

**Интенсивная терапия синдрома диссеминированного
внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром,
коагулопатия) в акушерстве**

МКБ 10: D65, D68.8, D68.9

Год утверждения клинических рекомендаций: 2019 г. (Пересмотр каждые 3 года).

Профессиональные ассоциации

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

Утверждены: решением Президиума общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов», решением Президиума Ассоциации акушерских анестезиологов и реаниматологов.	Рассмотрены и рекомендованы к утверждению: Профильной комиссией Минздрава России по анестезиологии и реаниматологии
--	---

Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
Краткая информация.....	5
Кодирование по МКБ 10.....	13
Диагностика.....	14
Лечение.....	18
Реабилитация.....	26
Профилактика	26
Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания.....	27
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	28
Приложение 1. Состав рабочей группы.....	29
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	33
Приложение А3. Связанные документы.....	34
Приложение Б1. Алгоритм диагностики и коррекции ДВС-синдрома.....	35
Приложение Б1. Алгоритм коррекции коагулопатического кровотечения (ДВС-синдрома).....	36
Приложение Б1. Алгоритм применения фактора VIIи концентрата факторов протромбинового комплекса при коагулопатическом кровотечении (ДВС-синдроме).....	37
Приложение В. Информация для пациента.....	38
Приложение Г1. Шкалы диагностики ДВС-синдрома.....	40
Приложение Г2. Контрольный лист оказания неотложной помощи при коагулопатическом кровотечении (явном ДВС-синдроме).....	48
Приложение Г3. Предтрансфузионный эпикриз.....	49
Приложение Г4. Гемотрансфузионные осложнения.....	50
Литература.....	51
Ключевые слова: Синдром диссеминированного внутрисосудистого	

свертывания крови, ДВС-синдром, коагулопатия, интенсивная терапия, акушерство, компоненты крови, факторы свертывания крови.

Список сокращений

HELLP -	осложнение преэклампсии: внутрисосудистый гемолиз, тромбоцитопения, повышение уровня АЛАТ, АСАТ, ЛДГ
SIRS -	синдром системной воспалительной реакции
ULVWF -	длинные цепи фактора Виллебранда
АЧТВ -	активизированное частичное тромбопластиновое время
АФС -	антифосфолипидный синдром
ГУС -	гемолитико-уремический синдром
ДВС -	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ -	искусственная вентиляция легких
МАГА -	микроангиопатическая гемолитическая анемия
МНО -	международное нормализованное отношение
ОПН -	острая почечная недостаточность
ОРДС -	острый респираторный дистресс-синдром
ОЦК -	объем циркулирующей крови
ОЦН -	острая церебральная недостаточность
ПДФФ -	продукты деградации фибрина
ПОН -	полиорганный недостаточность
СЗП -	свежезамороженная плазма
ТМА -	тромботическая микроангиопатия
ТТП -	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ТЭГ/ROTEM -	тромбоэластометрия

Термины и определения

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 гемодилюцией без формирования в дальнейшем полиорганной недостаточности.

Тромбофилия или гиперкоагуляционное состояние - это патологическое состояние, характеризующееся нарушением системы свёртывания крови, при котором 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) - приобретённая, вторичная острая коагулопатия потребления (*coagulopathy consumptive*) сопутствующая критическому состоянию и при которых потребляются как компоненты свертывающей, так и противосвертывающей системы крови, приводя, с одной стороны, к коагулопатическому кровотечению, с другой – к диссеминированному внутрисосудистому микротромбозу и развитию полиорганной недостаточности [1-4].

Purpura fulminans является острым, часто фатальным, тромботическим состоянием (как вариант ДВС-синдрома), которое проявляется дермальными сосудистыми микротромбозами, быстро приводит к геморрагическому некрозу кожи [5,6,7].

Массивная трансфузия традиционно определяется как переливание 10 доз эритроцитов (PRBC) в течение 24 ч [8-10].

Протокол массивной трансфузии – используется только при массивной кровопотере и представляет собой введение комбинации трансфузионных сред в соотношении эффективных доз: эритроциты : СЗП : тромбоциты : криопреципитат - 1:1:1:1 [9,11-16].

1. Краткая информация

1.1 Определение

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) - приобретённая, вторичная острая коагулопатия потребления (coagulopathy consumptive) сопутствующая критическому состоянию и при которых потребляются как компоненты свертывающей, так и противосвертывающей системы крови приводя, с одной стороны, к коагулопатическому кровотечению, с другой – к диссеминированному внутрисосудистому микротромбозу и развитию полиорганной недостаточности

1.2 Этиология и патогенез

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», что отражают и основные лабораторные тесты оценки состояния системы гемостаза (табл.1) [17-21].

В целом система гемостаза и вне беременности имеет большой резерв – коагулопатическое кровотечение начинается только при снижении уровня факторов менее 20-30% от нормы (табл. 2).

Исходные изменения системы гемостаза в сторону «гипокоагуляции» во время беременности связаны либо с наследственным дефектом (чаще встречается болезнь Виллебранда) [17-22], либо при развитии осложнений

беременности (тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени), или применении антикоагулянтов и дезагрегантов. Тем не менее, как причина исходная коагулопатия в структуре этиологических факторов акушерских кровотечений не превышает 1,5% [23,24]

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 * 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 (PAI-1, PAI- 2)	100%	Увеличиваются
Фактор Виллебранда	100%	Увеличивается
Протеин S	100%	Уменьшается
Протеин С	100%	Не изменяется
Антитромбин III	80-130%	Не изменяется

Таблица 2

**Уровень факторов свертывания крови, необходимый для обеспечения
эффективного гемостаза**

Фактор		Количество в 1 мл крови(активность)	Достаточный для гемостаза минимум	Период полужизни
I	Фибриноген	300 (170-450) мг	50 мг	100 ч.
II	Протромбин	200 мкг/70-130%	80 мкг/40%	72 - 96 ч.
III	Тромбопластин	-	-	-
IV	Ионы Ca ⁺⁺	0,8 - 1,32 ммоль/л	-	-
V	АС-глобулин	25мкг/80-110%	2,5-4мкг/10-15%	12 - 15 ч.
VII	Проконвертин	2 мкг/ 70-130%	0,2 мкг / 10%	2 - 6 ч.
VIII	Антигемофильный глобулин	50мкг/ 80-120%	5-7мкг/ 10-15%	?
IX	Кристмас-фактор	3-4 мкг/ 70-130%	4-6мкг / 20-30%	20 - 30 ч.
X	фактор Стюарта- Прауэра Протромбиназа	6-8 мкг/ 70-140%	0,15мкг/ 20%	20 - 40 ч.
XI	Предшественник тромбопластина	7 мкг/ 70-130%	15 мкг/ 15-20%	10 - 20 ч.
XII	фактор Хагеманна	40 мкг	не установлено	50 - 70 ч.
XIII	Фибриназа Фибринстабилизи- рующий фактор	не установлено	10%	100 ч.

В настоящее время ДВС-синдром рассматривается только как острая

патология, а этиологическими факторами - только критические состояния (табл.3) [3,25-29].

Выраженная активация свертывающего потенциала крови (шок, гипоксия, ацидоз и т.д.) приводит к потреблению тромбоцитов и факторов свертывания крови, истощению системы физиологических антикоагулянтов и фибринолитической системы. Наиболее частые причины острого ДВС-синдрома [1].

- Инфекция - грамтрицательный септический шок, Rickettsia
- Грамположительные бактерии, грибы, вирусы, малярия
- Гемотрансфузионные осложнения – несовместимость по АВО
- Острый панкреатит
- Септический аборт, эмболия амниотической жидкостью
- Острая лейкемия
- Травма головного мозга
- Травма и повреждение с размозжением тканей
- Ожоги
- Гипотермия/гипертермия
- Жировая эмболия
- Сосудистые опухоли
- Яд змеи
- Реакция отторжения трансплантата

Большинство критических состояний, сопровождающихся ДВС-синдромом, не связаны с кровотечением, а связаны с полиорганной недостаточностью с патоморфологическим проявлением в виде тромбоза в зоне микроциркуляции. ДВС-синдром (тромботическая форма) лежит в основе развития необратимости при большинстве критических состояний (например, септический шок, тромботическая микроангиопатия, АФС, ТТП) (рис.1) [27,30-36].

В литературе термин «ДВС-синдром» все чаще применяется для

характеристики именно тромботического сценария развития критического состояния, а термин «коагулопатия» - для геморрагической формы, но и «ДВС-синдром» при кровопотере также продолжает использоваться.

Таблица 3

Этиологические факторы ДВС-синдрома (критические состояния)

Повреждение ткани	<ul style="list-style-type: none"> – Травма – Синдром сдавления – Ожоги – Повреждения ЦНС – Гемолитические трансфузионные реакции – Острые реакции на трансплантат
Злокачественные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> – Рак – Химиотерапия рака – Лейкемия
Инфекции	<ul style="list-style-type: none"> – Грам+ бактерии – Грам - бактерии – Вирусы – Грибы – Простейшие – Риккетсии – Спирохеты
Акушерские осложнения	<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
Прочие	<ul style="list-style-type: none"> – Шок – Остановка сердца – Гипоксия – Утопление (особенно в пресной воде) – Жировая эмболия – Аневризма аорты – Гигантские гемангиомы – Укусы некоторых змей

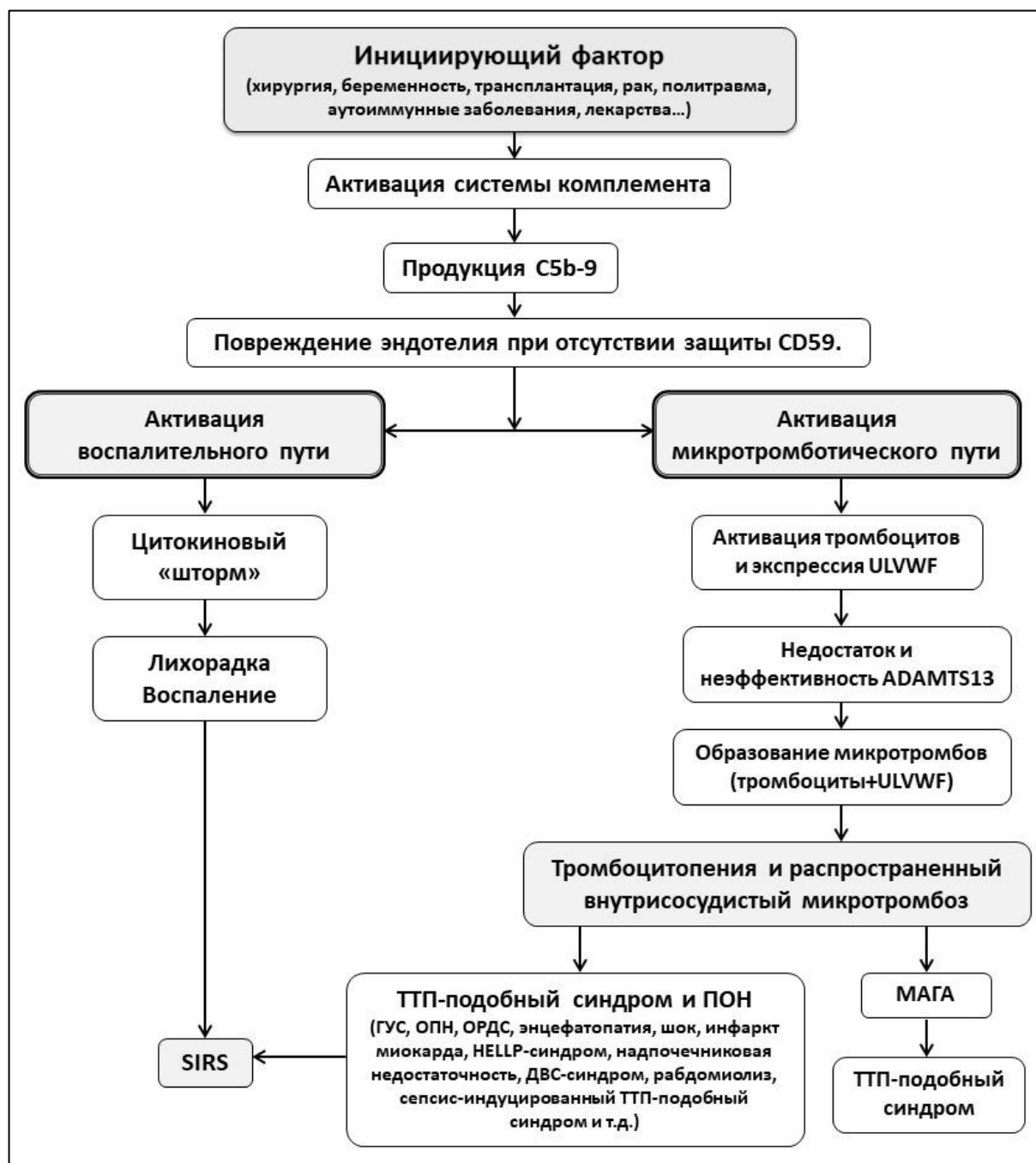


Рис. 1. Механизмы развития неявного ДВС-синдрома (тромботическая форма) с микротромбообразованием в сосудах микроциркуляции и развитием полиорганной недостаточности [33,34].

Этиологический фактор для коагулопатии – это врожденный и/или приобретенный дефицит тромбоцитов и/или факторов свертывания, действие ингибиторов или дезагрегантов и антикоагулянтов, активация фибринолиза и

наличие критического состояния как триггера не обязательно. В отличие от ДВС-синдрома, коагулопатии нет в МКБ 10, и она тесно связана с основной патологией. В подавляющем большинстве случаев – это массивная кровопотеря и, как следствие, её интенсивной терапии плазмозаменителями - разведение (дильюция) оставшихся факторов крови с развитием «дильюционной коагулопатии» [37-40].

Этот механизм развития нарушений гемостаза при массивной кровопотере любой этиологии послужил основанием для рекомендации ограничивать и контролировать инфузию растворов в протоколах «Контроль за реанимацией»: проблемы с гемостазом возникают при введении более 3500 мл плазмозаменителей [40-44].

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.

К развитию коагулопатического кровотечения также приводит потребление и критическое снижение компонентов свертывающей системы крови при ДВС-синдроме. В остром периоде кровопотери невозможно различить ДВС-синдром и коагулопатию по клиническим и лабораторным признакам, но это практически мало влияет на тактику интенсивной терапии (рис.2).

Факторы, провоцирующие коагулопатическое кровотечение (гипокоагуляцию, явный ДВС-синдром):

- Врожденные дефекты системы гемостаза.
- Анемия тяжелой степени.
- Заболевания крови.

- Массивная кровопотеря.
- Тромбоцитопения.
- Декомпенсированные болезни печени.
- Преэклампсия, HELLP-синдром.
- Применение дезагрегантов и антикоагулянтов.
- Инфузия плазмозаменителей.
- Аномалии расположения плаценты.
- Опухоли матки.
- Воспалительный (инфекционный) процесс в матке, хориоамнионит.
- Гипотермия.
- Ацидоз.
- Задержка с трансфузией компонентов крови (эритроциты, плазма, тромбоциты, факторы свертывания крови).
- Неэффективный консервативный гемостаз.

1.3 Эпидемиология

ДВС-синдром сопровождает критические состояния в акушерстве как связанные с кровотечением (первое место в структуре материнской смертности), так и с развитием полиорганной недостаточности (сепсис, ТМА, преэклампсия, АФС и т.д.) [20]. В целом, ДВС-синдром сопровождает критические состояния в акушерстве в 30-40% случаев. При массивном акушерском кровотечении исходные нарушения в системе гемостаза, как этиологический фактор, занимают не более 1,5%, а ведущее место принадлежит гипотоническим кровотечениям – до 60-70% [23,24].

При септическом шоке, тромботической микроангиопатии тромботическая форма ДВС-синдрома встречается до 90% случаев [35].



Рис. 2. Механизмы развития дилуционной коагулопатии и явного ДВС-синдрома (геморрагическая форма).

1.4 Кодирование по МКБ 10

D65 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание [синдром дефибринации] Афибриногенемия приобретенная

- Коагулопатия потребления.
- Диффузная или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция.
- Фибринолитическая кровоточивость приобретенная.

- Пурпура:
 - фибринолитическая
 - молниеносная.
- **D68.8 Другие уточненные нарушения свертываемости.**
- **D68.9 Нарушение свертываемости неуточненное.**

1.5 Классификация

В настоящее время ДВС-синдром не классифицируют по стадиям как это было принято в прошлом веке, а выделяют «явный» ДВС-синдром или геморрагическая (фибринолитическая) форма и «неявный» ДВС-синдром – без кровотечения (тромботическая форма). Оценка в баллах (значение зависит от используемой шкалы) указывает на факт ДВС-синдрома и, как правило, не выделяет степени тяжести нарушений в системе гемостаза.

Отказ от ранее существовавших классификаций по стадиям и принципов диагностики обусловлен современными представлениями об этиологии и патогенезе ДВС-синдрома, клинике критического состояния как основе диагностики, что исключает такую форму, как «хронический ДВС-синдром».

Непосредственную угрозу жизни представляет собой выделение в старых классификациях ДВС-синдрома «Стадии 1 – гиперкоагуляции» при кровотечениях, что влекло за собой назначение антикоагулянтов (гепарина) и дезагрегантов для прерывания «гипертромбинемии». Это приводило к нарушению инструкций для этих препаратов и увеличению объема кровопотери. Так называемая «гиперкоагуляция» является ничем иным, как нормой беременности и в коррекции не нуждается.

2. Диагностика

Для диагностики ДВС-синдрома рекомендуется использовать три основных критерия: клиника критического состояния, проявления в виде кровотечения и/или полиорганной недостаточности и лабораторные показатели [1-3,25-29,32]. Без соответствующей клиники критического

состояния (кровотечение, ПОН) только на основании лабораторных изменений диагноз ДВС-синдрома не выставляется.

2.1 Жалобы и анамнез

В случае, когда состояние пациентки позволяет, необходимо выявить наличие наследственных заболеваний крови, геморрагических симптомов в анамнезе, факт приема антикоагулянтов и дезагрегантов, наличие тяжелого заболевания печени или костного мозга.

Жалобы:

- На повышенную кровоточивость при травматизации, кровотечение из мест вколов и других повреждений.
- Носовое кровотечение.
- Образование подкожных гематом.
- Наружное кровотечение из родовых путей.
- Красное окрашивание мочи.

2.2 Физикальное обследование

- Оценка объема кровопотери более 1500 мл (30% ОЦК) – массивная кровопотеря.
- Наружное кровотечение из родовых путей без образования сгустков крови.
- Петехиальная сыпь на кожных покровах и слизистых.
- Нарастающие подкожные гематомы, кровоточивость из мест вколов, операционной раны.
- Артериальная гипотония, тахикардия.
- Желудочно-кишечное кровотечение
- Гематурия.
- Носовое кровотечение
- При неявном ДВС-синдроме (тромботическая форма) помимо признаков основной патологии нарастают проявления полиорганной недостаточности.

2.3 Лабораторная диагностика

- **Рекомендация 1.** Помимо стандартизированных лабораторных тестов (количество тромбоцитов, концентрация фибриногена, МНО, АПТВ, ПДФ) для диагностики ДВС синдрома (коагулопатии) рекомендуется использовать тромбоэластометрию (ТЭГ/ROTEM), обеспечивающую мониторинг состояния системы гемостаза во время кровотечения (уровень А-Г) [45-48]

При оказании неотложной помощи при критических состояниях в акушерстве, которые сопровождаются нарушениями в системе гемостаза, необходимо использовать общепринятые тесты (табл.4) [3,49-56]

Таблица 4

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

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

2.4 Инструментальная диагностика

Используется инструментальное исследование – исследование вязкоэластических свойств крови: тромбоэластометрия (ТЭГ/ROTEM). Тромбоэластограф входит в перечень оборудования отделения анестезиологии и реанимации (порядки МЗ РФ № 919 и № 572). Метод

позволяет в течение 10 мин. получить информацию, необходимую для выявления гипокоагуляции и начала заместительной терапии и осуществлять реальный мониторинг состояния системы гемостаза [57-62]

2.5 Иная диагностика.

- **Рекомендация 2.** Рекомендуются использовать интегральную (в баллах) диагностику ДВС-синдрома с использованием шкал (ISTH, JMW, JAAM, CDSS, JSOG, Erez O., Clark S.L.) (**уровень С- Па**) [63,67,69].

Общепринятые шкалы диагностики ДВС-синдрома по ISTH, JMW, JAAM, CDSS [25,63-67] 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 [68,69], 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 полиорганной 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. При кровотечении оптимальными шкалами оценки ДВС-синдрома являются шкалы Erez O. [69] и Clark S.L. [70], позволяющие максимально быстро выявить и начать коррекцию нарушений гемостаза.

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:

- Оценить объем кровопотери (более 1500 мл или 30% ОЦК).
- Провести пробирочный тест времени свертывания цельной крови по R. I. Lee и P.D. White (более 10 мин.).
- Оценить диффузную кровоточивость (почти тест по W.W. Duke) мест вколов, шва, мест установки дренажей, катетеров.
- Нарастание петехиальной сыпи на коже.

3. Лечение

При коагулопатическом кровотечении рекомендуется максимально быстро провести хирургический гемостаз одновременно с консервативными мероприятиями по устранению ДВС-синдрома (коагулопатии) [20,139-143].

3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендация 3.** Для коррекции нарушений системы гемостаза при коагулопатическом кровотечении (ДВС-синдроме) рекомендуется максимально рано использовать компоненты крови (СЗП, криопреципитат, тромбоцитарная масса (тромбоконцентрат) (**Уровень А-I**) [72-80].
- **Рекомендация 4.** Для предотвращения лизиса фибрина при кровопотере рекомендуется раннее (еще на догоспитальном этапе) применение транексамовой кислоты (**уровень А-I**) [81-83]

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 (геморрагическая форма). В условиях ограниченного времени при продолжающемся коагулопатическом кровотечении необходимо максимально быстро восстанавливать достаточный уровень компонентов свертывающей системы (тромбоциты, факторы свертывания крови) и остановить кровотечение [4,8,9,12,13,14,84-98].

Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей коагулопатии и ДВС-синдрома приведена в табл. 5.

Таблица 5

**Тактика коррекции клинических и лабораторных показателей
коагулопатии и явного ДВС-синдрома**

Изменение показателей	Значение	Коррекция	Целевое значение
Тромбоциты менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$	Основной компонент тромба	Тромбомасса Тромбоконцентрат	Более $50 \cdot 10^9/\text{л}$
Фибриноген менее 1,0 г/л	Основной компонент тромба	Концентрат фибриногена, криопреципитат СЗП	Более 2,0 г/л
АПТВ более 1,5 от нормы	Снижение уровня факторов внутреннего пути Действие гепарина	СЗП, фактор VII Инаktivация 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/ROTEM	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

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.6). Соотношение эритроцитов и СЗП также может варьировать от 1,4:1 до 2:1. При возможности мониторинга параметров системы гемостаза проводится

«контролируемый протокол массивной трансфузии» с целенаправленным введением компонентов крови в зависимости от критического снижения тех или иных параметров [4,8,9,12,13,14,84-107].

Таблица 6

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

Препарат	Доза
Эритроциты	3-4 дозы
Свежезамороженная плазма	15-20 мл/кг массы тела
Криопреципитат	1 доза на 10 кг массы тела
Тромбоцитарная масса	1 доза на 10 кг массы тела
Тромбоконцентрат	1 -2 дозы

Нет доказательной базы в отношении гемостатического эффекта у этамзилата натрия и викасола.

Также необходимо соблюдать следующие правила для достижения эффективного консервативного гемостаза [10,14,15,16,19,85,93,96,103]:

- Устранение анемии (целевое значение гемоглобина: более 70 г/л).
- Согревание пациентки.
- Устранение гипоксии, ацидоза.
- Коррекция гипокальциемии (ионизированный Ca^{2+} должен быть более 1,1-1,3 ммоль/л).

- **Рекомендация 5.** Рекомендуется применение концентрата факторов протромбинового комплекса (4 фактора) для коррекции МНО (реверсии эффекта) у пациенток принимающих антагонисты витамина К (варфарин) или при дефиците факторов протромбинового комплекса на фоне острой печеночной недостаточности. (уровень А-I) [108-113]

Применение комплекса плазменных факторов (II, VII, IX, X) свертывания крови (концентрат факторов протромбинового комплекса – КПК) рекомендовано только при кровотечениях для реверсии эффекта антагонистов витамина К или при острой печеночной недостаточности, но при критических состояниях в акушерстве к применению не рекомендуется. В связи с недостаточной изученностью КПК не рекомендован при послеродовых кровотечениях как стандартная терапия [4,57], но может использоваться при угрожающем жизни кровотечении и отсутствии других вариантов восполнения уровня факторов свертывания крови как временная мера до трансфузии СЗП [85,123].

- **Рекомендация 6.** При неэффективности хирургического и консервативного гемостаза на фоне стандартной терапии рекомендуется применять рекомбинантный активированный фактор VII для усиления эффективности консервативного гемостаза (**уровень С-Па**) [114-119]

Рекомбинантные факторы и концентраты факторов свертывания крови обладают рядом преимуществ перед СЗП [4,9,13,14,16,20,57,84-88,91,92,120-127] 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.

Применение фактора VII при массивных послеродовых кровотечениях рекомендовано современными руководствами [8,9,12,80,84,85,88,90-97] и одобрено ведущими мировыми акушерскими (ACOG, American College of

Obstetricians and Gynecologist CNGOF, French College of Gynaecologists and Obstetricians D-A-CH, Germany, Austria, and Switzerland RANZCOG, Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologist SOGC, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada International Expert Panel National Partnership for Maternal Safety) и анестезиологическими (AAGBI, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland ASA, American Society of Anesthesiologists, European Society of Anaesthesiology (ESA) NBA, National Blood Authority (of Australia)) ассоциациями [4,84].

Несмотря на частое упоминание о высоком риске тромбоэмболических осложнений при применении фактора VII и КПК нам не удалось установить адекватно проведенных исследований за последние 10 лет у пациенток акушерского профиля с массивной кровопотерей, которые бы доказывали это утверждение.

Дозы концентрата факторов протромбинового комплекса и фактора VII при коагулопатическом кровотечении приведены в табл. 7.

Таблица 7

Дозы концентрата факторов протромбинового комплекса и фактора VII при коагулопатическом кровотечении

Препарат	Доза
Концентрат протромбинового комплекса	Разовую дозу и частоту введения устанавливают индивидуально, с учетом исходных показателей системы свертывания, локализации и выраженности кровотечения, клинического состояния пациентки. В среднем 35-50 МЕ/кг
Рекомбинантный активированный фактор VII	90-110 мкг/кг, при необходимости повторяется каждые 3 ч

Время для реализации мероприятий и введения гемостатических

препаратов (на основе инструкций, приказов и технологии подготовки) при коагулопатическом кровотечении указано в табл. 8.

Таблица 8

Время для реализации мероприятий и введения гемостатических препаратов при коагулопатическом кровотечении

Препараты, мероприятия	Время реализации
Введение фактора VII, концентрата протромбинового комплекса, антифибринолитики	10 мин
Хирургический гемостаз	20 мин
Свежезамороженная плазма, криопреципитат	30-40 мин
Тромбоцитарная масса, тромбоконцентрат	Неизвестно

- **Рекомендация 7.** Гепарин (НМГ) не рекомендуется использовать для терапии ДВС-синдрома (любой формы). Гепарин (НМГ) применяется для тромбопрофилактики в постгеморрагическом периоде при отсутствии противопоказаний (**уровень В-Па**) [128-130]

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 тромбоэмболических осложнений после устранения угрозы кровотечения [131-133].

При сохраненном гемостатическом потенциале и так называемой «гиперкоагуляции» на фоне продолжающегося кровотечения применение гепарина (НМГ) противопоказано (инструкции к препаратам). Также следует учитывать противопоказания к применению гепарина в акушерской практике:

- При продолжающемся кровотечении.

- 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 [134,135].

Особенно опасно применение препаратов гепарина при кровопотере, когда гемостатический потенциал крови сохранен, и эти изменения в прошлом веке расценивались как «стадия гиперкоагуляции ДВС-синдрома». Эта защитная реакция системы гемостаза при высоком риске кровотечения или уже явном кровотечении не должна устраняться ни при каких условиях, поскольку приведет только к усилению кровотечения. Тем более, что для препаратов гепарина (НМГ) любое кровотечение относится к противопоказаниям (инструкции к препаратам гепарина). При использовании препаратов гепарина достижение терапевтического эффекта (увеличение АПТВ или анти-Ха активности) допустимо только при лечении тромбоза.

Рекомендуется максимально быстро достичь целевых параметров при реализации хирургического и консервативного гемостаза при кровотечении на фоне коагулопатии и/или ДВС-синдрома (геморрагической формы):

- Отсутствует кровотечение любой локализации и любой интенсивности.
- Гемоглобин в пределах 70-90 г/л.
- Фибриноген 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 настоящее время для лечения тромботической формы ДВС-синдрома, например, при тяжелом сепсисе и септическом шоке, тромботической микроангиопатии, нет убедительных рекомендаций кроме своевременного лечения основной патологии. Главным направлением в изучении этого патологического процесса является применение физиологических антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С, тромбомодулин) для предотвращения микротромбоза [27,30,34,35,131-138].

В РФ можно использовать концентрат антитромбина III (мнение экспертов). Доза антитромбина III подбирается в зависимости от степени его дефицита.

Переливание СЗП при тяжелом сепсисе и септическом шоке допустимо только при сочетании с кровотечением и коагулопатией. 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 [138].

3.2 Хирургическое лечение

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) максимально быстро [20,139-144].

3.3 Иное лечение.

У пациенток с ДВС-синдромом (геморрагическая форма) в связи с выраженными нарушениями системы гемостаза возможно проведение только общей анестезии. Нейроаксиальные методы анестезии противопоказаны при нарушениях свертывания крови в сторону гипокоагуляции (АПТВ более чем в 1,5 раза от нормы, МНО более 1,5), тромбоцитопении – менее $75 \cdot 10^9$, приобретенных или врождённых коагулопатиях. При тромбоцитопении от 75 до $100 \cdot 10^9$ и при отсутствии гипокоагуляции возможно применение только спинальной анестезии (малый диаметр игл -27-29G) [145-146].

Показания к общей анестезии и ИВЛ у пациенток с ДВС-синдромом возникают и при критических состояниях независимо от степени повреждения системы гемостаза (геморрагический, септический шок, ОРДС, острая церебральная, почечная, печеночная недостаточность и т.д.).

4. Реабилитация

После перенесенной массивной кровопотери и геморрагического шока пациентки проходят реабилитацию в гинекологическом отделении с возможным привлечением смежных специалистов (хирург, терапевт, трансфузиолог, гематолог, уролог и т.д.).

5. Профилактика

Учитывая вторичность ДВС-синдрома (коагулопатии) геморрагической и тромботической форм профилактика полностью зависит от своевременности и эффективности профилактики и лечения критических состояний, связанных с развитием ДВС-синдрома.

Профилактика развития коагулопатического кровотечения (ДВС-синдрома) заключается в том числе и в готовности к своевременному замещению компонентами крови при массивной кровопотере в ЛПУ любого уровня.

Профилактика синдрома массивных трансфузий и потенциальных гемотрансфузионных осложнений заключается в более широком применении

рекомбинантных факторов (VII) и концентратов свертывания крови (КПК) при массивной кровопотере.

6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома

На исход при ДВС-синдроме (геморрагическая форма) может оказать влияние развитие гемотрансфузионных осложнений, которые в полной мере описаны в приказе №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» от 2 апреля 2013 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации. Количество упоминаний осложнений трансфузионной терапии за все время существования баз данных Cochrane Library и Pub Med приведено ниже [147-149]:

- Острые гемолитические реакции (n=4271).
- Септические реакции (n=2869).
- Аллергические реакции (n=1569).
- Связанная с переливанием реакция «трансплантат против хозяина» (n=1390).
- Связанная с переливанием циркуляторная перегрузка (n=1038).
- Связанное с переливанием острое повреждение легкого (n=816).
- Холодовая и температурная токсичность (n=893).
- Гипотензивные реакции (n=797).
- Пурпура посттрансфузионная (n=784).
- Отсроченные серологические реакции (n=16).
- Лихорадочные негемолитические реакции (n=53).
- Отсроченные гемолитические реакции (n=12).
- Цитратная интоксикация (n=63).
- Гиперкалиемическая аритмия (n=11).
- Острое повреждение пищеварительного тракта (n=119).

Необходимо тщательно соблюдать правила переливания компонентов крови и при реализации протокола массивной трансфузии обеспечить готовность к коррекции развившихся осложнений.

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациентке с явным ДВС-синдромом (коагулопатией)

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведено исследование параметров системы гемостаза. При возможности – тромбоэластометрия (ТЭГ, ROTEM) (да/нет)	A	I
2	Использована интегральная оценка (в баллах) ДВС-синдрома с использованием шкал (ISTH, JMLW, JAAM, CDSS, JSOG, Erez O., Clark S.L.) (да/нет)	C	IIa
3	Проведена трансфузия компонентов крови (эритроциты, свежезамороженная плазма, тромбоциты, криопреципитат) при массивной кровопотере и гипокоагуляции (да/нет)	A	I
4	При диагнозе массивной кровопотери и геморрагического шока введена транексамовая кислота 1 г (минимум) внутривенно (да/нет).	A	I
5	Для коррекции МНО (реверсии эффекта) у пациенток принимающих антагонисты витамина К (варфарин) или при дефиците факторов протромбинового комплекса на фоне острой печеночной недостаточности применен концентрат факторов протромбинового комплекса (4 фактора) или СЗП (да/нет)	A	I
6	При неэффективности хирургического и консервативного гемостаза на фоне стандартной терапии применен рекомбинантный активированный фактор VII (да/нет)	C	IIa
7	Остановлено кровотечение любой локализации и интенсивности (да/нет).	C	IIa

Приложение А1. Состав Рабочей группы

Артымук Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе (г. Кемерово). Член РОАГ и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Астахов Алексей Арнольдович – д.м.н, доцент, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск. Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская Государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Чита). Член РОАГ и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Буланов Андрей Юльевич - д.м.н., зав. отделением консультативной трансфузиологической бригады ГБУЗ "Городская клиническая больница 52 ДЗ г. Москвы", главный внештатный специалист-трансфузиолог ДЗМ. Член Федерации анестезиологов и реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Заболотских Игорь Борисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации,

руководитель анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ «ККБ №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Краснодар). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Куликов Александр Вениаминович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Матковский Андрей Анатольевич – к.м.н., зав ОАР Областного перинатального центра г. Екатеринбурга, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Овезов Алексей Мурадович – заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Московской области, д.м.н., профессор (Москва). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Проценко Денис Николаевич – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач ГБУЗ г. Москвы «Городской клинической больницы № 1 им. С.С. Юдина», главный специалист по анестезиологии и реаниматологии г. Москвы (г. Москва). Член

Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Рязанова Оксана Владимировна - к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии для беременных, рожениц и родильниц. Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Синьков Сергей Васильевич – д.м.н. доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации. Зав. ОАР №3 МУЗ ГБ №2 КМЛДО г. Краснодар. Член Федерации анестезиологов и реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Филиппов Олег Семенович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Шифман Ефим Муневич –д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, Заслуженный врач Республики Карелия, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (г. Москва). Член Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

При участии членов комитета по акушерской анестезиологии ФАР:

Братищев Игорь Викторович (Москва), Дробинская Алла Николаевна, к.м.н. (Новосибирск), Ситкин Сергей Иванович, д.м.н., профессор (Тверь), Распопин Юрий Святославович (Красноярск), Маршалов Дмитрий Васильевич, д.м.н. (Саратов), Блауман Сергей Иванович, к.м.н. (Омск), Швечкова Марина Владимировна, к.м.н. (Тюмень), Абазова Инна Саладиновна, к.м.н. (Нальчик), Китиашвили Ираклий Зурабович, д.м.н., профессор (Астрахань), Бухтин Александр Анатольевич, к.м.н. (Волгоград), Гороховский Вадим Семенович, к.м.н. (Хабаровск).

Все члены комитета - члены Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- Врачи анестезиологи-реаниматологи.
- Врачи акушеры-гинекологи.
- Врачи трансфузиологи

Таблица П1

Уровень убедительности рекомендаций

Уровни убедительности	Определение
Класс I	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура выгодны, удобны и эффективны
Класс II	Разночтения в доказательности и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или процедуры
Класс IIa	Сила доказательств и/или мнений указывают на полезность/эффективность
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени установлены доказательствами/мнениями
Класс III	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура не выгодны/эффективны, и в некоторых случаях могут принести вред

Таблица П2

Уровень достоверности доказательств

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

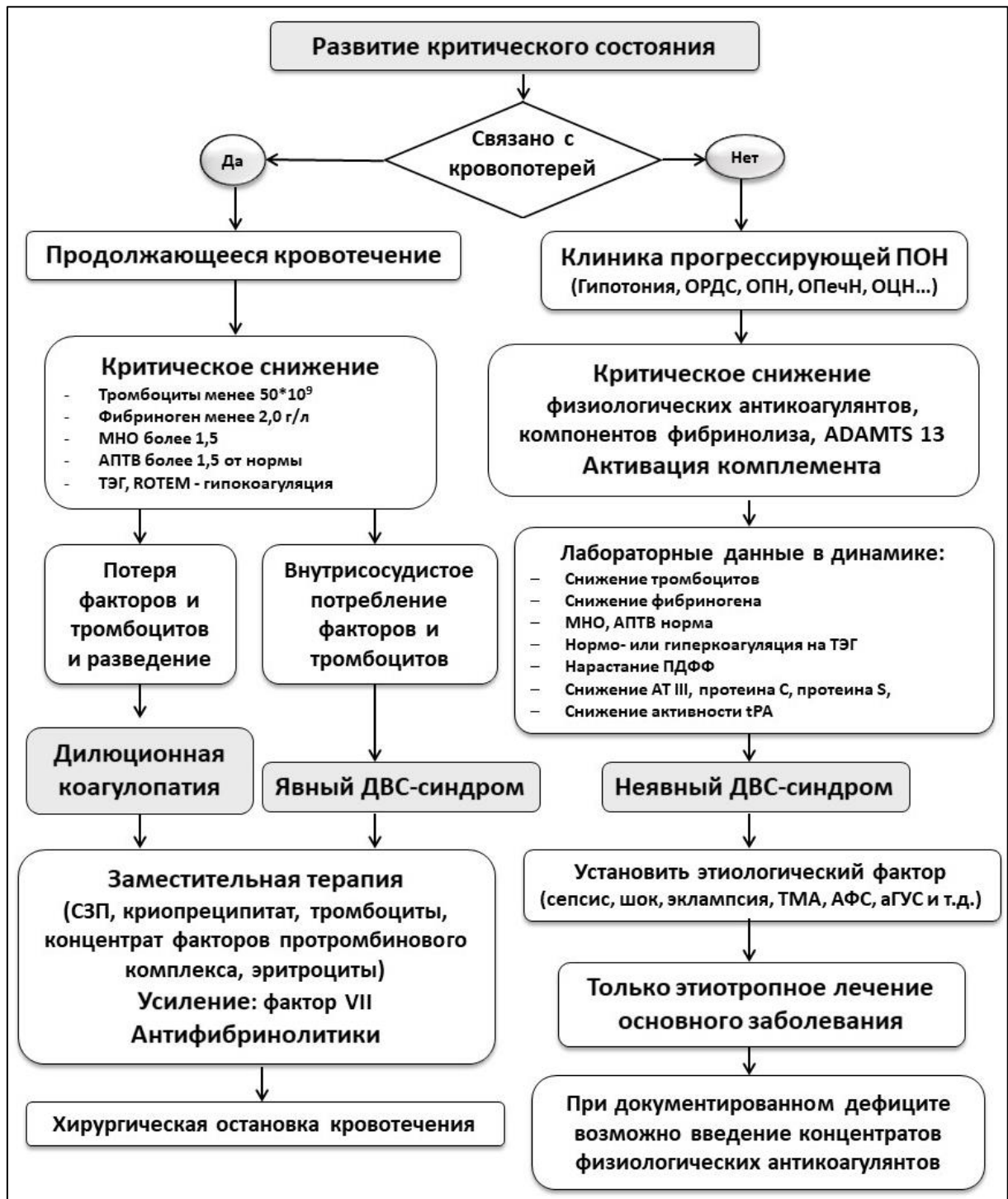
Обновление данных клинических рекомендаций будет проводиться 1 раз в 3 года – в 2021 г.

Приложение А3. Связанные документы

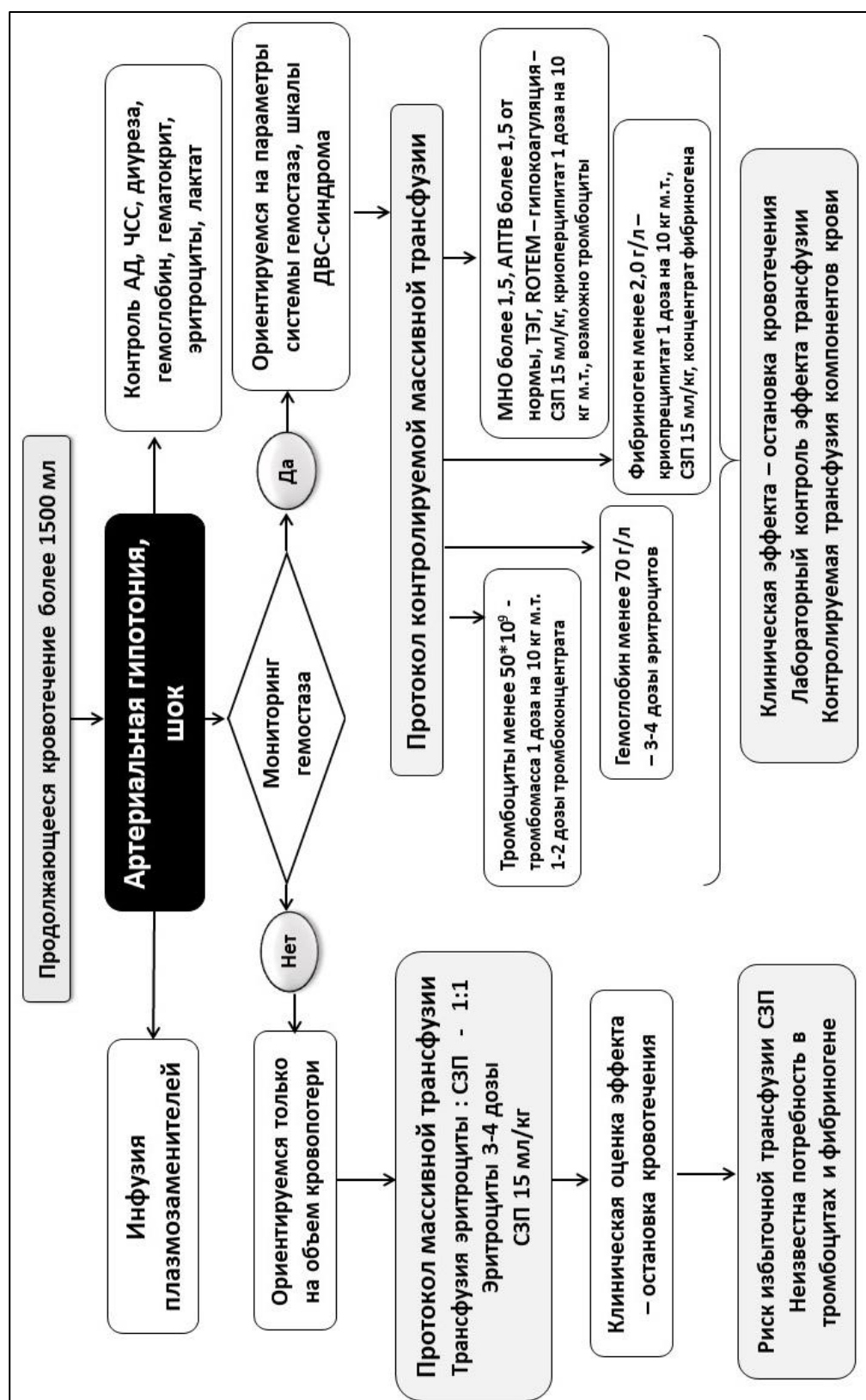
- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н.
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. № 598н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при кровотечении в послеродовом и послеродовом периоде ».
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 ноября 2002 г. N 363. "Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови".
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 апреля 2013 года №183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 203н от 10.05.2017 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
- Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2018 г. № 554н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач - анестезиолог-реаниматолог».

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

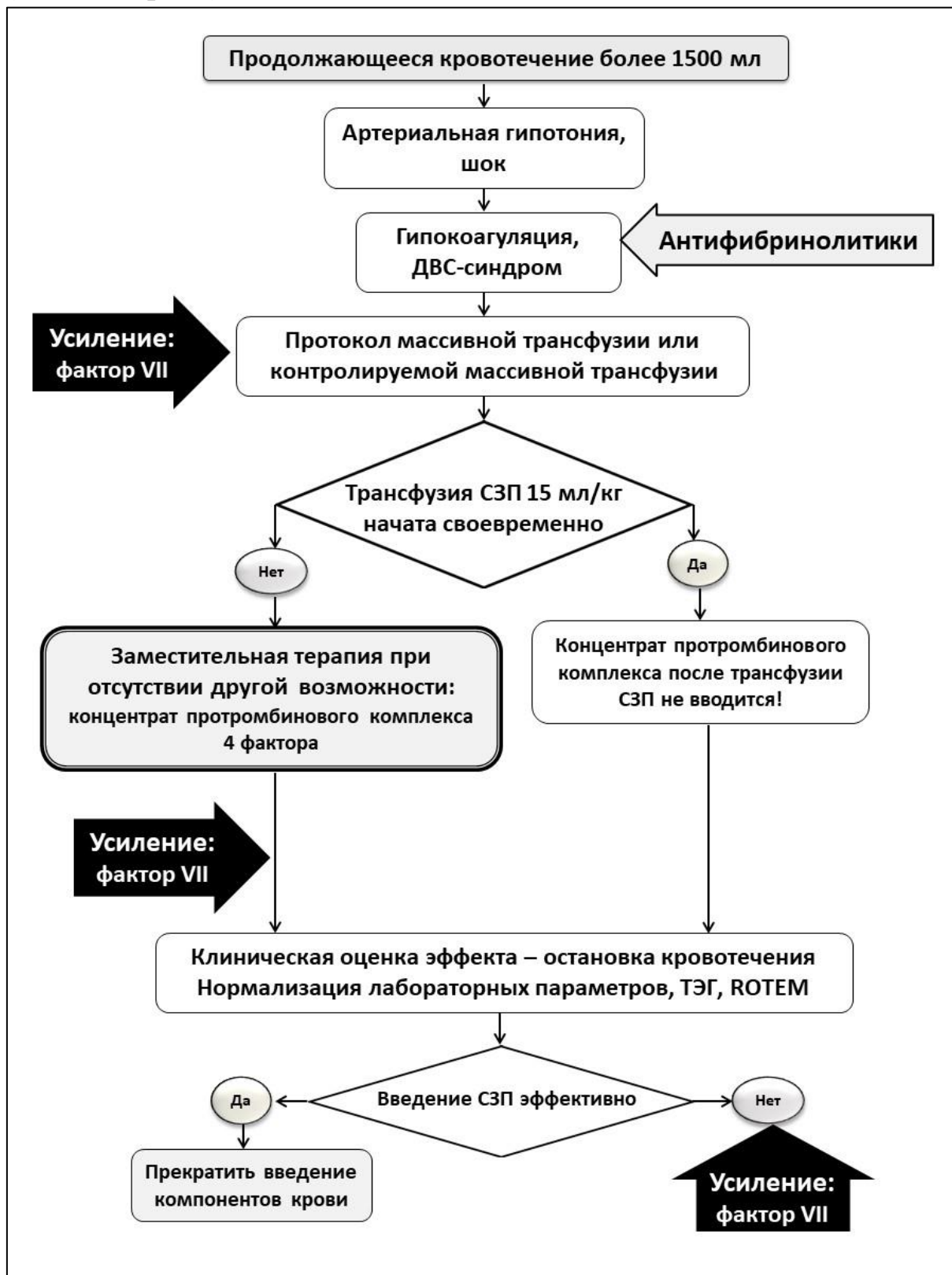
Приложение Б1. Алгоритм диагностики и коррекции ДВС-синдрома



Приложение Б2. Алгоритм коррекции коагулопатического кровотечения (ДВС- синдрома).



Приложение Б3. Алгоритм применения фактора VIIи концентрата протромбинового комплекса при коагулопатическом кровотечении (ДВС-синдроме)



Приложение В. Информация для пациента

Пациентка должна быть информирована о факторах риска массивной кровопотери, изменениях в системе гемостаза во время беременности (врожденных, приобретенных), которые могут увеличить объем кровопотери во время родоразрешения и в послеродовом периоде. Пациентка должна дать информированное добровольное согласие на применение компонентов крови во время беременности, родов и в послеродовом периоде, а также на применение фактора VII и концентрата протромбинового комплекса (используются вне официальных показаний).

<p style="text-align: center;">Информированное согласие (при назначении лекарственных препаратов по незарегистрированному показанию, с нарушением инструкции по применению («off label»))</p> <p>Я _____, _____ г.р., (фамилия, имя, отчество)</p> <p>и/р № _____, с диагностированным у меня состоянием _____, даю свое согласие на применение в отношении меня препаратов с торговым наименованием: _____</p> <p><u>Препарат Протромплекс 600 и коагил-VII (МНН: эптаког альфа активированный),</u> по условиям его применения в нарушение инструкции, а именно: по незарегистрированным показаниям _____.</p> <p>На момент дачи согласия я ознакомлен (-а) с оригинальной инструкцией к препарату, до меня доведена информация о вероятных последствиях применения препарат в нарушение инструкции, также разъяснены основания принятия решения о назначении указанного препарата.</p> <p>При даче согласия руководствуюсь целями улучшения состояния моего здоровья, не нахожусь под заблуждением или давлением со стороны третьих лиц.</p> <p>Подтверждаю, что на момент подписания согласия уведомлен (-а) о следующем:</p> <ol style="list-style-type: none">1) состояние, которым я страдаю имеет острое течение;2) взаимозаменяемые лекарственные препараты отсутствуют/имеются/были применены, но не дали ожидаемого фарм. эффекта (нужное подчеркнуть или указать иное) _____;3) наличие информации о применении данного препарата у других пациентов в аналогичных условиях;4) ожидаемые результаты лечения: улучшение состояния женщины;5) не исключена вероятность эффекта: без перемен или ухудшение состояния пациента;6) необходимо соблюдать назначенный режим и продолжительность приёма (введения) препарата _____. <p>Я даю согласие / отказываюсь на проведение лечения указанным препаратом _____ по назначенной лечащим врачом схеме лечения (способу и дозировке).</p> <p>« _____ » _____ 20 _____ г. _____ /подпись/</p> <p>Лицо, доведшее информацию (лечащий врач) _____</p>
--

(по применению препарата по незарегистрированному показанию, с нарушением инструкции по применению («off label»))

Место проведения: _____

Клинический фармаколог .

Приложение Г1. Шкалы диагностики ДВС-синдрома
Шкала диагностики неявного (non- overt) ДВС-синдрома
(International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001) [25]

Показатель	Динамика изменений за 24 ч
1. Имеется ли у пациента заболевание, связанное с ДВС-синдромом: Да: 2 балла Нет: 0 баллов	
2. Главные критерии	
Количество тромбоцитов: более 100*10 ⁹ : 0 баллов менее 100*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 III	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	

Шкала диагностики явного (overt) ДВС-синдрома (International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2001) [25]

Есть ли у пациента заболевание, соответствующее ДВС-синдрому?

Если да, то переходим к шкале:

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

Сопоставление различных шкал диагностики явного ДВС-синдрома (геморрагическая форма) [150-151]

Параметр	Критерии ДВС по JMWLW	Критерии ДВС по JAAM
Соответствующее заболевание	1 балл	0 баллов
Клинические проявления	Кровотечение – 1 балл ПОН -1 балл	SIRS более 3 – 1 балл
Тромбоциты, тыс в мкл	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	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	От 1 до 1,5 -1 балл Менее 1,0 – 2 балла	Нет
Протромбиновое время	1,25-1,67 -1 балла Более 1,67 – 2 балла	Более 1,2 – 1 балл
Диагноз	Более 7 баллов	Более 4 баллов

Примечание: JMWLW - Japan Ministry of Health, Labour, and Welfare, JAAM - Japanese Association for Acute Medicine

**Шкала диагностики ДВС-синдрома Chinese DIC Scoring System
(CDSS), 2012 [64]**

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 ($10^9/\text{л}$)	
Более или равно 100	0
80–100	1
Менее 80	2
Уменьшение на 50% в течение 24 часов	1
Д-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.	

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

Критерии	Оценка
1. Основные заболевания	
а. Отслойка плаценты	
Гипертонус матки, гибель плода	5
Гипертонус 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 пенная 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 Нг 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	
антитромбин 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

Шкала явного (с кровотечением) ДВС-синдрома International Society on Thrombosis and Hemostasis и модифицированная шкала ДВС-синдрома Erez O. et al. в акушерстве, 2014

Параметр	Шкала ISTH		Шкала Erez O. et al.	
	Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
Количество тромбоцитов	$> 100 \cdot 10^9$ $50-100 \cdot 10^9$ $< 50 \cdot 10^9$	0 1 2	Более $185 \cdot 10^9$ $100-185 \cdot 10^9$ $50-100 \cdot 10^9$ Менее $50 \cdot 10^9$	0 1 2 1
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	менее 0,5 0,5-1,0 1,0-1,5 более 1,5	0 5 12 25
Фибриноген	Более 1 г/л Менее 1 г/л	0 1	3,0 3,0-4,0 4,0-4,5 Более 4,5	25 6 1 0
	Баллы более 5 – явный ДВС-синдром		Более 26 – ДВС-синдром	

Шкала явного (с кровотечением) ДВС-синдрома International Society on Thrombosis and Hemostasis и модифицированная шкала ДВС-синдрома Clark S.L. et al. в акушерстве, 2016

Параметр	Шкала ISTH		Шкала Clark S.L., 2016	
	Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
Количество тромбоцитов	$> 100 \cdot 10^9$ $50-100 \cdot 10^9$ $< 50 \cdot 10^9$	0 1 2	Более $100 \cdot 10^9$ $50-100 \cdot 10^9$ Менее $50 \cdot 10^9$	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	Увеличение на 25% Увеличение 25-50% Увеличение более 50%	0 1 2
Фибриноген	Более 1 г/л Менее 1 г/л	0 1	Менее 2,0 Более 2,0	1 0
	Баллы более 5 – явный ДВС-синдром		Более 3 – явный ДВС-синдром в акушерстве	

**Приложение Г2 Контрольный лист оказания неотложной помощи при
коагулопатическом кровотечении (явном ДВС-синдроме)**

1. При возможности выявите наличие наследственный дефект гемостаза или прием антикоагулянтов и дезагрегантов	<input type="checkbox"/>
2. Обеспечьте готовность к трансфузионной терапии при родоразрешении, которое может осложниться массивной кровопотерей	<input type="checkbox"/>
3. Оцените объем кровопотери	<input type="checkbox"/>
4. При массивной кровопотере (боле 1500 мл) готовьте трансфузию компонентов крови	<input type="checkbox"/>
5. Оцените образование сгустков при наружном кровотечении	<input type="checkbox"/>
6. Оцените диффузную кровоточивость вне зоны операции	<input type="checkbox"/>
7. Оцените появление и нарастание петехиальной сыпи	<input type="checkbox"/>
8. Обеспечьте венозный доступ (2 вены)	<input type="checkbox"/>
9. Проведите забор крови для исследования показателей гемостаза	<input type="checkbox"/>
10. Проведите исследование тромбоцитов, фибриногена, МНО, АПТВ, при возможности ТЭГ/ROTEM	<input type="checkbox"/>
11. Обеспечьте мониторинг (АД, ЧСС, ЭКГ, SpO ₂)	<input type="checkbox"/>
12. Выполнено родоразрешение	<input type="checkbox"/>
13. При массивном и/или коагулопатическом кровотечении начало операции в течение 20 мин после постановки диагноза	<input type="checkbox"/>
14. Обеспечен хирургический гемостаз	<input type="checkbox"/>
15. При коагулопатическом кровотечении введение компонентов крови и/или фактора VII (концентрата факторов свертывания крови)	<input type="checkbox"/>
16. Получен результат: тромбоциты более $50 \cdot 10^9$	<input type="checkbox"/>
17. Получен результат: фибриноген более 2,0 г/л	<input type="checkbox"/>
18. Получен результат: МНО менее 1,5	<input type="checkbox"/>
19. Получен результат: АПТВ менее 1,5 от нормы	<input type="checkbox"/>
20. Получен результат: ТЭГ/ROTEM нормо- или гиперкоагуляция	<input type="checkbox"/>
21. Отсутствует кровотечение любой интенсивности и локализации	<input type="checkbox"/>

Приложение Г3

ПРЕДТРАНСФУЗИОННЫЙ ЭПИКРИЗ

Ф.И.О. (пациентки) _____

Возраст _____ № истории родов _____

Группа крови _____ Резус фактор _____

Анамнестические данные:

- ☐ острая массивная кровопотеря
☐ острая постгеморрагическая анемия
☐ хроническая анемия: с явлениями декомпенсации, отсутствие эффекта консервативной терапии
(нужное подчеркнуть)
☐ врожденная коагулопатия, приобретенная коагулопатия
(нужное подчеркнуть)

Клинические данные:

- ☐ слабость
☐ головокружение
☐ одышка, ЧД ____ в 1 мин.
☐ бледность
☐ тахикардия (более 100 уд. в мин.)
☐ гипотензия (сист. АД менее 90 мм рт. ст.)
☐ геморрагический синдром

Лабораторные данные:

- ☐ уровень гемоглобина (ниже 70 - 80 г/л): _____ г/л
☐ уровень гематокрита (ниже 25%): _____ %
☐ тромбоцитопения (менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$) без геморрагического синдрома
☐ тромбоцитопения (менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$): хирургическая операция, геморрагический синдром
(нужное подчеркнуть)
☐ гипофибриногенемия $<1,0$ г/л
☐ МНО _____, АЧТВ _____
☐ Гипокоагуляция (ТЭГ)

Больной показано переливание:

- ☐ эритроцитная масса
☐ эритроцитная взвесь
☐ ЭМОЛТ
☐ СЗП
☐ концентрат тромбоцитов
☐ криопреципитат
☐ Информированное согласие пациентки на переливание донорской крови и (или) ее компонентов получено.

Врач _____
(Фамилия И.О.) (подпись)

Заведующий отделением (ответственный дежурный врач) _____
(Фамилия И.О.) (подпись)

Дата « ____ » _____ 20 ____ г.

Приложение Г4. Таблица основных видов реакций и осложнений,

возникающих у реципиентов в связи с трансфузией (переливанием) донорской крови и (или) ее компонентов (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 апреля 2013 г. N 183н г. Москва "Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов).

Вид реакций и осложнений	Причина
1. Непосредственные реакции и осложнения	
Иммунные реакции и осложнения	
Острый гемолиз	Групповая (ABO) и резус-несовместимость эритроцитов донора и реципиента
Гипертермическая (фебрильная) негемолитическая реакция	Наличие гранулоцитов донора в переливаемой среде
Анафилактический шок	Наличие антител класса A (IgA) и др.
Крапивница	Наличие антител к белкам плазмы
Острое трансфузионно-обусловленное повреждение легких	Наличие или образование лейкоцитарных антител у донора или реципиента
Неиммунные реакции и осложнения	
Острый гемолиз	Разрушение эритроцитов донора вследствие нарушения температурного режима хранения или сроков хранения, несоблюдение правил подготовки к переливанию, смешивание с гипотоническим или гипертоническим растворами
Септический шок	Трансфузия (переливание) инфицированной крови или ее компонентов, а также инфицированных солевых или коллоидных растворов
Острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких	Волемическая (объемная) перегрузка
2. Отдаленные реакции и осложнения	
Иммунные реакции и осложнения	
Гемолиз	Повторная трансфузия (переливание) с образованием антител к антигенам эритроцитов
Реакция «трансплантат против хозяина»	Иммунологический конфликт, обусловленный активацией Т-лимфоцитов трансплантата (компонента крови) с образованием у реципиента цитокинов, стимулирующих антигенный ответ
Посттрансфузионная пурпура	Образование антитромбоцитарных антител
Аллоиммунизация антигенами эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов или плазменными белками	Действие антигенов донорского происхождения
Неиммунные реакции и осложнения	
Перегрузка железом — гемосидероз органов	Многочисленные переливания эритроцитов
Инфицирование (трансмиссия вирусных инфекций)	Передача инфекционного агента (преимущественно вирусов) с донорской кровью или ее компонентами

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boral BM, Williams DJ, Boral LI. Disseminated Intravascular Coagulation. *Am J Clin Pathol*. 2016 Dec 24
2. Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Nov;40(8):874-80.
3. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018 May;40 Suppl 1:15-20.
4. Vaught AJ. Critical Care for the Obstetrician and Gynecologist: Obstetric Hemorrhage and Disseminated Intravascular Coagulopathy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016 Dec;43(4):611-622.
5. Colling ME, Bendapudi PK. Purpura Fulminans: Mechanism and Management of Dysregulated Hemostasis. *Transfus Med Rev*. 2018 Apr;32(2):69-76.
6. Lécuyer H, Borgel D, Nassif X, Coureuil M. Pathogenesis of meningococcal purpura fulminans. *Pathog Dis*. 2017 Apr 1;75(3
7. Perera TB, Murphy-Lavoie HM. Purpura Fulminans. 2018 Oct 27. *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2018 Jan-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532865/>.
8. National Clinical Guideline Centre (UK). Blood Transfusion. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Nov.
9. O'Brien KL, Shinker SA, Lockhart EL. Transfusion Management of Obstetric Hemorrhage. *Transfus Med Rev*. 2018 Oct;32(4):249-255.
10. Flint AWJ, McQuilten ZK, Wood EM. Massive transfusions for critical bleeding: is everything old new again? *Transfus Med*. 2018 Apr;28(2):140-149.
11. Woods TN, Scott KR, Quick JA. New Advances in the Care of the Hemorrhaging Patient. *Mo Med*. 2018 Sep-Oct;115(5):434-437.
12. Gatta LA, Lockhart EL, James AH. Blood Products in the Management of Abnormal Placentation. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Dec;61(4):828-840.
13. Jackson DL, DeLoughery TG. Postpartum Hemorrhage: Management of Massive Transfusion. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 Jul;73(7):418-422.
14. Tanaka H, Matsunaga S, Yamashita T, Okutomi T, et al. A systematic review of massive transfusion protocol in obstetrics. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017 Dec;56(6):715-718
15. Foster JC, Sappenfield JW, Smith RS, Kiley SP. Initiation and Termination of Massive Transfusion Protocols: Current Strategies and Future Prospects. *Anesth Analg*. 2017 Dec;125(6):2045-2055.
16. 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. 2016 Mar;214(3):340-4.
17. Lavee O, Kidson-Gerber G. Update on inherited disorders of haemostasis and pregnancy. *Obstet Med*. 2016 Jun;9(2):64-72.21.
 18. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management edit. H.Cohen, P. O'Brien.- Springer -2012-252 p
 19. Hemostasis and thrombosis : basic principles and clinical practice. — 6th ed. / ed. V.J. Marder [et al.].- Lippincott Williams & Wilkins-2013-1566 p.
 20. Edwards HM. Aetiology and treatment of severe postpartum haemorrhage. *Dan Med J*. 2018 Mar;65(3).
 21. Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br J Anaesth*. 2015 Dec;115 Suppl 2:ii75-88.
 22. Bannow BS, Konkle BA. Inherited Bleeding Disorders in the Obstetric Patient. *Transfus Med Rev*. 2018 Oct;32(4):237-243.
 23. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jan 10;17(1):17.
 24. Margarido C, Ferns J, Chin V, Ribeiro T, et al. Massive hemorrhage protocol activation in obstetrics: a 5-year quality performance review. *Int J Obstet Anesth*. 2018 Nov 3. pii: S0959-289X(18)30193-6.
 25. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK. et al. 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. *Thromb Haemost*. 2001Nov;86(5): 1327-30
 26. Ding R, Wang Z, Lin Y, Liu B, et al.. Comparison of a new criteria for sepsis-induced coagulopathy and International Society on Thrombosis and Haemostasis disseminated intravascular coagulation score in critically ill patients with sepsis 3.0: a retrospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Sep;29(6):551-558..]
 27. Wada H, Hasegawa K, Watanabe M. DIC: an update on diagnosis and treatment. *Rinsho Ketsueki*. 2017;58(5):523-529.
 28. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, et al. ; Italian Society for Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res*. 2012 May;129(5):e177-84.
 29. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, Walborn A, Patel P, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis,

- Diagnosis, and Therapeutic Strategies. Clin Appl Thromb Hemost. 2018 Oct 8;1076029618806424
30. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F. et al. Coagulopathy of Acute Sepsis. Semin Thromb Hemost. 2015 Sep;41(6):650-8.
 31. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. Thromb J. 2018 Jul 11;16:14.
 32. Chang JC. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. Thromb J. 2018 Aug 11;16:20.
 33. Chang JC. Disseminated intravascular coagulation: is it fact or fancy? Blood Coagul Fibrinolysis. 2018 Apr;29(3):330-337.
 34. Costello RA, Nehring SM. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). 2017 Jul 9. Stat Pearls [Internet].
 35. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. Thromb Res. 2017 Jan; 149: 38-44
 36. Kurosawa S, Stearns-Kurosawa DJ. Complement, thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation. J Intensive Care. 2014 Dec 31;2(1):65.
 37. Kozek-Langenecker SA. Fluids and coagulation. Curr Opin Crit Care. 2015 Aug;21(4):285-91.
 38. Duan C, Li T, Liu L. Efficacy of limited fluid resuscitation in patients with hemorrhagic shock: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Jul 15;8(7):11645-56.
 39. Roessler M, Bode K, Bauer M. Fluid resuscitation in hemorrhage Anaesthetist. 2014 Oct;63(10):730-44.
 40. Gillissen A, van den Akker T, Caram-Deelder C, Henriquez DDCA, et al. TeMpOH-1 study group Association between fluid management and dilutional coagulopathy in severe postpartum haemorrhage: a nationwide retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018 Oct 11;18(1):398.
 41. Pohlman TH, Fecher AM, Arreola-Garcia C. Optimizing transfusion strategies in damage control resuscitation: current insights. J Blood Med. 2018 Aug 20;9:117-133.
 42. Cap AP, Pidcoke HF, Spinella P, Strandenes G, et al. Damage Control Resuscitation. Mil Med. 2018 Sep 1;183(suppl_2):36-43.
 43. Samuels JM, Moore HB, Moore EE. Damage Control Resuscitation. Chirurgia (Bucur). 2017 Sept-Oct;112(5):514-523.

44. Beldowicz BC. The Evolution of Damage Control in Concept and Practice. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018 Jan;31(1):30-35.
45. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2017 Apr;72(4):519-531.
46. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 22;(8):CD007871
47. Fahrenndorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017 Apr 13;25(1):39. doi: 10.1186/s13049-017-0378-9.
48. Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015 Jul;19(58):1-228
49. Cunningham FG, Nelson DB. Disseminated Intravascular Coagulation Syndromes in Obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2015 Nov;126(5):999-1011.
50. Lippi G, Adcock D, Simundic AM, Tripodi A, Favaloro EJ. Critical laboratory values in hemostasis: toward consensus. *Ann Med.* 2017 Sep;49(6):455-461.
51. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med.* 2017 Nov 8;48(4):295-313.
52. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth.* 2012 Dec;109(6):851-63
53. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 2016 Apr 12;20(1):100.
54. Mallett SV, Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis. *Anaesthesia.* 2015 Jan;70 Suppl 1:73-7
55. Levi M, Hunt BJ. A critical appraisal of point-of-care coagulation testing in critically ill patients. *J Thromb Haemost.* 2015 Nov;13(11):1960-7
56. Fowler A, Perry DJ. Laboratory monitoring of haemostasis. *Anaesthesia.* 2015 Jan;70 Suppl 1:68-72

57. Pacheco LD, Saade GR, Hankins GDV. Medical management of postpartum hemorrhage: An update. *Semin Perinatol*. 2018 Nov 14. pii: S0146-0005(18)30125-3.
58. Williams B, McNeil J, Crabbe A, Tanaka KA. Practical Use of Thromboelastometry in the Management of Perioperative Coagulopathy and Bleeding. *Transfus Med Rev*. 2017 Jan;31(1):11-25.
59. Benes J, Zatloukal J, Kletecka J. Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment - A Multidisciplinary Review. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Sep 14;2:62.
60. Gehrie EA, Baine I, Booth GS; Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology Consultation on Viscoelastic Studies of Coagulopathic Obstetrical Patients. *Am J Clin Pathol*. 2016 Aug;146(2):149-55
61. Curry NS, Davenport R, Pavord S, Mallett SV, et al. The use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2018 Sep;182(6):789-806.
62. Kaufner L, Ghantus K, Henkelmann A, Friedrichs U, et al. Haemostatic management in postpartum haemorrhage : Nationwide survey in Germany. *Anaesthesist*. 2017 Jul;66(7):491-499.
63. Saito S, Uchino S, Hayakawa M, Yamakawa K, et al. Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC) study group. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care*. 2018 Nov14;50:23-30.
64. 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). *Chin J Hematol*. 2012;33(11):978-9.
65. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, et al. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013 Feb 4.42.
66. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Yet al. DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2016 Sep 28;14:42.
67. Lee DH, Lee BK, Jeung KW, Park JS, et al. Performance of 5

- disseminated intravascular coagulation score systems in predicting mortality in patients with severe trauma. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Aug;97(33):e11912.
68. Kobayashi T. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40:1500–6.
 69. 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. *Crit Care*. 2015 Oct 20;19:369
 70. Erez O. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy – Clinical phenotypes and diagnostic scores. *Thromb Res*. 2017 Mar;151 Suppl 1:S56-S60
 71. Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, et al. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;215(4):408-12.
 72. Nadisauskiene RJ, Kliucinskas M, Dobožinskas P, Kacerauskiene J. The impact of postpartum haemorrhage management guidelines implemented in clinical practice: a systematic review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Jul;178:21-6.
 73. McQuilten ZK, Crighton G, Brunskill S, Morison JK, et al. Optimal Dose, Timing and Ratio of Blood Products in Massive Transfusion: Results from a Systematic Review. *Transfus Med Rev*. 2018 Jan;32(1):6-15.
 74. Müller MC, Straat M, Meijers JC, Klinkspoor JH, et al. Fresh frozen plasma transfusion fails to influence the hemostatic balance in critically ill patients with a coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13(6):989-97.
 75. Lancé MD, Ninivaggi M, Schols SE, Feijge MA, et al.. Perioperative dilutional coagulopathy treated with fresh frozen plasma and fibrinogen concentrate: a prospective randomized intervention trial. *Vox Sang*. 2012 Jul;103(1):25-34.
 76. Levy JH, Rossaint R, Zacharowski K, Spahn DR. What is the evidence for platelet transfusion in perioperative settings? *Vox Sang*. 2017 Nov;112(8):704-712.
 77. Llau JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernández-Mondéjar E, et al. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage (HEMOMAS document). *Med Intensiva*. 2015 Nov;39(8):483-504

78. Jones RM, de Lloyd L, Kealaher EJ, Lilley GJ, et al. Platelet count and transfusion requirements during moderate or severe postpartum haemorrhage. *Anaesthesia*. 2016 Jun;71(6):648-56
79. Collis R, Guasch E. Managing major obstetric haemorrhage: Pharmacotherapy and transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Mar;31(1):107-124.
80. Shah A, Stanworth SJ, McKechnie S. Evidence and triggers for the transfusion of blood and blood products. *Anaesthesia*. 2015 Jan;70 Suppl 1:10-9, e3-5.
81. Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Bergamini V, P et al. Safety and efficacy of tranexamic acid for prevention of obstetric haemorrhage: an updated systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2018 Jul;16(4):329-337.
82. Shakur H, Beaumont D, Pavord S, Gayet-Ageron A, et al. Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 20;2:CD012964.
83. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 May 27;389(10084):2105-2116.
84. Shaylor R, Weiniger CF, Austin N, Tzabazis A, et al. National and International Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg*. 2017 Jan;124(1):216-232.
85. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Jun;34(6):332-395
86. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, et al. British Committee for Standards in Haematology. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *Br J Haematol*. 2015 Sep;170(6):788-80
87. Muirhead B, Weiss ADH. Massive hemorrhage and transfusion in the operating room. *Can J Anaesth*. 2017 Sep;64(9):962-978.
88. Guidelines for Patient Blood Management in Obstetrics: A Qualitative Review. *Anesth Analg*. 2017 Jan;124(1):216-232.
89. Knapp J, Hofer S, Lier H. Anesthesiological approach to postpartum hemorrhage. *Anaesthesist*. 2016 Mar;65(3):225-40.
90. Blood Transfusion in Obstetrics Royal College of Obstetricians and

- Gynaecologists Green-top Guideline No. 47 May 2015-23 p.
91. 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. *Anesthesiology*. 2015 Feb;122(2): 241-75
 92. National Clinical Guideline Centre (UK). Blood Transfusion. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Nov.
 93. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J; Subcommittees on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis and on Disseminated Intravascular Coagulation. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016 Jan;14(1):205-10.
 94. Bonnet MP, Benhamou D. Management of postpartum haemorrhage. *F1000Res*. 2016 Jun 27;5. pii: F1000 Faculty Rev-1514.
 95. Peyvandi F, Garagiola I, Seregni S. Future of coagulation factor replacement therapy. *J Thromb Haemost*. 2013 Jun;11 Suppl 1:84-98
 96. Lier H, von Heymann C, Korte W, Schlembach D. Peripartum Haemorrhage: Haemostatic Aspects of the New German PPH Guideline. *Transfus Med Hemother*. 2018 Apr;45(2):127-135
 97. Affronti G, Agostini V, Brizzi A, Bucci L, et al. The daily-practiced post-partum hemorrhage management: an Italian multidisciplinary attended protocol. *Clin Ter*. 2017 Sep-Oct;168(5):e307-e316.
 98. Ahmadzia HK, Phillips JM, Katler QS, James AH. Tranexamic Acid for Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage: An Update on Management and Clinical Outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 Oct;73(10):587-594
 99. Vogel JP, Oladapo OT, Dowswell T, Gülmezoglu AM. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage. *Lancet Glob Health*. 2018 Jan;6(1):e18-e19.
 100. Jadon A, Bagai R. Blood transfusion practices in obstetric anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep;58(5):629-36.:
 101. Meier J. Blood transfusion and coagulation management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2016 Sep;30(3):371-9
 102. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, et al. AABB. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):205-13.
 103. Waters JH. Role of the massive transfusion protocol in the

- management of haemorrhagic shock. *Br J Anaesth*. 2014 Dec;113 Suppl 2:ii3-8
104. National Blood Authority. Patient blood management guidelines: module 5 - obstetrics and maternity. Canberra ACT (Australia): National Blood Authority; 2015. 129 p.
 105. Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG*. 2017 Apr;124(5):e106-e149
 106. Bar-Natan M, Hymes KB. Management of Intraoperative Coagulopathy. *Neurosurg Clin N Am*. 2018 Oct;29(4):557-565
 107. Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Jun;28(3):275-84
 108. Kwon JO, MacLaren R. Comparison of Fresh-Frozen Plasma, Four-Factor Prothrombin Complex Concentrates, and Recombinant Factor VIIa to Facilitate Procedures in Critically Ill Patients with Coagulopathy from Liver Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy*. 2016 Oct;36(10):1047-1054.
 109. Brekelmans MPA, Ginkel KV, Daams JG, Hutten BA et al. Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Jul;44(1):118-129.
 110. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016 Oct 28;116(5):879-890.
 111. Refaai MA, Goldstein JN, Lee ML, Durn BL, et al. Increased risk of volume overload with plasma compared with four-factor prothrombin complex concentrate for urgent vitamin K antagonist reversal. *Transfusion*. 2015 Nov;55(11):2722-9
 112. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2077-87.
 113. Johansen M, Wikkelsø A, Lunde J, Wetterslev J, Afshari A. Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 7;(7):CD010555.
 114. Huber AW, Raio L, Alberio L, Ghezzi F, Surbek DV. Recombinant human factor VIIa prevents hysterectomy in severe

- postpartum hemorrhage: single center study. *J Perinat Med*. 2011 Oct 24;40(1):43-9.
115. Phillips LE, McLintock C, Pollock W, Gatt S et al. Australian and New Zealand Haemostasis Registry. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesth Analg*. 2009 Dec;109(6):1908-15.
116. Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ, Roger-Christoph S, et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2015 Apr;13(4):520-9.
117. Franchini M, Manzato F, Salvagno GL, Lippi G. Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007 Oct;18(7):589-93.
118. Brenner B, Wiis J. Experience with recombinant-activated factor VII in 30 patients with congenital factor VII deficiency. *Hematology*. 2007 Feb;12(1):55-62
119. Shah NM, Chong SE, Yusoff SM, Mazlan MZ, et al. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) in refractory haemorrhage for non-haemophiliacs: an eleven-year single-centre experience. *BMC Hematol*. 2018 Nov 23;18:34.
120. Ahonen J. The role of recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Jun;25(3):309-14.6.
121. Kalina M, Tinkoff G, Fulda G. Massive postpartum hemorrhage: recombinant factor VIIa use is safe but not effective. *Del Med J*. 2011 Apr;83(4):109-13
122. Dutta TK, Verma SP. Rational Use of Recombinant Factor VIIa in Clinical Practice. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014 Jun;30(2):85-9036.
123. Bolliger D, Mauermann E, Tanaka KA. Thresholds for Perioperative Administration of Hemostatic Blood Components and Coagulation Factor Concentrates: An Unmet Medical Need. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Jun;29(3):768-76
124. Knight M, Fitzpatrick K, Kurinczuk JJ, Tuffnell D. Use of recombinant factor VIIa in patients with amniotic fluid embolism *Anesthesiology* 2012;117:423
125. Neb H, Zacharowski K, Meybohm P. Strategies to reduce blood

- product utilization in obstetric practice. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017 Jun;30(3):294-299.
126. Godier A, Greinacher A, Faraoni D, Levy JH, Samama CM. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018 Jan;16(1):170-174.
 127. Franchini M, Franchi M, Bergamini V, Montagnana M, Salvagno GL, Targher G, Lippi G. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Mar;53(1):219-27.
 128. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, Turgeon AF, et al. Canadian Critical Care Trials Group. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015 Mar;43(3):511-8.
 129. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 11;(2):CD001689.
 130. Villani M, Ageno W, Grandone E, Dentali F. The prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017 May;15(5):397-402.
 131. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014 Feb 20;2(1):15.
 132. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018 Feb 22;131(8):845-854.
 133. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, Wada H, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost*. 2016 May 2;115(5):896-904.
 134. Venugopal A. Disseminated intravascular coagulation. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep;58(5):603-8
 135. Yatabe T, Inoue S, Sakamoto S, Sumi Y, et al. The anticoagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis. *Thromb Res*. 2018 Oct 6;171:136-142
 136. Hayakawa M, Ono K. A summary of the Japan septic disseminated intravascular coagulation study. *Acute Med Surg*. 2018 Jan 10;5(2):123-128.
 137. Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M, Kudo D. et al. Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (J-Septic DIC) study

- group. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan. *Crit Care*. 2016 Jul 29;20(1):229.
138. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Jan 18.
 139. 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
 140. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Hauspurg AK, et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage: a comparison of 4 national guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;213(1):76.e1-76.e10.
 141. Haumonté JB, Sentilhes L, Macé P, Cravello L, et al. Surgical treatment of postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014 Dec;43(10):1083-103.
 142. Rani PR, Begum J. Recent Advances in the Management of Major Postpartum Haemorrhage - A Review. *J Clin Diagn Res*. 2017 Feb;11(2):QE01-QE05
 143. Henriquez DDCA, Bloemenkamp KWM, van der Bom JG. Management of postpartum hemorrhage: how to improve maternal outcomes? *J Thromb Haemost*. 2018 Jun 8
 144. Woods TN, Scott KR, Quick JA. New Advances in the Care of the Hemorrhaging Patient. *Mo Med*. 2018 Sep-Oct;115(5):434-437.
 145. 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. *Anaesthesia*. 2013 Sep;68(9):966-72.
 146. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, GogartenW, et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Apr;43(3):263-309.

147. Delaney M, Wendel S, Bercovitz RS, Cid J, et al. Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061): 2825-2836.
148. Osterman JL, Arora S. Blood Product Transfusions and Reactions. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017 Dec;31(6):1159-1170.
149. Friedman T, Javidroozi M, Lobel G, Shander A. Complications of Allogeneic Blood Product Administration, with Emphasis on Transfusion-Related Acute Lung Injury and Transfusion-Associated Circulatory Overload. *Adv Anesth*. 2017;35(1):159-173
150. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC Subcommittee: expert consensus for the treatment of DIC in Japan. *Thromb Res*. 2010;125(1):6-11.
151. Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group, Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med*. 2008;36(1):145-150.