, Sollazzi L (2023) Viscoelastic versus conventional coagulation tests to reduce blood product transfusion in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 40:39–53. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001780>
 14. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, Wohlauer MV, Barnett CC, Bensard DD, Biffi WL, Burlew CC, Johnson JL, Pieracci FM, Jurkovich GJ, Banerjee A, Silliman CC, Sauaia A (2016) Goal-directed Hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg* 263:1051–1059. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001608>
 15. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, Brooks A, Rourke C, Gillespie S, Murphy J, Maroni R, Vulliamy P, Henriksen HH, Pedersen KH, Kolstadbraaten KM, Wirtz MR, Kleinveld DJB, Schafer N, Chinna S, Davenport RA, Naess PA, Goslings JC, Eaglestone S, Stanworth S, Johansson PI, Gaarder C, Brohi K (2021) Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med* 47:49–59. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06266-1>