

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»
Российская общественная организация "Ассоциация акушерских
анестезиологов и реаниматологов"

**Клинические рекомендации
(протоколы лечения)**

**Интенсивная терапия острых нарушений
гемостаза в акушерстве
(коагулопатия и ДВС-синдром)**

**Куликов А.В., Шифман Е.М., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков
С.В.**

2015

Оглавление

1. Список сокращений.....	3
2. Методология.....	4
3. Коды МКБ.....	9
4. Изменения гемостаза во время беременности.....	9
5. Тесты для оценки состояния системы гемостаза.....	11
6. Определения острых нарушений в системе гемостаза.....	12
7. Этиология и патогенез острых нарушений в системе гемостаза.....	13
8. Диагностика острых нарушений в системе гемостаза (шкалы ДВС- синдрома).....	15
9. Интенсивная терапия острых нарушений в системе гемостаза.....	21
10. ДВС-синдром и сепсис.....	26
11. Литература.....	28

Список сокращений

HELLP	Гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и тромбоцитопения
PAI	Ингибитор активатора плазминогена
SIRS	Синдром системного воспалительного ответа
TFPI	Ингибитор пути тканевого фактора
TRALI	Пострансфузионное повреждение легких
ABK	Антагонисты витамина К
АПТВ	Активированное парциальное тромбопластиновое время
ДВС, DIC	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
МКБ	Международная классификация болезней
МНО	Международное нормализованное отношение
ОЖДП	Острая жировая дистрофия печени
ПВ	Протромбиновое время
ПДФФ	Продукты деградации фибрина-фибриногена
ПОН	Полиорганная недостаточность
СЗП	Свежезамороженная плазма
ТЭГ	Тромбоэластография

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ,

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания

	случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований,

	оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
Д	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости

изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru) и на сайте «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов» (www.arfpoint.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Коды МКБ:

D68.9 Коагулопатия

D65 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание [синдром дефибринации]

O45.0 Преждевременная отслойка плаценты с нарушением свертываемости крови

O46.0 Дородовое кровотечение с нарушением свертываемости

O67.0 Кровотечение во время родов с нарушением свертываемости крови

O72.3 Послеродовая (ой) коагуляционный дефект, афибриногенемия, фибринолиз

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ПОЛОЖЕНИЕ 1.

Изменения в системе гемостаза при физиологически протекающей беременности в виде «гиперкоагуляции» необходимы для адекватной остановки кровотечения в третьем периоде родов наряду с механизмом сокращения матки и являются «нормой беременности». Основные лабораторные тесты оценки состояния системы гемостаза также отражают «норму беременности». В целом система гемостаза имеет большой резерв – коагулопатическое кровотечение начинается только при снижении уровня факторов менее 20-30% от нормы.

Таблица 1.

Изменения в системе гемостаза во время беременности

Компоненты	Вне беременности	Во время беременности
Фибриноген	2,0-4,5 г/л	4,0-6,5 г/л
Тромбоциты	$150-350 \cdot 10^9$	Не изменяются
Фактор II	75-125%	100-125%
Фактор V	75-125%	100-150%

Фактор VII	75-125%	150-250%
Фактор VIII	75-150%	200-500%
Фактор IX	75-125%	100-150%
Фактор X	75-125%	150-250%
Фактор XII	75-125%	100-200%
Фактор XIII	75-125%	35-75%
D-димер	Менее 0,5 мг/л	0,13-1,7 мг/л
Тканевой активатор плазминогена (ТРА)	1,6-13 мкг/л	3,3-9,2 мкг/л
Ингибиторы активатора плазминогена 1, 2 (РАI-1, РАI- 2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин С	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80-130%	Не изменяется

Фактор	Плазменная концентрация, необходимая для гемостаза (ЕД/мл)	Период полураспада перелитых факторов	Восстановление в крови (как % от количества перелитого)
I (фибриноген)	100-150 мг/дл	3-6 дней	50%
II	0,4	2-5 дней	40-80%
V	0,1 – 0,25	15-36 ч	80%
VII	0,05 – 0,2	2-7 ч	70-80%
VIII	0,1 – 0,40	8-12 ч	60-80%
IX	0,1 – 0,4	18-24 ч	40-50%
X	0,1 – 0,2	1.5-2 дня	50%
XI	0,15 – 0,3	3-4 дня	90-100%
XIII	0,1 – 0,5	6-10 дней	5-100%
Ф. Виллебранда	0,25 – 0,5	3-5 ч	-

ПОЛОЖЕНИЕ 2. Исходные изменения системы гемостаза в сторону «гипокоагуляции» во время беременности встречаются крайне редко и связаны либо с наследственным дефектом (чаще болезнь Виллебранда), либо

при осложнениях беременности (тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени) или применении антикоагулянтов и дезагрегантов. Гипокоагуляция может сопровождать массивную кровопотерю во время беременности и/или в послеродовом периоде.

ПОЛОЖЕНИЕ 3. При оказании неотложной помощи при критических состояниях в акушерстве, которые сопровождаются нарушениями в системе гемостаза, лаборатория должна выполнять пять простых, доступных пробирочных тестов и инструментальное исследование – тромбоэластографию (ТЭГ) (уровень доказательности рекомендаций D, ASA – уровень А3, European guideline - уровень C1, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – сильная рекомендация). Тромбоэластограф входит в перечень оборудования отделения анестезиологии и реанимации (приказы МЗ РФ № 919 и № 572). Этим тестам достаточно для принятия решения при диагностике и лечении коагулопатии и ДВС-синдрома в неотложной ситуации.

Таблица 2

Основные тесты экспресс-оценки состояния системы гемостаза при оказании неотложной помощи

1. Количество тромбоцитов	150- 350 тыс в мкл	Критическое снижение – менее 50 тыс. в мкл
2. Концентрация фибриногена	2-4 г/л	Критическое снижение – менее 1 г/л
3. Протромбиновое время МНО – международное нормализованное отношение	= 1,0	Критическое увеличение – более 1,5
4. Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время –АПТВ, АЧТВ	28-32 с	Критическое увеличение – более чем в 1,5-2 раза выше нормы
5. D-димер или другие показатели ПДФФ		Увеличение

6. Тромбоэластография: графическая регистрация гипо- нормо- или гиперкоагуляции

Даже при отсутствии лаборатории и тромбоэластографа в неотложной ситуации врач анестезиолог-реаниматолог и/или акушер-гинеколог могут получить информацию о наличии гипокоагуляции и необходимости немедленной коррекции компонентами крови: провести пробирочный тест времени свертывания цельной крови по R. I. Lee и P.D. White (более 10 мин) или клиническая оценка диффузной кровоточивости (почти тест по W.W. Duke) мест вколов, шва, мест установки дренажей, катетеров, нарастание петехиальной сыпи на коже.

ПОЛОЖЕНИЕ 4. Для организации адекватной и своевременной диагностики и лечения нарушений в системе гемостаза во время беременности и в послеродовом периоде необходимо использовать унифицированные определения патологических состояний:

Коагулопатия (от лат. *coagulum* - «свертывание» и др.-греч. πάθος - «страдание») - патологическое состояние организма, обусловленное нарушениями свертывания крови в сторону **гипокоагуляции** (врожденный/приобретенный дефицит тромбоцитов и/или факторов свертывания крови). Именно этот термин используется в настоящее время при массивной кровопотере и гипокоагуляции, связанной с потерей факторов свертывания крови и дилуцией без формирования в дальнейшем полиорганной недостаточности.

Тромбофилия или гиперкоагуляционное состояние - это патологическое состояние, характеризующееся нарушением системы свёртывания крови, при которой увеличивается риск развития тромбоза.

Тромбоз (новолат. thrombōsis -свёртывание от др.-греч. θρόμβος — сгусток) – прижизненное формирование внутри кровеносных сосудов сгустков крови, препятствующих свободному току крови по кровеносной системе.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром):

- ДВС-синдром - приобретённая, вторичная острая патология гемостаза.
- Сопутствует только **критическому состоянию!!!**
- Относится к коагулопатиям потребления (coagulopathy consumptive) при которых потребляются компоненты свертывающей и, что самое важное с точки зрения исхода заболевания - противосвертывающей системы крови
- Клинически ДВС-синдром может сопровождаться как **кровотечением**, так и **тромбозами в зоне микроциркуляции** с формированием полиорганной недостаточности.

Исходя из современного понимания этиологии и патогенеза ДВС-синдром не может быть «хроническим» и этот термин не должен использоваться (отсутствует в МКБ).

ПОЛОЖЕНИЕ 5. Как этиологический фактор для ДВС-синдрома рассматриваются только критические состояния (табл.3). При этих критических состояниях комплекс повреждающих факторов (шок, гипоксия, ацидоз и т.д.) приводит к потреблению тромбоцитов и факторов свертывания крови, истощением системы физиологических антикоагулянтов и фибринолитической системы с проявлением в виде микротромбоза (неявный ДВС-синдром) и формированием полиорганной недостаточности. ДВС-синдром лежит в основе развития необратимости при большинстве критических состояний (например, септический шок). В случае, когда этот процесс сопровождается критическим снижением компонентов свертывающей системы, развивается коагулопатическое кровотечение (явный ДВС-синдром).

Если состояние пациентки расценивается как удовлетворительное – должен рассматриваться другой диагноз.

Критические состояния – этиологические факторы ДВС-синдрома

<p>Повреждение ткани:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Травма – Синдром сдавления – Ожоги – Повреждения ЦНС – Гемолитические трансфузионные реакции – Острые реакции на трансплантат 	<p>Прочие:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Шок – Остановка сердца – Гипоксия – Утопление (особенно в пресной воде) – Жировая эмболия – Аневризма аорты – Гигантские гемангиомы – Укусы некоторых змей
<p>Злокачественные заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Рак – Химиотерапия рака – Лейкемия 	<p>Инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Грам+ бактерии – Грам - бактерии – Вирусы – Грибы – Простейшие – Риккетсии – Спирохеты
<p>Акушерские осложнения:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Массивная кровопотеря – Отслойка плаценты – Преэклампсия / эклампсия / HELLP-синдром – Мертвый плод – Септический аборт и хориоамнионит – Эмболия амниотической жидкостью – Острая жировая дистрофия печени 	

ПОЛОЖЕНИЕ 6. Этиологический фактор для коагулопатии – это врожденный и/или приобретенный дефицит тромбоцитов и/или факторов свертывания и наличие критического состояния необязательно. В подавляющем большинстве случаев – это массивная кровопотеря и как следствие её интенсивной терапии плазмозаменителями - разведение (дилуция) оставшихся факторов крови. Микротромбоз и полиорганная

недостаточность изначально отсутствуют и для их развития требуются дополнительные факторы: длительный шок, централизация кровообращения, гипоксия, ацидоз, гипотермия, гемолиз и т.д. При условии своевременного эффективного хирургического гемостаза простое замещение компонентов свертывающей системы (тромбоциты, плазменные факторы) как правило, обеспечивает коррекцию коагулопатии без развития полиорганной недостаточности.

ПОЛОЖЕНИЕ 7. Диагностика острых нарушений в системе гемостаза (коагулопатия, ДВС-синдром) в обязательном порядке складывается из картины основного заболевания, клинических проявлений и лабораторных тестов. Использование только лабораторных критериев, как для диагностики, так и для лечения в отрыве от клинической картины недопустимо. Шкалы для ДВС-синдрома приведены в табл. 4,5,6,7.

Первый и главный вопрос в шкалах ISTH: «Есть ли у пациента заболевание, соответствующее ДВС-синдрому?» определяет важность клинической картины, поскольку только лабораторные тесты не обладают необходимой специфичностью.

Таблица 4

Шкала диагностики неявного (non- overt) ДВС-синдрома

(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001)

Показатель	
1. Имеется ли у пациента заболевание, связанное с ДВС-синдромом: Да: 2 балла Нет: 0 баллов	Динамика изменений за 24 ч
2. Главные критерии	
Количество тромбоцитов: более $100 \cdot 10^9$: 0 баллов менее $100 \cdot 10^9$: 1 балл	Увеличение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Уменьшение: 1 балл
Удлинение протромбинового времени: менее 3 с: 0 баллов более 3 с: 1 балл	Уменьшение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Увеличение: 1 балл

Продукты деградации фибрина: Норма: 0 баллов Увеличение: 1 балл	Уменьшение: -1 балл Без изменений: 0 баллов Увеличение: 1 балл
3. Вспомогательные критерии	
Антитромбин 111 Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл	
Протеин С Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл	
Другие антикоагулянты: Норма: -1 балл Уменьшение: 1 балл	
Сумма баллов более 5 – неявный ДВС-синдром	

Таблица 5

Шкала диагностики явного (overt) ДВС-синдрома
(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001)

Есть ли у пациента заболевание, соответствующее ДВС-синдрому?

Если да, то переходим к шкале:

Показатель	Баллы
Количество тромбоцитов > 100*10 ⁹ 50-100*10 ⁹ < 50*10 ⁹	0 1 2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина Нет увеличения Умеренное увеличение Значительное увеличение	0 2 3
Увеличение протромбинового времени Менее чем на 3 с От 3 до 6 с Более чем на 6 с	0 1 2
Фибриноген Более 1 г/л Менее 1 г/л	0 1
Сумма баллов более 5 – явный ДВС-синдром	

Таблица 6

Сопоставление различных шкал диагностики явного ДВС-синдрома
(с кровотечением)

Параметр	Критерии явного ДВС по ISTH	Критерии ДВС по JMHLW	Критерии ДВС по JAAM
Соответствующее заболевание	0 баллов	1 балл	0 баллов
Клинические проявления	0 баллов	Кровотечение – 1 балл ПОН -1 балл	SIRS более 3 – 1 балл
Тромбоциты, тыс в мкл	От 50 до 100 – 1 балл Менее 50 – 2 балла	От 80 до 120 – 1 балл От 50 до 80 – 2 балла Менее 50 -3 балла	От 80 до 120 и снижение на 30% – 1 балл От 50 до 80 – и снижение - 3 балла
ПДФ	Умеренное повышение – 2 балла Выраженное повышение- 3 балла	От 10 до 20 мкг/мл -1 балл От 20 до 40 мкг/мл – 2 балла Более 40 мкг/мл – 3 балла	От 10 до 25 мкг/мл -1 балл Более 25 мкг/мл – 3 балла
Фибриноген г/л	Менее 1,0 – 1 балл	От 1 до 1,5 -1 балл Менее 1,0 – 2 балла	Нет
Протромбиновое время	От 3 до 6 с – 1 балл Более 6 с – 2 балла	1,25-1,67 -1 балла Более 1,67 – 2 балла	Более 1,2 – 1 балл
Диагноз	Более 5 баллов	Более 7 баллов	Более 4 баллов

Примечание: ISTH - -International society for thrombosis and haemostasis, JMHLW - Japan Ministry of Health, Labour, and Welfare, JAAM - Japanese Association for Acute Medicine

Таблица 7

**Шкала диагностики ДВС-синдрома CDSS, 2012
(Chinese DIC Scoring System)**

Пункты	Баллы
1. Соответствующее заболевание	2
2. Клинические проявления	
Кровотечение (кровоточивость), независимое от основного заболевания	Вставьте любое значение
Шок, нарушение микроциркуляции, независимое от основного заболевания	1

Необъясненная органная недостаточность	
3. Лабораторные исследования	
Количество тромбоцитов ($10^9/л$)	
Более или равно 100	0
80–100	1
Менее 80	2
Уменьшение на 50% в течение 24 часов	1
D-димер (мг/л)	
Менее 5	0
5–9	2
Более или равно 9	3
Удлинение ПТ и АПТВ	
Удлинение ПВ менее 3 с и удлинение АПТВ менее 10 с	0
Удлинение ПВ более или равно 3 с или удлинение АПТВ более или равно 10 с	1
Удлинение ПВ более или равно 6 с	2
Фибриноген (г/л)	
Более или равно 1,0	0
Менее 1.0	1
Диагноз: Семь баллов или больше.	

ПОЛОЖЕНИЕ 8. Общепринятые шкалы диагностики ДВС-синдрома по ISTH, JMLW, JAAM, CDSS не всегда могут учитывать особенности физиологии гемостаза при беременности (увеличение ПДФФ, фибриногена) и особенности критических состояний в акушерстве. Для диагностики ДВС-синдрома в акушерстве целесообразно использовать шкалу Japanese Society of Obstetrics and Gynecology, 2014 (табл. 8), которая учитывает особенности основного заболевания, клинических симптомов, органной недостаточности и лабораторных исследований. Эта шкала объединяет клинические ситуации с преобладанием кровотечения и ситуации с преобладанием микротромбоза и органной недостаточности. Несмотря на некоторую ограниченность, характерную для всех шкал, именно подобный комплексный подход должен использоваться врачом акушером-гинекологом и врачом анестезиологом-

реаниматологом для диагностики ДВС-синдрома и выбора лечебной тактики: применения заместительной терапии компонентами крови или физиологическими антикоагулянтами.

Таблица 8

Шкала ДВС-синдрома в акушерстве
(Japanese Society of Obstetrics and Gynecology, 2014)

Критерии	Оценка
1. Основные заболевания	
а. Отслойка плаценты	
Напряжение матки, гибель плода	5
Напряжение матки, живой плод	4
Подтверждение диагноза отслойки плаценты по данным УЗИ и КТГ	4
б. Эмболия амниотической жидкостью	
Острое легочное сердце	4
Искусственная вентиляция легких	3
Вспомогательная вентиляция	2
Только ингаляция кислорода	1
в. Связанное с ДВС-синдромом послеродовое кровотечение	
Кровь из матки вытекает с низкой свертываемостью	4
Кровотечение более 2 000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	3
Кровотечение 1000-2000 мл (в течение 24 ч после начала кровотечения)	1
г. Эклампсия	
Приступ эклампсии	4
д. Тяжелая инфекция	
Лихорадка, сопровождающаяся шоком, бактериемией и наличием в крови эндотоксинов	4
Продолжительная лихорадка или перемежающаяся лихорадка	1
е. Другие основные заболевания	1
2. Клинические симптомы	
а. Острая почечная недостаточность	
Анурия (<5 мл/час)	4
Олигурия (5-20 мл/час)	3
б. Острое нарушение дыхания (исключая эмболию)	

амниотической жидкости)	
Искусственная или вспомогательная ИВЛ	4
Только ингаляция кислорода	1
в. Органная недостаточность	
Сердце (хрипы или пенистая мокрота, и т.д.)	4
Печень (видимая желтуха, и т.д.)	4
Мозг (нарушения сознания, судороги, и т.д.)	4
Пищеварительный тракт (некротический энтерит, и т.д.)	4
Другая тяжелая органная недостаточность	4
г. Геморрагический диатез	
Макроскопическая гематурия и мелена, пурпура, и т.д.	4
д. Симптомы шока	
Частота пульса более 100 в мин	1
Систолическое АД менее 90 мм Hg или снижение на 40% и более	1
Холодный пот	1
Бледность	1
3. Результаты лабораторного исследования	
Продукты деградации фибрина-фибриногена более 10 пг/мл	1
Количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$	1
Фибриноген менее 1,5 г/л	1
Протромбиновое время более 15 с (или более 50% от нормы)	1
Реакция оседания эритроцитов менее 4 мм /15 мин или менее 15 мм/час	1
Время кровотечения более 5 минут	1
Другие компоненты гемостаза	
антиромбин менее 18 мг/дл или снижение до 60%, плазминоген, прекалликреин, другие факторы снижение на 50%	1
Диагноз	
8-12 баллов	Подозреваемый ДВС
Более или равно 13 баллов	Определенный ДВС

ПОЛОЖЕНИЕ 9. При критических состояниях развиваются множественные формы нарушений в системе гемостаза, не всегда укладывающиеся в стандартные схемы, что и определяет разнообразие лечебной тактики. К таким формам относятся:

- Коагулопатия вследствие нарушения основных функций (ацидоз, гипотермия, гипокальциемия, анемия)
- Существовавшая ранее или приобретенная дисфункция или снижение количества тромбоцитов (сепсис, ДВС-синдром, гепарин-индуцированная или лекарственная тромбоцитопения, массивная кровопотеря)
- Нарушения плазменного гемостаза (антикоагулянты, дефицит факторов свертывания)
- Комплексные коагулопатии (ДВС-синдром, гиперфибринолиз)
- Нарушения гемостаза при экстракорпоральном кровообращении
- Применение терапевтических доз антикоагулянтов
- Дилуция: избыточное применение плазмозаменителей.
- активация и потребление тромбоцитов и плазменных факторов

ВАЖНО! При любых множественных формах нарушения гемостаза при критических состояниях основной задачей интенсивной терапии является остановка кровотечения.

ПОЛОЖЕНИЕ 10. При геморрагическом синдроме основным методом остановки кровотечения является *поэтапный хирургический гемостаз*. При необходимости хирургического вмешательства для остановки кровотечения операция должна выполняться в любых условиях (шок, ДВС-синдром и т.д.) и в любом хирургическом ЛПУ (хирургия, травма) (European guideline уровень доказательности рекомендаций A1).

ПОЛОЖЕНИЕ 11. Наряду с поэтапным хирургическим гемостазом при кровотечении, коагулопатии и ДВС-синдроме необходимо обеспечивать консервативный гемостаз, который включает следующие звенья:

1. Введение субстрата для свертывания крови: тромбоциты, факторы свертывания крови: тромбоконцентрат (тромбоцитарная масса), СЗП,

криопреципитат, концентрат факторов протромбинового комплекса.

2. Усиление эффективности свертывания крови – фактор VII.

3. Закрепление полученного эффекта – предотвращение лизиса сгустка – применить антифибринолитики.

В зависимости от тяжести повреждения системы гемостаза может потребоваться только один пункт или все три. Также необходимо соблюдать следующие правила для достижения эффективного гемостаза:

- Согревание пациентки
- Устранение гипоксии, ацидоза
- Коррекция гипокальциемии (ионизированный Ca^{2+} должен быть 1,1-1,3 ммоль/л и более)
- Устранение анемии (еще во время беременности – эритропоэтин, препараты железа)

ПОЛОЖЕНИЕ 12. В экстренной ситуации при массивной кровопотере и выраженном дефиците тромбоцитов и факторов свертывания крови ни клинически, ни лабораторными тестами невозможно различить коагулопатию и явный ДВС-синдром. При продолжающемся коагулопатическом кровотечении необходимо максимально быстро восстанавливать достаточный уровень компонентов свертывающей системы (тромбоциты, факторы свертывания крови) и остановить кровотечение. Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей коагулопатии и ДВС-синдрома приведена в табл.9

Таблица 9

Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей коагулопатии и ДВС-синдрома

Изменение показателей	Значение	Коррекция	Целевое значение
------------------------------	-----------------	------------------	-------------------------

Тромбоциты менее 50*10⁹/л	Основной компонент тромба	Тромбомасса Тромбоконцентрат	Более 50*10 ⁹ /л
Фибриноген менее 1,0 г/л	Основной компонент тромба	Концентрат фибриногена, криопреципитат, СЗП	Более 1,0 г/л Оптимально более 2,0 г/л
АПТВ более 1,5 от нормы	Снижение уровня факторов внутреннего пути Действие гепарина	СЗП, фактор VII Инактивация гепарина протамина сульфатом	Норма
МНО более 1,5 от нормы	Снижение уровня факторов внешнего пути Действие АВК (Варфарин)	СЗП, концентрат факторов протромбинового комплекса, фактор VII	Не более 1,3
Гипокоагуляция на ТЭГ	Дефицит тромбоцитов и/или факторов свертывания крови. Действие дезагрегантов или антикоагулянтов	Все имеющиеся компоненты крови или антидоты в зависимости от причины. Антифибринолитики	Нормо- или гиперкоагуляция
Диффузная кровоточивость			Прекращение кровоточивости

ПОЛОЖЕНИЕ 13. Для обеспечения консервативного гемостаза должны использоваться препараты с доказанной эффективностью (табл. 9). При массивной кровопотере необходимо максимально быстро реализовать протокол «массивной трансфузии» и ввести компоненты крови в соотношении «эритроциты : СЗП : тромбоциты : криопреципитат» в соотношении 1:1:1:1 (имеются в виду эффективные дозы – табл.9).

Таблица 9

**Дозы препаратов для обеспечения консервативного гемостаза при
острых нарушениях в системе гемостаза**

Препарат	Доза	Уровень доказательности рекомендаций
Свежезамороженная плазма	15-20 мл/кг массы тела	RCOG - уровень D, ASA – уровень A3 European guideline – уровень C1

Криопреципитат	1 доза на 10 кг массы тела	RCOG - уровень D ASA – уровень A3 European guideline – уровень C1
Тромбоцитарная масса	1 доза на 10 кг массы тела	RCOG - уровень D ASA – уровень A3 European guideline – уровень C1
Тромбоконцентрат	1 -2 дозы	
Концентрат протромбинового комплекса	При остром кровотечении 50 МЕ/кг, при отсутствии эффекта в течении 20 минут ввести повторно в той же дозе.	RCOG - уровень D, ASA – уровень A3 European guideline – уровень C2
Рекомбинантный активированный фактор VII	90-110 мкг/кг, при необходимости повторяется каждые 3 ч	RCOG - уровень D ASA – уровень A1 European guideline – C2
Транексамовая кислота	15 мг/кг внутривенно с последующей постоянной инфузией до остановки кровотечения	ASA - уровень A2-B WHO – слабая рекомендация European guideline – уровень A1

Нет никакой доказательной базы в отношении гемостатического эффекта у этамзилата натрия, викасола и хлорида кальция.

ПОЛОЖЕНИЕ 14. Рекомбинантные факторы и концентраты факторов свертывания крови обладают рядом преимуществ перед СЗП, а именно:

- *Возможность немедленного введения (опережает эффект СЗП на 30-40 мин)*
- Иммунологическая и инфекционная безопасность
- Уменьшается количество препаратов заместительной терапии (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса, эритроциты).
- Снижение частоты посттрансфузионного повреждения легких (TRALI)
- Вводятся физиологические антикоагулянты в минимальных дозах, что особенно важно при «неявном» ДВС-синдроме с преобладанием клиники

микротромбоза и ПОН.

ПОЛОЖЕНИЕ 15. Поскольку состояние гиперкоагуляции является вариантом «нормы беременности», а при ДВС-синдроме эффективность гепарина не была доказана ни в одном исследовании, то эта группа антикоагулянтов (гепарин, низкомолекулярный гепарин) используется строго для профилактики венозных тромбозомболических осложнений после устранения угрозы кровотечения. Также следует учитывать противопоказания к применению гепарина в акушерской практике:

- При неустранимом источнике кровотечения
- При тяжелой преэклампсии/эклампсии
- При эмболии амниотической жидкостью
- При HELLP-синдроме и остром жировом гепатозе
- При отслойке плаценты
- При предлежании плаценты
- При тромбоцитопении менее $75 \cdot 10^9/\text{л}$
- При врожденных коагулопатиях

Побочные эффекты гепарина в виде кровотечения значительно очевиднее сомнительного положительного эффекта. При варианте ДВС-синдрома с микротромбообразованием (тяжелый сепсис, септический шок) применение гепарина не показало своей эффективности для предотвращения полиорганной недостаточности.

ПОЛОЖЕНИЕ 16. Целевые параметры при реализации хирургического и консервативного гемостаза при кровотечении на фоне коагулопатии и/или ДВС-синдрома:

- Отсутствует кровотечение любой локализации и любой интенсивности.
- Гемоглобин в пределах 70-90 г/л
- Фибриноген более 1,0 г/л (оптимально более 2,0 г/л)

- Тромбоциты более $50 \cdot 10^9/\text{л}$
- МНО, АПТВ менее 1,5 от нормы
- Нормо- или гиперкоагуляция на ТЭГ

В случае, когда указанные параметры достигнуты, а кровотечение продолжается, необходимо искать хирургический дефект и обеспечивать хирургический гемостаз, а не продолжать введение компонентов крови.

ПОЛОЖЕНИЕ 17. Развитие ДВС-синдрома при тяжелом сепсисе и септическом шоке (табл. 10) реализуется в виде распространенного микротромбообразования с развитием полиорганной недостаточности, что играет ключевую роль в формировании необратимости при этих критических состояниях. В настоящее время для лечения ДВС-синдрома при тяжелом сепсисе и септическом шоке нет рекомендаций с уровнем доказательности, но главным направлением является применение физиологических антикоагулянтов для предотвращения микротромбоза (Surviving Sepsis Campaign, 2012). В РФ можно использовать концентрат антитромбина III (мнение экспертов). Доза антитромбина III подбирается в зависимости от степени его дефицита.

Таблица 10

Механизмы повреждения системы гемостаза при тяжелом сепсисе и септическом шоке

Механизм	Патофизиология
1) Увеличение продукции тромбина	Активация пути «тканевой фактор/VIIa фактор»
2) Повреждение эффектов физиологических антикоагулянтов	
а) Снижение уровня антитромбина	Результат повышенного потребления, деградации ферментов в печени, сосудистой утечки

б) протеина С	Результат повышенного потребления, деградации ферментов в печени, сосудистой утечки
с) Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI)	
3) Ингибирование фибринолиза	Увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1)
4) Активация воспалительной реакции	Активация белков коагуляции и депрессия протеина С

Переливание СЗП при тяжелом сепсисе и септическом шоке допустимо только при сочетании с кровотечением и коагулопатией (абсолютные показания). Применение СЗП при сепсисе без кровотечения приводит к дополнительному повреждению легких и не восстанавливает адекватный уровень физиологических антикоагулянтов. СЗП не должна использоваться только для исправления лабораторных отклонений у пациенток без кровотечения или предстоящей инвазивной процедуры (уровень доказательности 2Д).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кровесберегающие технологии в акушерской практике клинические рекомендации (протокол лечения) Письмо Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3798
2. A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage An Essential Clinical Reference for Effective Management 2nd Ed. /Edit.: S. Arulkumaran, M. Karoshi, L. G. Keith, A.B. Lalondé, Ch. B-Lynch-The Global Library of Women's Medicine-Sapiens Publishin-2012-654 p
3. Abdul-Kadir R, McLintock C, Ducloy AS, El-Refaey H, England A, Federici AB, Grotegut CA, Halimeh S, Herman JH, Hofer S, James AH, Kouides PA, Paidas MJ, Peyvandi F, Winikoff R. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. <i>Transfusion</i> . 2014 Jul;54(7):1756-68.
4. Adukauskienė D, Veikutienė A, Adukauskaitė A, Veikutis V, Rimaitis K. The usage of blood components in obstetrics. <i>Medicina (Kaunas)</i> . 2010;46(8):561-7
5. Allard S, Green L, Hunt BJ. How we manage the haematological aspects of major obstetric haemorrhage. <i>Br J Haematol</i> . 2014 Jan;164(2):177-88
6. Álvarez P, Carrasco R, Romero-Dapueto C, Castillo RL. Transfusion-Related Acute Lung Injured (TRALI): Current Concepts. <i>Open Respir Med J</i> . 2015 Jun 26;9:92-6
7. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. <i>Anesthesiology</i> . 2015 Feb;122(2): 241-75.
8. Ausset S, Glassberg E, Nadler R, Sunde G, Cap AP, Hoffmann C, Plang S, Sailliol A. Tranexamic acid as part of remote damage-control resuscitation in the prehospital setting: A critical appraisal of the medical literature and available alternatives. <i>J Trauma Acute Care Surg</i> . 2015 Jun;78(6 Suppl 1):S70-5.
9. Ball C.G. Damage control resuscitation: history, theory and technique. <i>Can J Surg</i> . 2014 Feb;57(1):55-60
10. Basaranoğlu S, Evsen MS, Ağaçayak E, Deregözü A, Tunç SY, Yılmaz Z, Yıldırım Y, Sak ME, Yıldırım ZB, Kavak GÖ, Gül T. Evaluation of Obstetrical Patients with Disseminated Intravascular Coagulopathy - Tertiary Center Experience. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> . 2015 Oct 29:1-20.
11. Benes J, Zatloukal J, Kletecka J. Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment - A Multidisciplinary Review. <i>Front Med (Lausanne)</i> . 2015 Sep 14;2:62.
12. Benhamou D. Plasma transfusion: products and indications. 2012 guidelines update. <i>Transfus Clin Biol</i> . 2012 Nov;19(4-5):253-62.
13. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. <i>World J Gastroenterol</i> . 2015 Sep 21;21(35):10062-71.
14. Bolliger D, Mauermann E, Tanaka KA. Thresholds for Perioperative Administration of Hemostatic Blood Components and Coagulation Factor Concentrates: An Unmet Medical Need. <i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i> . 2015 Jun;29(3):768-76. doi: 10.1053/j.jvca.2015.02.023.
15. Bonhomme F, Ajzenberg N, Schved JF, Molliex S, Samama CM; French Anaesthetic and Intensive Care Committee on Evaluation of Routine Preoperative Testing; French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Pre-interventional haemostatic assessment: Guidelines from the French Society of Anaesthesia and Intensive Care. <i>Eur J Anaesthesiol</i> . 2013 Apr;30(4):142-62
16. Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. <i>Curr Opin Anaesthesiol</i> . 2015 Jun;28(3):275-84.
17. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illloh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the

AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. <i>Ann Intern Med.</i> 2012 Jul 3;157(1):49-58.
18. Chestnut's Obstetric anesthesia: principles and practice/David H. Chestnut et al.-5th ed.-Elsevier Science – 2014 –1304 p.
19. Clevenger B, Mallett SV. Intraoperative management of coagulation. <i>Br J Hosp Med (Lond).</i> 2014 May;75(5):C76-9.
20. Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. <i>Anaesthesia.</i> 2015 Jan;70 Suppl 1:78-86
21. Critical Care Obstetrics, 5th ed. Ed. Belfort G.Saade, M.Foley, J.Phelan and G.Dildy-Blackwell Publishing Ltd/-2010-750 p.
22. Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in Obstetrics. <i>Obstet Gynecol.</i> 2015 Nov;126(5):999-1011.
23. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, Sperling JD, Chauhan SP, Rouse DJ. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2015 Jul;213(1):76.e1-10.
24. de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. <i>Obstet Gynecol Surv.</i> 2012 Jul;67(7):426-35
25. de Lange NM, van Rheenen-Flach LE, Lancé MD, Mooyman L, Woiski M, van Pampus EC, Porath M, Bolte AC, Smits L, Henskens YM, Scheepers HC. Peri-partum reference ranges for ROTEM(R) thromboelastometry. <i>Br J Anaesth.</i> 2014 May;112(5):852-9
26. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management edit. H.Cohen, P. O'Brien.- Springer -2012-252 p.
27. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy / ed. Hanna Cohen,Patrik O'Brien. Springer-2012-252 p.
28. Ducloy-Bouthors AS, Susen S, Wong CA, Butwick A, Vallet B, Lockhart E. Medical advances in the treatment of postpartum hemorrhage. <i>Anesth Analg.</i> 2014 Nov;119(5):1140-7.
29. El Kenz H, Van der Linden P. Transfusion-related acute lung injury. <i>Eur J Anaesthesiol.</i> 2014 Jul;31(7):345-50
30. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 2015 Oct;213(4):452-63.
31. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, Than NG, Tomer A, Mazor M. DIC score in pregnant women--a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. <i>PLoS One.</i> 2014 Apr 11;9(4):e93240.
32. Faraoni D, Carlier C, Samama CM, Levy JH, Ducloy-Bouthors AS. Efficacy and safety of tranexamic acid administration for the prevention and/or the treatment of post-partum haemorrhage: a systematic review with meta-analysis]. <i>Ann Fr Anesth Reanim.</i> 2014 Nov;33(11):563-71.
33. Fisher AD, Miles EA, Cap AP, Strandenes G, Kane SF. Tactical Damage Control Resuscitation. <i>Mil Med.</i> 2015 Aug;180(8):869-75.
34. Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: dead end or one way? <i>Crit Care Med.</i> 2012 Sep;40(9):2704-8
35. Fowler A, Perry DJ. Laboratory monitoring of haemostasis. <i>Anaesthesia.</i> 2015 Jan;70 Suppl 1:68-72
36. Franchini M, Franchi M, Bergamini V, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Lippi G. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. <i>Clin Obstet Gynecol.</i> 2010 Mar;53(1):219-27.
37. Gando S. Role of fibrinolysis in sepsis. <i>Semin Thromb Hemost.</i> 2013 Jun;39(4):392-9

38.	Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. Cell Salvage in Obstetrics. <i>Anesth Analg</i> . 2015 Aug;121(2):465-8.
39.	Goucher H, Wong CA, Patel SK, Toledo P. Cell Salvage in Obstetrics. <i>Anesth Analg</i> . 2015 Aug;121(2):465-8
40.	Grainger H, Catling S. Intraoperative cell salvage in obstetrics. <i>J Perioper Pract</i> . 2011 Aug;21(8):264-70.
41.	Grottke O, Frietsch T, Maas M, Lier H, Rossaint R; German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Dealing with massive bleeding and associated perioperative coagulopathy: recommendations for action of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. <i>Anaesthesist</i> . 2013 Mar;62(3):213-16, 218-20, 222-4
42.	Hart C, Spannagl M. Coagulation disorders in the intensive care station. <i>Internist (Berl)</i> . 2014 May;55(5):521-8
43.	Hemostasis and thrombosis : basic principles and clinical practice. — 6th ed. / ed. V.J. Marder [et al.].- Lippincott Williams & Wilkins-2013-1566 p.
44.	Hook KM, Abrams CS. The loss of homeostasis in hemostasis: new approaches in treating and understanding acute disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. <i>Clin Transl Sci</i> . 2012 Feb;5(1):85-92.
45.	Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. <i>N Engl J Med</i> . 2014 Feb 27;370(9):847-59
46.	Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. <i>J Thromb Haemost</i> . 2014 Jul;12(7):1010-9
47.	Iba T, Saitoh D, Gando S, Thachil J. The usefulness of antithrombin activity monitoring during antithrombin supplementation in patients with sepsis- associated disseminated intravascular coagulation. <i>Thromb Res</i> . 2015 May;135(5):897-901
48.	Iba T, Saitoh D. Efficacy of antithrombin in preclinical and clinical applications for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. <i>J Intensive Care</i> . 2014 Dec 31;2(1): 66.
49.	Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. <i>J Intensive Care</i> . 2014 Dec 31;2(1):67.
50.	Jadon A, Bagai R. Blood transfusion practices in obstetric anaesthesia. <i>IndianJ Anaesth</i> . 2014 Sep;58(5):629-36.
51.	Johansen ME. Hemostasis and endothelial damage during sepsis. <i>Dan Med J</i> . 2015 Aug;62(8):B5135
52.	Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, Cipolle MD, Cohn CS, Fung MK, Grossman BJ, Mintz PD, O'Malley BA, Sesok-Pizzini DA, Shander A, Stack GE, Webert KE, Weinstein R, Welch BG, Whitman GJ, Wong EC, Tobian AA; AABB. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. <i>Ann Intern Med</i> . 2015 Feb 3;162(3):205-13.
53.	Kawahara Y, Watanabe Y, Tomoda Y, Kino S. Contribution of central hospital laboratory to critical bleeding. <i>Rinsho Byori</i> . 2014 Dec;62(12): 1286-94.
54.	Kobayashi T. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score. <i>J Obstet Gynaecol Res</i> . 2014 Jun;40(6):1500-6.
55.	Kozek-Langenecker SA. Coagulation and transfusion in the postoperative bleeding patient. <i>Curr Opin Crit Care</i> . 2014 Aug;20(4):460-6.
56.	Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ. Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. <i>J Intensive Care</i> . 2014 Dec 31;2(1):65.
57.	Kury FS, Cimino JJ. Computationally Comparing and Analyzing All Published Scoring Systems for Diagnosis of Disseminated Intravascular Coagulation. <i>Stud Health Technol Inform</i> . 2015;216:956.
58.	Lalonde A; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> . 2012 May;117(2):108-18.

59.	Lee R. I. a. White P. D. A clinical study of the coagulation time of blood, Amer. J. med. Sci., v. 145, p. 495, 1913.
60.	Levi M, Hunt BJ. A critical appraisal of point-of-care coagulation testing in critically ill patients. J Thromb Haemost. 2015 Sep 2.
61.	Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2009 Apr;145(1):24-33
62.	Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost. 2014 Nov;40(8):874-80
63.	Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Int J Lab Hematol. 2014 Jun;36(3):228-36.
64.	Li BQ, Sun HC. Research progress of acute coagulopathy of trauma-shock. Chin J Traumatol. 2015 Apr 1;18(2):95-7.
65.	Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, Gorlin JB, Lagrew DC, Levy BS; National Partnership for Maternal Safety; Council on Patient Safety in Women's Health Care. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Obstetric Hemorrhage. Obstet Gynecol. 2015 Jul;126(1):155-62.
66.	Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, Gorlin JB, Lagrew DC, Levy BS; National Partnership for Maternal Safety; Council for Patient Safety in Women's Health Care. National Partnership for Maternal Safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. Anesth Analg. 2015 Jul;121(1):142-8
67.	Mallett SV, Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis. Anaesthesia. 2015 Jan;70 Suppl 1:73-7
68.	McDaniel LM, Etchill EW, Raval JS, Neal MD. State of the art: massive transfusion. Transfus Med. 2014 Jun;24(3):138-44
69.	Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. Br J Anaesth. 2014 Dec;113(6):922-34
70.	Nebout S, Merbai N, Faitot V, Keita H. Management of major postpartum hemorrhage. Presse Med. 2014 Feb;43(2):111-7
71.	Nigam A, Prakash A, Saxena P. Blood transfusion in obstetrics. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2013 Oct-Dec;11(44):355-9.
72.	Novotný J, Penka M. Disturbances of hemostasis in sepsis. Vnitr Lek. 2012 Jun;58(6): 439-47
73.	Obstetric Intensive Care Manual, /ed. M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite- 3rd ed.- McGraw-Hill Comp.-2011-350 p.
74.	Obstetrics : normal and problem pregnancies / ed. S.G. Gabbe et al.—6th ed.- Saunders Elsevier-2012 -1292 p.
75.	Ortmann E, Besser MW, Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. Br J Anaesth. 2013 Oct;111(4):549-63
76.	Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An Update on the use of Massive Transfusion Protocols in Obstetrics. Am J Obstet Gynecol. 2015 Sep 5. pii: S0002-9378(15)01016-9.
77.	Pacheco LD, Saade GR, Costantine MM, Clark SL, Hankins GD. An update on the use of massive transfusion protocols in obstetrics. Am J Obstet Gynecol. 2015 Sep 5.
78.	Paterson TA, Stein DM. Hemorrhage and coagulopathy in the critically ill. Emerg Med Clin North Am. 2014 Nov;32(4):797-810.
79.	Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. Br J Anaesth. 2013 Dec;111 Suppl 1:i71-82
80.	Queenan`s Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach, 6th Ed./edit. J.T. Queenan, C.Y. Spong,Ch.J.Lockwood-Wiley-2012-488 p.

81.	Retter A, Barrett NA. The management of abnormal haemostasis in the ICU. <i>Anaesthesia</i> . 2015 Jan;70 Suppl 1:121-7
82.	Roessler M, Bode K, Bauer M. Fluid resuscitation in hemorrhage. <i>Anaesthesist</i> . 2014 Oct;63(10):730-44
83.	Rossi”principles of transfusion medicine/edit. by T. L. Simon, E.I. Snider, B.G.Solheim et al.-4th ed. –Wiley-Blackwell-2009-1095 p.
84.	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Antepartum Haemorrhage Green-top Guideline No. 63 November 2011
85.	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 47 Blood Transfusion in Obstetrics- May 2015
86.	Schorn MN, Phillippi JC. Volume replacement following severe postpartum hemorrhage. <i>J Midwifery Womens Health</i> . 2014 May-Jun;59(3):336-43.
87.	Schweisfurth H, Sopivnik I, Moog R. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). <i>Pneumologie</i> . 2014 Sep;68(9):599-603
88.	Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. <i>Semin Thromb Hemost</i> . 2015 Sep;41(6):650-8.
89.	Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. <i>Semin Thromb Hemost</i> . 2015 Sep;41(6):650-8.
90.	Sentilhes L, Daniel V, Darsonval A, Deruelle P, Vardon D, Perrotin F, Le Ray C, Senat MV, Winer N, Maillard F, Deneux-Tharaux C. Study protocol. TRAAP -TRAnexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after vaginal delivery: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>BMC Pregnancy Childbirth</i> . 2015 Jun 14;15:135
91.	Shnider and Levinson’s anesthesia for obstetrics.—5th ed. / editor, M. Suresh [et al.]/ Lippincott Williams & Wilkins-2013-861 p.
92.	Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. <i>Curr Opin Anaesthesiol</i> . 2015 Apr;28 (2):227-36
93.	Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. <i>Br J Anaesth</i> . 2012 Dec;109(6):851-63
94.	Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. <i>Crit Care</i> . 2013 Apr 19;17(2):R76.
95.	Tagami T, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Supplemental dose of antithrombin use in disseminated intravascular coagulation patients after abdominal sepsis. <i>Thromb Haemost</i> . 2015 Aug 31;114(3):537-45
96.	Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. <i>Thromb Haemost</i> . 2001 Nov;86(5): 1327-30
97.	Therapeutic Advances in Thrombosis/edit. D.J. Moliterno [et al.]-Wiley- 2nd Ed. -2013-388 p.
98.	Thrombosis and hemostasis study group in hematology branch of the Chinese Medical Association.Chinese experts’ consensus on the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (2012 edition). <i>Chin J Hematol</i> . 2012;33(11):978–9.
99.	Townsley DM. Hematologic complications of pregnancy. <i>Semin Hematol</i> . 2013 Jul;50(3):222-31
100.	Tunçalp O, Souza JP, Gülmezoglu M; World Health Organization. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> . 2013 Dec;123(3):254-6
101.	Venugopal A. Disseminated intravascular coagulation. <i>Indian J Anaesth</i> . 2014

Sep;58(5):603-8.
102. Vishnu P, Abouafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. <i>Br J Haematol</i> . 2015 Oct 9.
103. Vymazal T. Massive hemorrhage management-a best evidence topic report. <i>Ther Clin Risk Manag</i> . 2015 Jul 27;11:1107-11.
104. Wada H, Matsumoto T, Aota T, Yamashita Y. Progress in diagnosis and treatment for disseminated intravascular coagulation. <i>Rinsho Ketsueki</i> . 2015 Feb;56(2):169-76.
105. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Hatada T. Disseminated intravascular coagulation: testing and diagnosis. <i>Clin Chim Acta</i> . 2014 Sep 25;436:130-4.
106. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Recent therapeutic strategy for disseminated intravascular coagulation. <i>Rinsho Ketsueki</i> . 2014Jan;55(1): 75-82.
107. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. <i>Transfus Med Rev</i> . 2014 Jul;28(3):107-13
108. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, Misso K, Ross J, Severens J, Kleijnen J. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. <i>Health Technol Assess</i> . 2015 Jul;19(58):1-228,
109. WHO Guidelines for the Management of Postpartum Haemorrhage and Retained Placenta. Geneva: World Health Organization; 2009.
110. Working Party.; Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. <i>Anaesthesia</i> . 2013 Sep;68(9):9 66-72.
111. Yamaura K. Perioperative management of blood coagulation--monitoring of coagulation disorder and fibrinolysis. <i>Fukuoka Igaku Zasshi</i> . 2014 Mar;105(3):67-73
112. Yoshihara M, Uno K, Tano S, Mayama M, Ukai M, Kondo S, Kokabu T, Kishigami Y, Oguchi H. The efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for obstetric disseminated intravascular coagulation: a retrospective study. <i>Crit Care</i> . 2015 Oct 20;19(1):369