



WHAT YOU NEED TO KNOW SERIES – REVIEWS

Trauma-induced coagulopathy: What you need to know

Lydia Buzzard, BS and Martin Schreiber, MD, FACS, Portland, Oregon

Journal of Trauma and Acute Care Surgery 96(2):p 179-185, February 2024.

Травма-индуцированная коагулопатия: Что вы должны знать?

Перевод В.С. Гороховского



Травма-индуцированная коагулопатия: Что вы должны знать?

Buzzard, Lydia; Schreiber, Martin

Коагулопатия, вызванная травмой или травма-индуцированная коагулопатия (ТИК), представляет собой глобальное воспалительное состояние, сопровождающееся нарушениями свертываемости крови, ацидемией и гипотермией, которое возникает после травматического повреждения. Она встречается примерно у 25% пациентов с тяжелыми травмами, и ее частота напрямую связана с тяжестью травмы. Механизм ТИК многогранен; предполагаемые способствующие факторы включают нарушение регуляции активированного протеина С, повышение тканевого активатора плазминогена, tPA, системную активацию эндотелия, снижение уровня фибриногена, потребления факторов свертывания крови и дисфункцию тромбоцитов. Последствия ТИК включают системное воспаление, нарушения свертываемости крови, ацидемию и гипотермию. Коагулопатия, вызванная травмой, может быть диагностирована с помощью обычных тестов свертывания крови, включая количество тромбоцитов, анализ фибриногена по Клауссу, международное нормализованное отношение, тромбиновое время, протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время; вязко-эластических тестов гемостаза, таких как тромбоэластография и ротационная тромбоэластомерия; или клинической системы оценки, известной как клиническая оценка коагулопатии, вызванной травмой. Профилактика ТИК начинается на догоспитальном этапе с раннего контроля кровотечения, реанимации препаратами крови и терапии транексамовой кислотой. Раннее введение концентрата протромбинового комплекса также изучается на догоспитальном этапе. Основные методы лечения ТИК включают контроль кровотечения, переливание крови и компонентов, а также коррекцию таких отклонений, как гипокальциемия, ацидоз и гипотермия.



ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Коагулопатия, вызванная травмой (ТИК), представляет собой глобальное воспалительное состояние, сопровождающееся нарушениями свертываемости крови, ацидезией и гипотермией, которое возникает после травматического повреждения.¹ Состояние ТИКА долгое время описывалось под другими названиями, включая “склонность к сильным кровотечениям”, “синдром дефибрикации”, “чахоточное расстройство”, “кровоавый порочный круг”, “острую травматическую коагулопатию” и другими.² Термин “коагулопатия, вызванная травмой” был введен во время семинара Межведомственного консорциума по коагулопатии, вызванной травмой, проведенного Национальным институтом здравоохранения в апреле 2010 года.³ Поскольку он охватывает широкий спектр нарушений свертывания крови, ТИК не имеет строгих количественных диагностических критериев. Однако ее следует учитывать, когда в условиях острой травмы наблюдается коагулопатия.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Коагулопатия, вызванная травмой, встречается примерно у 25% пациентов с тяжелыми травмами.³ По-видимому, нет разницы в частоте возникновения ТИКА между полами, но ТИК может быть связан с более высокой смертностью у женщин, чем у мужчин.⁴ Возраст действительно влияет на частоту возникновения ТИКА, причем пожилые люди страдают чаще, чем молодые взрослые и дети.³ Было показано, что частота возникновения коагулопатии после травмы напрямую связана с тяжестью травмы.⁵ Это также было связано с более низкими показателями по шкале комы Глазго, повышенным дефицитом оснований и снижением количества тромбоцитов.⁶

МЕХАНИЗМЫ

Механизм возникновения ТИК многогранен. Было предложено несколько моделей, но все сходятся во мнении, что ТИК - это сложное состояние с многочисленными возможными провоцирующими событиями и путями. Некоторые предполагаемые способствующие факторы включают нарушение регуляции активированного протеина С, тканевого активатора плазминогена (tPA), системную активацию эндотелия, снижение уровня



фибриногена, потребления факторов свертывания крови и дисфункцию тромбоцитов.^{3,7,8} Поскольку ТИК не имеет единообразного фенотипа, ожидается, что способствующие факторы также могут различаться в зависимости от конкретного случая.⁹ График предполагаемых механизмов развития ТИК показан на рисунке 1.

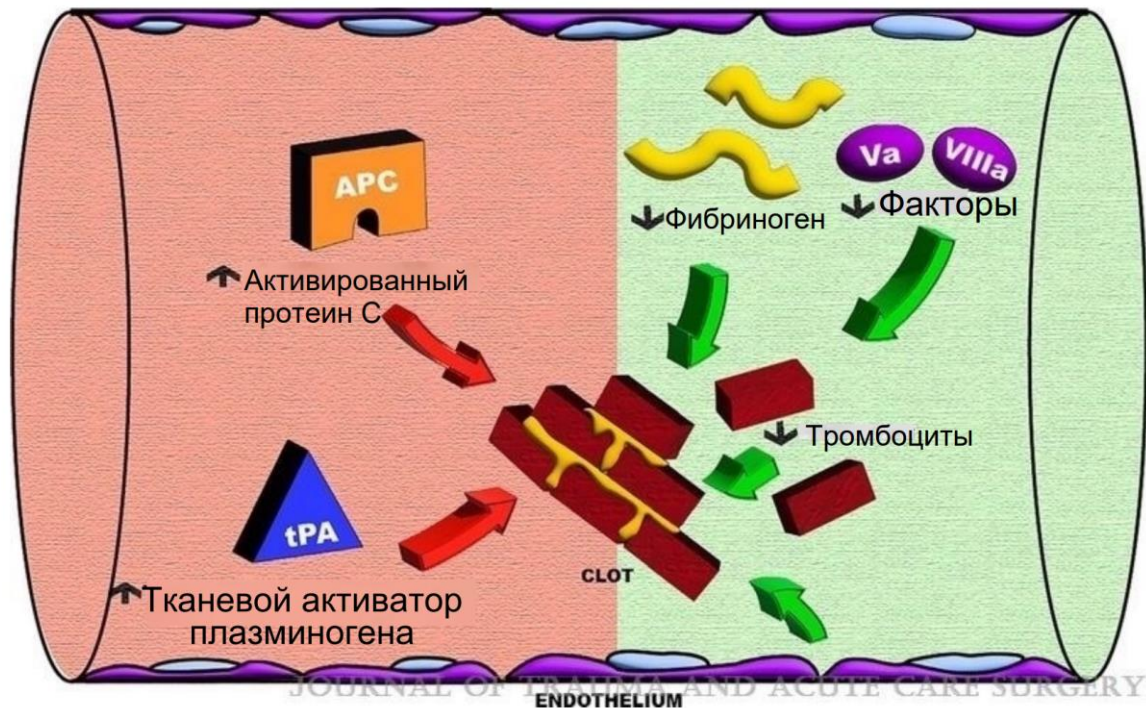


Рисунок 1. Предполагаемые механизмы ТИК включают повышенные уровни активированного белка С, повышенные уровни tPA, системную активацию эндотелия, снижение фибриногена, снижение активности фактора свертывания крови и дисфункцию тромбоцитов. Стрелки указывают на активность коагулянта; красный обозначает антикоагулянтную активность, а зеленый - прокоагулянтную активность.

Активированный протеин С (APC)

Белок С – это витамин К-зависимый зимоген, который при активации превращается в мембраносвязывающую сериновую протеазу.¹⁰ Протеин С активируется, когда тромбин связывается с тромбомодулином.¹¹ Активация белка С усиливается, когда белок С также связывается с рецептором протеина С эндотелиальных клеток.¹¹ Как только протеин С диссоциирует от своего активирующего комплекса, он затем связывает протеин S и инактивирует факторы Va и VIIIa.¹¹ В условиях травмы активация белка С может происходить из-за гипоперфузии.¹² После активации протеина С он подавляет прокоагулянтную активность и может привести к



гипокоагуляции. Проспективное когортное исследование, проведенное Brohi et al.¹³, выявило, что коагулопатия была только у пациентов с гипоперфузией, измеряемой по дефициту оснований, и что снижение уровня протеина С было связано с удлинением частичного тромбопластинового времени (аПТВ) и протромбинового времени (ПВ). Это говорит о том, что ранняя травматическая коагулопатия возникает наряду с гипоперфузией тканей и что активация протеина С может играть роль в системной антикоагуляции.¹³ Кроме того, Cohen и др.¹⁴ обнаружили, что у пациентов с тяжелыми травматическими повреждениями наблюдалась повышенная активация протеина С, который был связан с коагулопатией. Повышение уровня активированного протеина С также было в значительной степени связано с увеличением смертности, увеличением потребности в переливании крови и меньшим количеством дней без ИВЛ.¹⁴

Тканевой активатор плазминогена

Фибринолиз в первую очередь регулируется системой активаторов плазминогена, включая tPA и урокиназу¹⁵ Эти активаторы плазминогена расщепляют циркулирующий плазминоген до его активной формы плазмина.¹⁵ Затем плазмин растворяет тромбы, расщепляя сшитый фибрин.¹⁵ Активация плазминогена до плазмина ингибируется ингибитором активатора плазминогена 1 (РАI-1).¹⁵ Повышенные уровни tPA и сниженные уровни РАI-1 были предложены в качестве потенциальных механизмов развития ТИК. Carlenas и др.¹⁶ обнаружили, что повышенные уровни tPA и сниженные уровни РАI-1 были связаны с гиперфибринолизом, определяемым по значениям LY30, у пациентов с травмой. Charman и др.¹⁷ определили, что истощение РАI-1 при ТИК обусловлено не деградацией РАI-1, а, скорее, увеличением tPA. Повышение уровня tPA после травмы было изучено и может быть связано с высвобождением tPA микрососудистым эндотелием в условиях ишемического стресса и передачей сигналов от вазопрессина и катехоламинов.¹⁷ Johanson и др.¹⁸ обнаружили, что среди пациентов с травмами повышенный уровень синдекана-1, маркера деградации эндотелиального гликокаликса, был связан с повышенными уровнями tPA и урокиназы, активатора плазминогена. Эти данные свидетельствуют о том, что



гиперфибринолиз у пациентов с травмами может быть вызван увеличением tPA, которое связано с деградацией эндотелия, ишемическим стрессом и передачей сигналов катехоламинами и вазопрессином.

Активация эндотелия

Эндотелий может активироваться в результате прямого повреждения тканей и высвобождения катехоламинов после травмы.¹⁹ При воздействии на субэндотелий активируется каскад свертывания, что приводит к активации тромбоцитов.²⁰ Далее в каскаде коагуляции образуется фибрин, который затем создает гемостатическую пробку из тромбоцитов.²⁰ Но эндотелий имеет множество механизмов, с помощью которых он может подавлять каскад свертывания и поддерживать текучесть крови.²⁰ Хотя активация эндотелия приводит к усилению как прокоагулянтной, так и антикоагулянтной активности, преобладающим суммарным эффектом является прокоагуляция.⁷ В проспективном исследовании, проведенном Ganter et al., было обнаружено, что ²¹ уровни ангиопоэтина-2 в плазме крови связаны с маркерами активации эндотелия, включая фактор Виллебранда и растворимый тромбомодулин. Таким образом, было высказано предположение, что ангиопоэтин-2 является маркером активации эндотелия.²¹ Повышение уровня ангиопоэтина-2 также было связано с повышенным уровнем ПВ, аПТВ и активацией протеина С, что позволяет предположить, что активация эндотелия была связана с коагулопатией.²¹ Кроме того, проспективное когортное исследование Johansson et al.¹⁸ установлено, что высокий прием синдекана-1, маркера деградации эндотелия, был связан с повышенной смертностью и коагулопатией.

Фибриноген

Фибриноген, также известный как фактор свертывания крови I, представляет собой гликопротеин, синтезируемый преимущественно гепатоцитами.²² После повреждения сосудов фибриноген участвует в гемостазе как путем содействия агрегации тромбоцитов, так и путем превращения его в фибрин под действием тромбина.²² После образования фибриновый сгусток также обеспечивает каркас для клеточной адгезии, миграции и пролиферации.²² Снижение уровня фибриногена было предложено в качестве потенциального механизма



ТИК.⁷ Фибриноген был описан как первый фактор свертывания крови, который снижается после массивного кровотечения.²³ Гипофибриногенемия часто возникает после тяжелой травмы и, как было показано, является предиктором массивного переливания крови.²³ Существует множество предполагаемых причин снижения уровня фибриногена после серьезной травмы, включая потерю крови, разжижение, расхождение, гиперфибринолиз, гипотермию и ацидоз.²⁴ Кроме того, повышенный протеолиз после травмы может разрушать как фибриноген, так и фибрин, снижая их функцию и создавая продукты распада, которые могут изменять гемостаз.²⁵

Факторы свертывания крови

Неадекватная активность факторов свертывания крови долгое время постулировалась как механизм ТИК. Это может быть связано с сочетанием гемодиллюции, потребления и инактивации. Что касается гемодиллюции, то снижение циркулирующих уровней коагуляционных белков было выявлено даже у здоровых исследуемых после введения кристаллоидов.²⁶ Также часто сообщалось о потреблении факторов свертывания крови, при этом предполагаемые механизмы сравнивались с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.²⁷ Что касается инактивации факторов свертывания крови, вышеупомянутые повышенные уровни tPA могут приводить к повышению уровня плазмина, который, в свою очередь, способен деактивировать факторы Va, VIIIa и XIIIa.²⁸⁻³⁰ Кроме того, в исследовании "случай-контроль", проведенном Мемориальной больницей Грейди, было показано, что у пациентов с ТИК снижена активность общих и внешних факторов, включая факторы V и VII.³¹ В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что факторы свертывания крови могут снижаться при ТИК с помощью различных механизмов.

Дисфункция тромбоцитов

Тромбоциты занимают центральное место в клеточной модели гемостаза.³² После начала гемостаза при повреждении стенки сосуда происходит быстрая адгезия, активация и агрегация тромбоцитов к субэндотелиальному внеклеточному матриксу.³³ Факторы свертывания затем



агрегируются на активированной поверхности тромбоцитов и начинают формировать матрикс из сшитого фибрина.³³ Однако важно не только наличие или функция тромбоцитов, но и баланс тромбоцитов с факторами свертывания. Было показано, что дисбаланс во взаимодействии тромбоцитов и факторов свертывания крови приводит к повышенному риску кровотечения и тромбоза.³³

ЭФФЕКТЫ

Воспаление

Воспаление при ТИК возникает из-за стимуляции иммунной системы после того, как гипоксия и повреждение тканей активируют эндотелий. Активируемые компоненты иммунной системы включают аспекты как врожденного, так и адаптивного иммунитета.³⁴ На модели крыс с множественными травмами было выявлено увеличение количества лейкоцитов, интерлейкинов и Т-лимфоцитов после значительного кровоизлияния.³⁴ Проспективное когортное исследование пациентов с травмами, проведенное Johanson и соавторами.¹⁸ обнаружили, что у пациентов с высоким уровнем циркулирующего синдекана-1 были повышенные уровни катехоламинов, интерлейкина 6 и интерлейкина 10, а также признаки коагулопатии.

НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИИ

Этапы

Предполагается, что ТИК протекает в несколько “стадий”, каждая из которых имеет свой собственный фенотип.^{3,35}

Ранняя ТИК

Ранний ТИК обычно характеризуется гипокоагуляцией и обычно относится к первым 6 часам после травмы.³ Степень гипоперфузии тканей, измеряемая по дефициту оснований, по-видимому, напрямую связана со степенью коагулопатии при поступлении.¹³ Было показано, что наличие ранней коагулопатии предсказывает смертность при травме.³⁶ Проспективное когортное исследование MacLeod et al.³⁶ показало, что начальная аномальная



ПТ увеличивала скорректированные шансы смерти на 35%, а начальная аномальная ПТТ увеличивала скорректированные шансы смерти на 326%. Снижение фибринолиза на ранней стадии ТИК может быть защитным для некоторых пациентов.³⁷

Поздняя ТИК

Поздний ТИК обычно характеризуется гиперкоагуляцией.³ Термин "поздний" обычно относится к 24 часам или позже после травмы.³ Считается, что поздняя фаза ТИК обусловлена протромботическими эффектами активации эндотелия и образованием тромбина.^{35,38} В проспективном когортном исследовании пациентов с травмой Park et al.³⁹ определили, что образование тромбина было независимым предиктором ВТЭ после травмы. Поздний ТИК может способствовать развитию тромботических осложнений и полиорганной недостаточности и может развиваться через несколько часов или дней после травмы.⁹

Ацидемия

Ацидемия при ТИК возникает из-за лактоацидоза в результате повреждения тканей, гипоксии и гемодилюции.⁷ Она усугубляется при реанимации кристаллоидами, которые представляют собой ацидотические растворы с высоким содержанием хлоридов.⁴⁰ Ацидоз может снижать активность факторов свертывания крови и ускорять расход фибриногена.^{41,42}

Гипотермия

Гипотермия при ТИК может возникать из-за потери тепла и снижения теплопродукции, а также из-за ятрогенных факторов, таких как переохлаждение жидкостью комнатной температуры или препаратами крови и воздействие на организм во время обследований при травмах.⁴³ Значительное снижение активности тромбоцитов и фактора свертывания крови происходит при температуре тела ниже 33 °C.⁴⁴



ДИАГНОСТИКА

Коагулопатия, вызванная травмой, может быть диагностирована с помощью обычных коагуляционных тестов, вязко-эластических гемостатических тестов или клинической системы подсчета баллов по шкалам. Обычные тесты на свертываемость крови, которые могут быть использованы, включают подсчет тромбоцитов, анализ Клауса для измерения уровня фибриногена, международное нормализованное отношение, тромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время.^{3,5,45} Могут быть использованы вязко-эластические анализы гемостаза, включая тромбоэластографию (TEG) и ротационную тромбоэластометрию (ROTEM).⁴⁶ Вязко-эластические анализы гемостаза могут давать результаты быстрее, чем обычные коагуляционные тесты, но их использование при для принятия решений по коагуляционной реанимации не обязательно связано с улучшением выживаемости.⁴⁷

Обычные тесты на свертывание крови

В ретроспективном исследовании, проведенном Brohi et al.,⁵ наличие коагулопатии после травмы определялось как ПВ более 18 секунд, аПТВ более 60 секунд или тромбиновое время более 15 секунд (в 1,5 раза больше нормы). Эти значения взяты из Британской национальной службы переливания крови и руководства Американского колледжа патологов по коагулопатии.⁵ Аномальное аПТВ может быть более точной для прогнозирования результатов, чем ПВ.³⁶ Однако для получения результатов этих измерений может потребоваться до 60 минут, и они оценивают только первые 60 секунд образования сгустка. Они также не позволяют оценить качество или прочность тромбов. Кроме того, хотя подсчет тромбоцитов может предоставить информацию о количестве присутствующих тромбоцитов, он не оценивает функцию тромбоцитов.

Вязко-эластические тесты гемостаза

Тромбластография и ROTEM - это вязкоэластические методы, которые использовались для диагностики ТИК. Оба они являются анализами на месте оказания медицинской помощи, которые позволяют измерять образование и



растворение сгустка в режиме реального времени.⁴⁸ Тромбластография широко доступна в травматологических центрах Северной Америки, в то время как ROTEM в основном используется в Европе.⁴⁹ В отличие от обычных коагуляционных тестов, при которых кровь сначала центрифугируется и выделяется плазма перед проведением анализа, ТЭГ и РОТЭМ проводятся с использованием цельной крови.^{48,50} При ТЭГ образец цельной крови вручную набирается пипеткой в цилиндрическую вращающуюся чашку, содержащую неподвижный штифт на торсионной проволоке.⁴⁸ Электромагнитный преобразователь измеряет перемещение иглы по мере образования и растворения сгустка.⁴⁸ Что касается ROTEM, образец цельной крови автоматически набирается пипеткой в цилиндрический стационарный стакан, содержащий вращающийся штифт.⁴⁸ Оптический детектор измеряет сопротивление вращения штифта, что предоставляет информацию об образовании и растворении сгустка.⁴⁸ Ключевые аспекты коагуляции, измеряемые с помощью TEG и ROTEM, которые не оцениваются с помощью рутинных коагуляционных тестов, включают прочность сгустка и фибринолиз.⁵¹ Рекомендации по интерпретации результатов анализа вязкоэластического гемостаза показаны на рисунке 2.

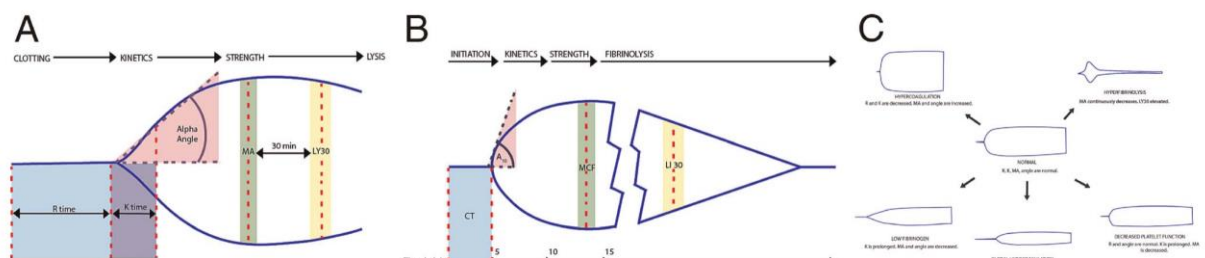


Рисунок 2. Рекомендации по интерпретации результатов анализа вязко-эластического гемостаза. (А) Пример кривой ТЭГ и измерений. Время реакции представляет собой время, необходимое от начала теста до тех пор, пока кривая не достигнет 2 мм.⁵² Кинетическое время представляет собой время, необходимое для удлинения кривой с 2 мм до 20 мм. Угол α представляет собой угол наклона между временем R и временем K. Максимальная амплитуда представляет наибольший диаметр кривой в мм. LY30 представляет лизис сгустка крови через 30 минут после МА. (В) Пример кривой ROTEM и измерений. Компьютерная томография похожа на время TEG R, A10 похожа на AA, MCF похожа на МА, а LI30 похожа на LY30.⁵² (С) Нормальная кривая TEG по сравнению с кривыми с нарушениями свертываемости. AA, угол α ; A10, амплитуда через 10 минут; K time, кинетическое время; LI30, индекс лизиса 30; LY30, лизис сгустка через 30 минут; МА, максимальная амплитуда; MCF, максимальная упругость сгустка; R time, время

Система оценки клинических показателей

Клиническая оценка коагулопатии, вызванной травмой, представляет собой клинически выведенную числовую систему оценки, разработанную для использования врачами на догоспитальном этапе для выявления пациентов,



нуждающихся в реанимации с контролем повреждений.⁵³ Компоненты оценки включают общую тяжесть травмы (оценивается либо как 0 для “некритической”, либо как 2 для “критической”), артериальное давление (оценивается как 5, если любое систолическое артериальное давление составляет менее 90 мм рт. ст., либо 0, если систолическое артериальное давление всегда выше 90 мм рт. ст.), и степень значительных травм (по 1 баллу за значительные травмы головы / шеи, левой верхней конечности, правой верхней конечности, левой нижней конечности или правой нижней конечности и по 2 балла за значительные травмы туловища, живота или таза) при общей возможной оценке 18.⁵³

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика ТИК начинается на догоспитальном этапе с раннего контроля кровотечения, реанимации препаратами крови и терапии транексамовой кислотой (ТХА).⁵⁴ Ранний контроль кровотечения может включать компрессию раны и наложение жгута, наложение тазового бинта и тампонаду, в зависимости от анатомической локализации травмы.⁵⁴ Контроль кровотечения из туловища в полевых условиях остается проблематичным, и первостепенное значение имеет быстрая транспортировка в травматологический центр.⁵⁴ Поскольку введение больших объемов кристаллоидов может привести к дилуционной коагулопатии, фибринолизу и неблагоприятным исходам, тактика допустимой гипотензии может сохраняться до тех пор, пока не будут доступны препараты крови.^{54,55} Многие службы догоспитальной помощи начали переливать плазму, эритроциты и цельную кровь для устранения коагулопатии на ранних стадиях.^{56,57} Если пациент находится в состоянии шока, можно внутривенно ввести болюсную дозу ТХА в 2 грамма.⁵⁸ Введение размороженной плазмы в полевых условиях было связано с улучшением выживаемости.⁵⁹ Изучаются концентраты протромбинового комплекса в рандомизированных исследованиях на местах и вскоре после поступления в больницу.^{60,61} Схема рекомендаций по профилактике ТИК показана на рисунке 3.

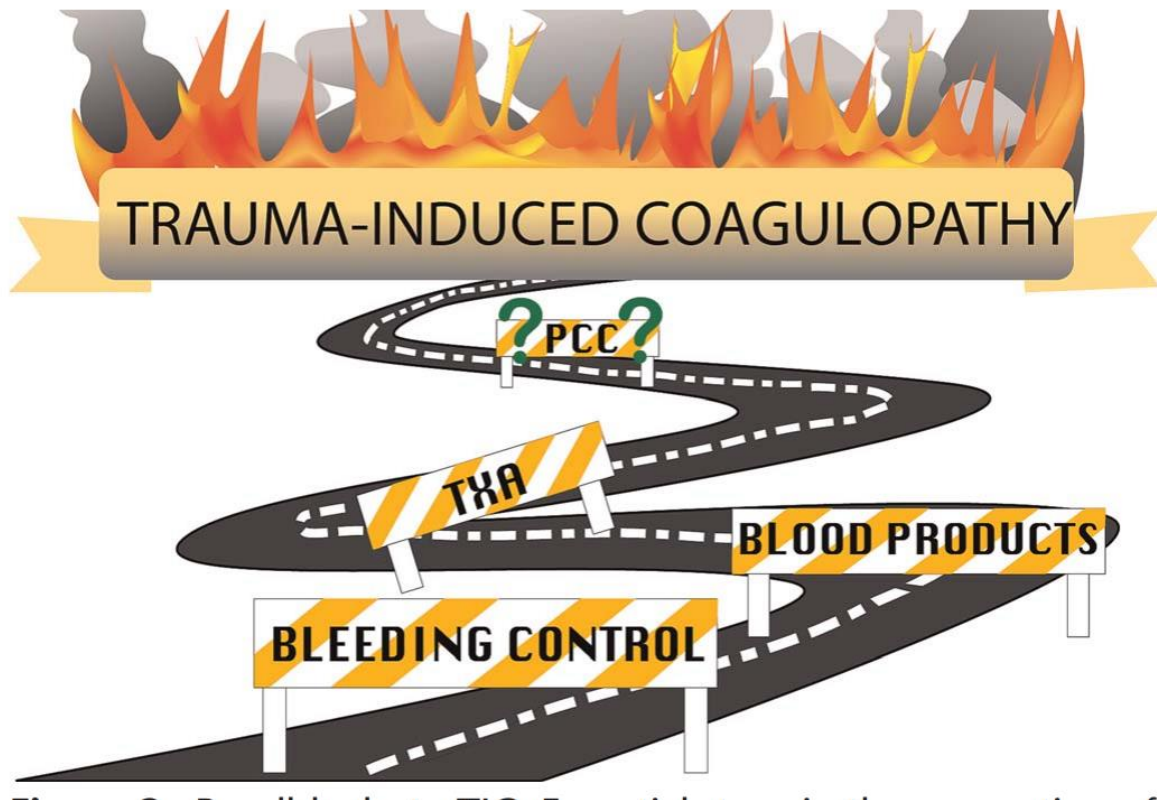


Рисунок 3. Препятствия на пути к ТИК. Основные шаги в профилактике ТИК включают ранний контроль кровотечения, реанимацию препаратами крови и терапию транексамовой кислотой ТХА. Также изучается раннее введение РСС, РСС - концентрат протромбинового комплекса.

ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку существует множество предлагаемых путей, ведущих к ТИК, существует также несколько методов лечения. Основными направлениями лечения являются контроль кровотечения, переливания крови и компонентов, а также коррекция таких отклонений, как гипокальциемия, ацидоз и гипотермия.⁵⁶ Контроль кровотечения должен быть ранним и агрессивным и может включать такие меры, как наложение жгутов, прямую компрессию, гемостатические повязки и ретроградную эндоваскулярную баллонную окклюзию аорты.⁶² Что касается переливаний крови и компонентов, реанимационные мероприятия с контролем повреждений и протокол массивного переливания при соотношении эритроцитов, плазмы и тромбоцитов 1:1:1 - или цельной крови, если таковая имеется, — остается критерием стандартного лечения.^{47,63,64} Раннее введение ТХА (в течение 1 часа после травмы) также рекомендуется для уменьшения обескровливания и снижения смертности.⁶⁵ Исследование Реализация алгоритмов лечения для



коррекции коагулопатии, вызванной травмой (Implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma-Induced Coagulopathy (ITACTIC)) показало, что не было различий в общих результатах между протоколами крупных кровотечений с использованием вязко-эластичных или обычных коагуляционных тестов.⁴⁷ Однако другие исследования показали улучшение выживаемости и меньшее использование препаратов крови, когда для переливания использовалась ТЭГ по сравнению с обычными анализами коагуляции.⁶⁶ Американское общество клинических лабораторных исследований не рекомендует использовать ВЭТ для проведения переливаний при травмах без установленного институционального алгоритма лечения.⁶⁷ Если ВЭТ будут использоваться для проведения мероприятий коагуляционной реанимации, другие вспомогательные средства, которые могут быть использованы в зависимости от их результатов, включают концентрат фибриногена, концентрат протромбинового комплекса, протамин и фактор XIII.⁴⁹ Схема лечения ТИК показана на рисунке 4.

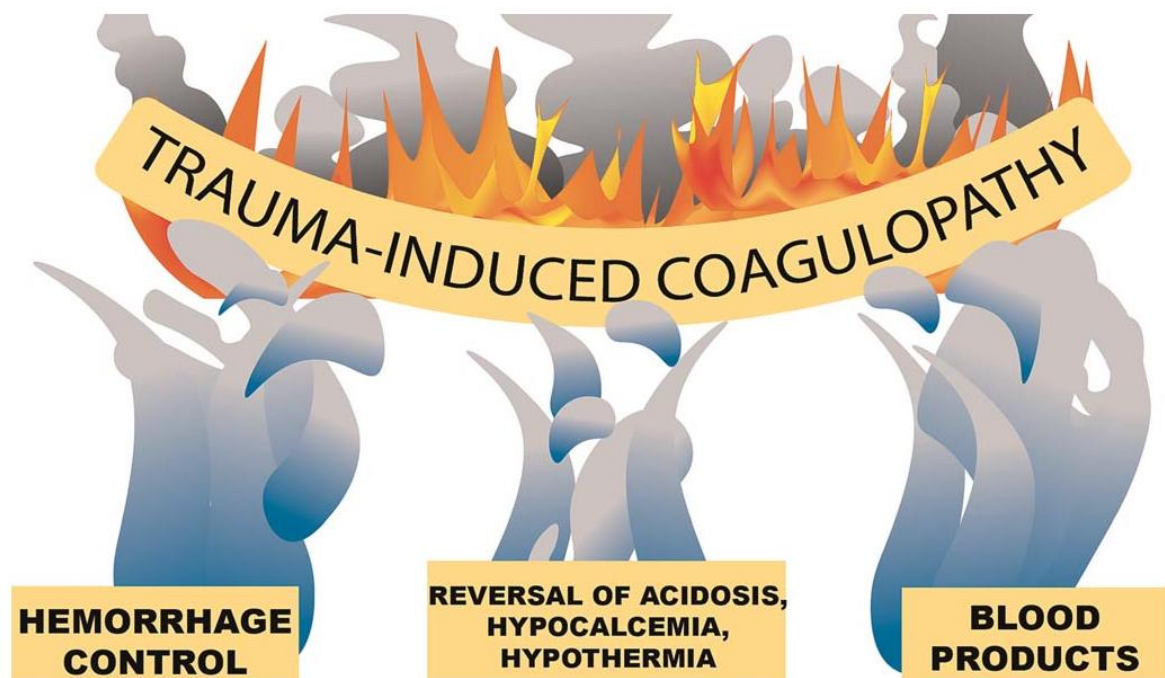


Рисунок 4. Тушим пожар ТИК. Основные этапы лечения ТИК включают контроль кровотечения, переливание препаратов крови и компонентов, а также коррекцию таких отклонений, как ацидоз, гипокальциемия и гипотермия.

Список литературы:

1. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: the past, present, and future. *J Thromb Haemost JTH*. 2019;17(6):852–862.



2. Dobson GP, Letson HL, Sharma R, Sheppard FR, Cap AP. Mechanisms of early trauma-induced coagulopathy: the clot thickens or not? *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(2):301–309.
3. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, et al. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primer.* 2021;7(1):30.
4. Brown JB, Cohen MJ, Minei JP, Maier RV, West MA, Billiar TR, et al. Characterization of acute coagulopathy and sexual dimorphism after injury: females and coagulopathy just do not mix. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(6):1395–1400.
5. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2003;54(6):1127–1130.
6. Xu S-X, Wang L, Zhou G-J, Zhang M, Gan J-X. Risk factors and clinical significance of trauma-induced coagulopathy in ICU patients with severe trauma. *Eur J Emerg Med.* 2013;20(4):286–290.
7. Chang R, Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood.* 2016;128(8):1043–1049.
8. Moore HB, Gando S, Iba T, Kim PY, Yeh CH, Brohi K, et al. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18(3):740–747.
9. Duque P, Calvo A, Lockie C, Schöchl H. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy. *Transfus Med Rev.* 2021;35(4):80–86.
10. Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. *Arterioscler Thromb.* 1992;12(2):135–145.
11. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest.* 2003;124(3, Supplement):26S–32S.
12. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(6):680–685.
13. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet J-F. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg.* 2007;245(5):812–818.
14. Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg.* 2012;255(2):379–385.
15. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005;129(3):307–321.
16. Cardenas JC, Matijevic N, Baer LA, Holcomb JB, Cotton BA, Wade CE. Elevated tissue plasminogen activator and reduced plasminogen activator inhibitor promote hyperfibrinolysis in trauma patients. *Shock.* 2014;41(6):514–521.
17. Chapman MP, Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Gamboni F, Chandler JG, et al. Overwhelming tPA release, not PAI-1 degradation, is responsible for hyperfibrinolysis in severely injured trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(1):16–25.
18. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg.* 2011;254(2):194–200.
19. Makhmudov RM, Mamedov YaD, Dolgov VV, Repin VS. Catecholamine-mediated injury to endothelium in rabbit perfused aorta: a quantitative analysis by scanning electron microscopy. *Cor Vasa.* 1985;27(6):456–463.
20. van Hinsbergh VWM. The endothelium: vascular control of haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95(2):198–201.
21. Ganter MT, Cohen MJ, Brohi K, Chesebro BB, Staudenmayer KL, Rahn P, et al. Angiopoietin-2, marker and mediator of endothelial activation with prognostic significance early after trauma? *Ann Surg.* 2008;247(2):320–326.
22. Herrick S, Blanc-Brude O, Gray A, Laurent G. Fibrinogen. *Int J Biochem Cell Biol.* 1999;31(7):741–746.
23. Meizoso JP, Moore EE, Pieracci FM, Saberi RA, Ghasabyan A, Chandler J, et al. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *J Am Coll Surg.* 2022;234(4):465–473.
24. Schlimp CJ, Schöchl H. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Hamostaseologie.* 2014;34(1):29–39.
25. John AE, White NJ. Platelets and fibrinogen: emerging complexity in trauma-induced coagulopathy. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(2):125–133.
26. Ruttman TG, James MF, Aronson I. In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anaesth.* 1998;80(5):612–616.
27. Hayakawa M. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy: disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype. *J Intensive Care.* 2017;5:14.
28. Hur WS, Mazinani N, Lu XJD, Britton HM, Byrnes JR, Wolberg AS, et al. Coagulation factor XIIIa is inactivated by plasmin. *Blood.* 2015;126(20):2329–2337.
29. Omar MN, Mann KG. Inactivation of factor Va by plasmin. *J Biol Chem.* 1987;262(20):9750–9755.
30. Nogami K, Shima M, Matsumoto T, Nishiya K, Tanaka I, Yoshioka A. Mechanisms of plasmin-catalyzed inactivation of factor VIII: a crucial role for proteolytic cleavage at Arg336 responsible for plasmin-catalyzed factor VIII inactivation. *J Biol Chem.* 2007;282(8):5287–5295.



31. Shaz BH, Winkler AM, James AB, Hillyer CD, MacLeod JB. Pathophysiology of early trauma induced coagulopathy: emerging evidence for Hemodilution and coagulation factor depletion. *J Trauma*. 2011;70(6):1401–1407.
32. Davenport RA, Brohi K. Cause of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(2):212–219.
33. Sang Y, Roest M, de Laat B, de Groot PG, Huskens D. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021;46:100733.
34. Darlington DN, Gonzales MD, Craig T, Dubick MA, Cap AP, Schwacha MG. Trauma-induced coagulopathy is associated with a complex inflammatory response in the rat. *Shock*. 2015;44:129–137.
35. Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy. *Anaesthesia*. 2015;70(s1):96–e34.
36. MacLeod JBA, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2003;55(1):39–44.
37. Gomez-Builes JC, Acuna SA, Nascimento B, Madotto F, Rizoli SB. Harmful or physiologic: diagnosing fibrinolysis shutdown in a trauma cohort with rotational thromboelastometry. *Anesth Analg*. 2018;127(4):840–849.
38. Cardenas JC. Thrombin generation following severe trauma: mechanisms, modulators, and implications for hemostasis and thrombosis. *Shock*. 2021;56(5):682–690.
39. Park MS, Spears GM, Bailey KR, Xue A, Ferrara MJ, Headlee A, et al. Thrombin generation profiles as predictors of symptomatic venous thromboembolism after trauma: a prospective cohort study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(3):381–387.
40. Semler MW, Kellum JA. Balanced crystalloid solutions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(8):952–960.
41. Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg*. 2007;246(5):831–835.
42. Engström M, Schött U, Romner B, Reinstrup P. Acidosis impairs the coagulation: a thromboelastographic study. *J Trauma*. 2006;61(3):624–628.
43. Petros S. Trauma-induced coagulopathy. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):20–27.
44. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma*. 2004;56(6):1221–1228.
45. Mistral T, Boué Y, Bosson J-L, Manhes P, Greze J, Brun J, et al. Performance of point-of-care international normalized ratio measurement to diagnose trauma-induced coagulopathy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):59.
46. Hartmann J, Walsh M, Grisoli A, Thomas AV, Shariff F, McCauley R, et al. Diagnosis and treatment of trauma-induced coagulopathy by viscoelastography. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(2):134–146.
47. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):49–59.
48. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 2014;89(2):228–232.
49. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB. Management of trauma induced coagulopathy with thrombelastography. *Crit Care Clin*. 2017;33(1):119–134.
50. Dixon A, Underwood S, Schreiber M. Implementing thrombelastography: experiences from a level I trauma institution. *Transfusion (Paris)*. 2020;60(S6):S29–S32.
51. da Luz LT, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21:29.
52. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol*. 2005;27(2):81–90.
53. Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, Poplavsky JL, Vergnion M. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Crit Care*. 2014;18(6):648.
54. Maegele M. The Diagnosis and treatment of acute traumatic bleeding and coagulopathy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(47):799–806.
55. Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(6):503–510.
56. Peralta R, Thani HA, Rizoli S. Coagulopathy in the surgical patient: trauma-induced and drug-induced coagulopathies. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(6):668–674.
57. Rahbar E, Cardenas JC, Matijevic N, del Junco D, Podbielski J, Cohen MJ, et al. Trauma, time, and transfusions: a longitudinal analysis of coagulation markers in severely injured trauma patients receiving modified whole blood or component blood products. *Shock*. 2015;44(5):417–425.
58. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2013;17(10):1–79.
59. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ, et al. Prehospital plasma during air medical transport in trauma patients at risk for hemorrhagic shock. *N Engl J Med*. 2018;379(4):315–326.



60. Schreiber MA. A Prospective Randomized Prehospital Trial Comparing Kcentra Plus Standard of Care to Standard of Care Alone in Trauma Patient With Hemorrhagic Shock. clinicaltrials.gov; 2022. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04019015>. Accessed December 31, 2022.
61. CSL Behring. A Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Large Simple Trial Evaluating the Use of BE1116 (4-Factor Prothrombin Complex Concentrate [Kcentra®/Beriplex®]) to Improve Survival in Patients With Traumatic Injury and Acute Major Bleeding. clinicaltrials.gov; 2023. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05568888>. Accessed December 31, 2022.
62. Muldowney M, Aichholz P, Nathwani R, Stansbury LG, Hess JR, Vavilala MS. Advances in hemorrhage control resuscitation. *Curr Opin Anesthesiol*. 2022;35(2):176–181.
63. Caspers M, Maegele M, Fröhlich M. Current strategies for hemostatic control in acute trauma hemorrhage and trauma-induced coagulopathy. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(12):987–995.
64. 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):471–482.
65. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23–32.
66. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy. *Ann Surg*. 2016;263(6):1051–1059.
67. Choosing Wisely. ASCLS—Do not use viscoelastic testing to determine blood product transfusions in trauma patient resuscitation without an established, institutional treatment algorithm in place. Published September 13, 2021. Available at: <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/ascls-do-not-use-viscoelastic-testing-to-determine-blood-product-transfusions-in-trauma-patient-resuscitation-without-an-established-institutional-treatment-algorithm-in-place/>. Accessed July 22, 2022.