

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ В ХИРУРГИИ

М.М. Муравлянцева, Л.А. Потоцкая, А.Б. Стаменкович

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава РФ

Резюме. В современной хирургической практике существует широкий спектр нерешенных проблем, наибольший интерес среди которых вызывают гнойно-инфекционные и геморрагические осложнения. Массивные кровотечения сопровождаются тяжелыми гемодинамическими нарушениями, которые без своевременной коррекции приводят к тяжелым жизнеугрожающим состояниям. В современной хирургической практике для борьбы с периперационными кровотечениями используют как традиционные механические и физические методы остановки кровотечения, так и гемостатические средств. Гемостатики классифицируются на средства местного и системного действия.

Системные гемостатические средства - группа препаратов, ускоряющих коагуляцию или ингибирующих фибринолиз при проникновении в системный кровоток. К первым относятся: препараты витамина К, плазма, факторы свертывания, фибриноген и фибрин. Вторую группу составляют антифибринолитики, такие как аминокaproновая и транексамовая кислоты. Однако, идеального гемостатика системного действия, который смог бы удовлетворить все предъявляемые к нему требования не существует, поэтому все еще активно ведутся исследования по поиску новых более совершенных гемостатиков.

Ключевые слова: кровотечение, гемостаз, гемостатики местного действия, витамин К, плазма, концентрат протромбинового комплекса, фибриноген, фибрин, транексамовая кислота.

HEMOSTATIC DRUGS OF SYSTEMIC ACTION IN SURGERY

M.M. Muravlyantseva, L.A. Pototskaya, A.B. Stamenkovich

Tver State Medical University

Summary. In modern surgical practice, there is a wide range of unsolved problems, of which the greatest interest is caused by purulent-infectious and hemorrhagic complications. Massive bleeding is accompanied by severe hemodynamic disturbances, which, without timely correction, lead to severe life-threatening conditions. In modern surgical practice, both traditional mechanical and physical methods of stopping bleeding and hemostatic agents are used to combat reoperative bleeding. Hemostatics are classified into local and systemic agents.

Systemic hemostatic agents are a group of drugs that accelerate coagulation or inhibit fibrinolysis when entering the systemic circulation. The former include: vitamin K preparations, plasma, coagulation factors, fibrinogen and fibrin. The second group consists of antifibrinolytics such as aminocaproic and tranexamic acids. However, there is no ideal hemostatic of systemic action that could satisfy all the requirements imposed on it, therefore, research is still being actively conducted to find new, more advanced hemostatics.

Key words: bleeding, hemostasis, local hemostatics, vitamin K, plasma, prothrombin complex concentrate, fibrinogen, fibrin, tranexamic acid.

Введение. В клинической практике существует широкий спектр нерешенных проблем, ключевыми из которых являются осложнения, развивающиеся в области хирургического вмешательства. Наибольшее распространение среди последних получили гнойно-инфекционные и геморрагические осложнения, значительно отягощающие состояние пациента, увеличивающие риск летального исхода, а также сроки пребывания пациента в стационаре и финансовую нагрузку на систему здравоохранения [1,2,3,4].

В вопросе профилактики и лечения инфекционных осложнений области хирургического вмешательства (ИОХВ), занимающих лидирующие позиции в течении всей истории развития хирургии, в последние десятилетия отмечается значительный прогресс, однако нельзя сказать, что поиск оптимального способа лечения и профилактики закончился, напротив, он приобрел ведущее значение в области медицины [5, 6]. Применяются не только традиционные методы асептики и антисептики, модернизация которых способствует более совершенной организации медицинского персонала [7, 8], но и разработанные на их основе современные методы и средства для дезинфекции и стерилизации хирургических инструментов, обработки рук хирурга и операционного поля, биологически активный шовный материал, содержащий антибактериальные агенты и антибиотикопрофилактика [9, 10, 11, 12, 13]. Также вводятся модернизированные способы закрытия раневого дефекта, позволяющие ускорить процесс регенерации и снизить риск инфекционных осложнений [14, 15, 16, 17]. Кроме того, на этом фоне учитывается неизбежный болевой синдром и разрабатываются крайне необходимые репрезентативные шкалы оценки боли и новые способы промывания ран, который позволяет уменьшить болевые ощущения, вызываемые растворами антисептиков [18,19,20,21,22].

Профилактика же геморрагических осложнений на современном этапе развития медицины имеет более узкий арсенал методов и средств и сводятся главным образом к модернизации хирургических методик и контролю коагулограммы. Данное осложнение

встречается в 30% случаев и сопровождается тяжелыми гемодинамическими нарушениями, которые без своевременной коррекции приводят к таким жизнеугрожающим состояниям, как гиповолемический шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, которые в ряде случаев приводят к летальным исходам [23,24,25].

Кроме того, при наличии значительного повреждения тканей, в том числе стенки сосудов, возникают нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся в виде коагулопатии, усиливающей интенсивность кровотечения. В основе коагулопатии, вызванной травмой лежит активация системы протеина С, эндотелиопатия и дисфункция тромбоцитов. Прогрессирование коагулопатии наблюдается на фоне имеющейся гипоперфузии, ацидоза, гипотермией и гемодилуции [26,27].

Для борьбы с переоперационными кровотечениями в современной хирургической практике используют как традиционные механические и физические методы остановки кровотечения, так и прибегают к использованию гемостатических средств, которые оказывая прямое или косвенное действие на систему гемостаза, усиливают тромбообразования и коагуляцию, способствуя таким образом остановке кровотечения [28, 29].

Цель исследования – провести обзор современных гемостатических средств системного действия, а также отразить их основные свойства, преимущества и недостатки.

Материалы и методы. Для компиляции основных фактов применялся классический метод анализа литературы. Изучался материал из актуальных публикаций, содержащих информацию о системных гемостатических средствах. Поиск осуществлялся не только среди печатных источников, но также и в сети Интернет.

Результаты и их обсуждение. Гемостатические средства представлены различными биологическими, синтетическими и полусинтетическими препаратами разных групп и различаются по механизму действия, методу и способу применения, показаниям, противопоказаниям, условиям хранения, доступности и цене. Соответственно каждая группа препаратов обладает своими преимуществами и недостатками. При этом ко всем гемостатикам предъявляют общие требования: они должны обеспечивать быстрый и эффективный гемостаз, быть безопасными и нетоксичными, удобными в использовании, а также желательно атравматичными, обладать антибактериальными свойствами и стимулировать процесс репарации [30, 31, 32].

Для понимания показаний и противопоказаний, а также особенностей механизма действия всех гемостатических средств необходимо иметь представления о нормальной системе гемостаза. Важным фактором гемостатического процесса являются тромбоциты.

Через несколько секунд после повреждения стенки кровеносного сосуда запускается первичный сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, происходит спазм сосудов и активация тромбоцитов, которые адгезируют к поврежденному эндотелию с образованием «белого тромба». Данный этап реализуется при участии тромбоцитарных факторов. Далее начинается вторичный коагуляционный гемостаз, который делится на два ферментативных пути: внутренний с контактной активацией и внешний с тканевой активацией. Вторичный гемостаз протекает с вовлечением многочисленных плазменных факторов свертывания крови.

Внешний путь начинается с высвобождения в кровь тканевого фактора (ТФ). Данный фактор является основным триггером физиологического гемостаза *in vivo*. После повреждения эндотелиальных клеток тканевый фактор подвергается воздействию плазмы и связывается с активированным фактором VII (ФVIIa). Образовавшийся в результате комплекс ТФ-ФVII инициирует и усиливает каскад коагуляции. Внутренний путь активирует фактор XII при контакте крови с коллагеном поврежденной сосудистой стенкой, что приводит к активации последовательных реакций активации факторов XI, IX и VIII. Два пути сходятся в общий путь при активации фактора X (ФX). ФX расщепляет протромбин на тромбин, который, в свою очередь, активирует фибриноген. Фибриноген превращается в фибрин, укрепляет пробку тромбоцитов и способствует образованию «красного тромба» или фибринового сгустка [30, 33, 34].

Существует несколько подходов к классификации гемостатических соединений. Наибольший интерес представляет классификация, основанная на механизме действия. Так, все гемостатики можно разделить на две большие группы: гемостатики местного или локального действия, реализующие эффекты непосредственно в зоне нанесения, и гемостатики резорбтивного или системного действия действующие через системный кровоток.

Системные гемостатические средства - группа препаратов, ускоряющих коагуляцию или ингибирующих фибринолиз при проникновении в системный кровоток. К первым относятся: препараты витамина К, свежезамороженная или сухая плазма, факторы свертывания, фибриноген и фибрин-мономер. Вторую группу составляют аминокaproновая и транексамовая кислоты [35, 36].

Гемостатики системного действия вводятся главным образом парентерально и энтерального поэтому могут быть применены в ситуациях, когда имеет место неявное и внутреннее кровотечение или затруднен доступ к источнику кровотечения [32].

Витамина К является кофактором синтеза в печени витамин-К зависимых факторов II (протромбин), VII (проконвертин), IX (плазменный тромбопластин), X и соответственно

повышает свертываемость крови за счет усиления их образования. Таким образом препараты витамина К оказывают прямое стимулирующее действие на систему гемостаза и наиболее эффективны при дефиците данных факторов, который имеет место во время прохождения курса лечения антикоагулянтами непрямого действия. Эффект проявляется через 16-18 часов после внутримышечного введения 2 мл водного раствора препарата. В нашей стране наибольшее распространение синтетические аналоги витамина К (викасол, менадион) [17].

Плазма является жидким матриксом крови, который содержит в физиологической концентрации все факторы коагулянтной и антикоагулянтной систем, за исключением лабильных – V и VIII факторов, концентрация которых зависит от качества заготовки. Соответственно плазма является универсальным гемостатиком системного действия, относящимся к средствам заместительной терапии, который показывает свою эффективность как при сохраненном естественном гемостазе, так и в случае развития коагулопатии, в том числе вызванной передозировкой антикоагулянтами непрямого действия. В последнем случае плазма обеспечивает восполнение недостающих компонентов гемостаза. Однако, учитывая, что плазма является продуктом, изготавливаемым из донорской крови и содержит специфические белки, с ее применением сопряжен риск всех известных осложнений гемотрансфузии. Кроме того, перед ее введением обязательно должно проводиться исследование на совместимость групп крови по системе АВ0, что значительно увеличивает время подготовки к инфузии, а также указывает на необходимость поиска универсального и массового метода определения групп крови. В настоящее время наиболее часто применяется свежемороженая плазма (СЗП) и плазма, замороженная в течение 24 часов. В таком виде плазма сохраняет все необходимые свойства и может храниться длительное время, однако возникает необходимость в дополнительной подготовке и разморозке данного препарата перед введением. Для устранения данного негативного свойства можно использовать сухую плазму, которая может храниться в не замороженном виде [37, 38, 39].

Среди препаратов факторов свертывания наибольшее распространение в настоящее время имеет концентрат протромбинового комплекса (КПК). Это четырехфакторный или трехфакторный препарат, содержащий витамин К-зависимые факторы человеческого протромбинового комплекса: II, VII, IX, X или II, IX, X соответственно. Основным преимуществом данного препарата как концентрата является высокое содержание данных факторов в небольшом объеме, что делает данный препарат удобным для быстрого применения. Однако данное положительное качество подкрепляется вытекающим из него отрицательным моментом, а именно высокой тромбогенностью КПК в следствие высокой зимогенной нагрузки, поэтому большинство современных КПК дополняется

антикоагулянтными белками С и S. Также тромбогенность значительно увеличивается при повторном введении КПК, что позволяет предположить, что данное свойство зависит и от режима введения. КПК, как и препараты предыдущей группы, наиболее эффективны при кровотечениях, сопряженными с коагулопатиями, главным образом вызванных передозировкой антикоагулянтами непрямого действия [36, 40, 41].

Также среди гемостатиков, содержащих факторы свертывания имеются монофакторные препараты. Однако, применение их в хирургической практике в чистом виде в качестве средств профилактики и лечения кровотечения ограничено, так они эффективны при кровотечениях, сопровождающихся дефицитом только соответствующего фактора. Так, например, криопреципитат, действующим веществом которого является фактор свертывающей системы VIII применяется главным образом для профилактики и лечения кровотечения при гемофилии А и болезни Виллебранда. Однако в состав данного гемостатика также в небольшом количестве входят фибриноген и некоторые другие белки, в том числе фибринстабилизирующий фактор, что нашло широкое применение для лечения приобретенной гипофибриногемии после массивного кровотечения [42, 43].

Также широкое распространение в хирургической практике получили системные гемостатики на основе фибриногена и фибрина. Они также выступают в качестве средств заместительной терапии и играют ключевую роль на заключительных стадиях коагуляции. Так, под действие тромбина фибриноген путем протеолиза превращается в фибрин-мономер, который в свою очередь при участии активного фактора XIII полимеризуется до фибрин-полимера, который укрепляет структуру «красного» тромба. Также через взаимодействие со специфическими рецепторами гликопротеина GPIIb / IIIa на поверхности тромбоцитов фибриноген способствует активации и агрегации тромбоцитов, стабилизируя тем самым образовавшийся тромб. Кроме того, при наличии обильного кровотечения фибриноген – это первый фактор, концентрация которого резко снижается с развитием гипофибриногемии, поэтому раннее введение концентрата фибриногена дает положительные эффекты и способствует остановке кровотечения. Также не мало важным преимуществом концентрат фибриногена, по сравнению с вышеописанными соединениями, является возможность его применения без проведения согласования по системе АВ0 [35, 42, 44, 45].

Учитывая особенности течения заключительной стадии гемостаза эффективным препаратом в профилактике послеоперационных кровотечений является фибрин-мономер, который также, как и фибриноген необходим для образования плотного кровяного сгустка. Фибрин-мономер показал высокую эффективность в условиях гиперфибринолиза. При этом

достигнутые в условиях коагулопатии эффекты можно сравнить с эффектами транексамой кислоты [18, 44].

Одним из «классически» гемостатических средств системного действия является транексамовая кислота, которая широко зарекомендовала себе в еще в прошлом столетии. В последние десятилетия данный препарат снова набирает популярность. Транексамовая кислота, являясь синтетическим аналогом лизина связывается с плазминогеном и ингибирует фибринолиз, способствуя таким образом повышению плотности тромба. Также к группе антифибринолитиков относится аминокaproновая кислота, однако данный препарат, не смотря на схожий механизм действия, имеет менее стабильную химическую структуру и связывается с меньшим количеством рецепторов, поэтому обладает менее выраженным эффектом по сравнению с транексамовой кислотой.

Транексамовая кислота применяется в виде раствора для внутривенного введения и обеспечивает быстрое достижение кровоостанавливающего эффекта. Однако возможны и другие способы применения. Так, пероральное и местное применение обеспечивает менее быстрый, но более длительный антифибринолитический эффект. Кроме того, активность транексамой кислоты значительно меняется в зависимости от режима введения и вида действующего активатора. Оптимальным считаются сроки введения в течение 3 часов после кровотечения, тогда как превышение данного временного промежутка может сопровождаться повышением риска летальности [35, 45, 43]. Также установлено, что транексамовая кислота при определенных режимах введения обладает дополнительными эффектами в виде противовоспалительного или провоспалительного действия [46].

Кроме того, в настоящее время существует большое количество потенциальных гемостатических средств, обладающих системным действием, которые находятся на разных стадиях разработки, клинических и доклинических испытаниях. Среди них можно выделить ряд биологических и синтетических агентов, например, сушеные тромбоциты, синтетические тромбоциты, синтетические полимеры, наночастицы для внутривенного введения и некоторые другие [39].

Заключение. В современной хирургической практике существует большой арсенал гемостатических средств системного действия, которые представлены различными биологически и синтетическим соединениями. Каждая группа препаратов имеет определенные положительные и отрицательные качества, особенности механизма действия, условия и способы применения. Однако, идеального гемостатика системного действия, который смог бы удовлетворить все предъявляемые к нему требования и позволил бы достигнуть эффективного гемостаза в абсолютном большинстве клинических ситуаций,

сопряжённых с риском хирургического кровотечения, не существует. В связи с этим в настоящее время активно ведутся исследования по поиску и разработке новых более совершенных гемостатических средств и материалов системного действия и их рациональных комбинаций, которые обеспечивают быстрый и эффективный гемостаз во время и после операции.

Список литературы.

1. О развитии антибиотикорезистентности в аспекте поликлинической службы / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, В. А. Кадыков, Аскеров Э.М., Жуков С.В., Минакова Ю.Е., Морозова А.Д., Беляк М.А. // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14. – № 5. – С. 43-50. – DOI 10.20969/VSKM.2021.14(5).43-50.
2. Современные антисептические средства в обработке операционного поля / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, В.А. Кадыков, Э.М. Аскеров, С.В. Жуков, О.В. Пельтихина, А.Н. Пичугова // Вестник современной клинической медицины. 2020. №3. С. 51-58.
3. Диагностика и профилактика инфекционных осложнений области хирургического вмешательства / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Н.А. Сергеев, Т.С. Рыжова, М.А. Пахомов // Вестник Ивановской медицинской академии. 2021. №1. С. 54-58.
4. Об экономической составляющей проведения предоперационной антибиотикопрофилактики / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Э.М. Аскеров, В.А. Кадыков, С.В. Жуков, А.Н. Пичугова, К.И. Городничев, М.А. Беляк // Врач. 2021. № (7). С. 74-78.
5. Об истории развития антисептики как начала современной хирургии / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, В. А. Кадыков, Аскеров Э.М., Жуков С.В., Беляк М.А., Пельтихина О.В., Пашкова А.Л. // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 140. – DOI 10.17513/spno.29706.
6. Профилактика инфекции области хирургического вмешательства / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, С. В. Жуков, А.Д. Морозова, Т.С. Рыжова, М.А. Пахомов, М.А. Беляк, К.И. Хорак, В.Ф. Думанов // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 198. – DOI 10.17513/spno.30268
7. Морозов, А. М. О возможности применения повидон-йода в хирургической практике / А. М. Морозов, М. А. Беляк // Амбулаторная хирургия. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 68-76. – DOI 10.21518/1995-1477-2021-18-2-68-76.
8. Влияние антисептических средств на кожу рук хирургов / А. А. Невоструева, П. С. Томак, М. А. Беляк, А. М. Морозов // Forcipe. – 2020. – Т. 3. – № 5. – С. 229-230
9. Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии / Е.М. Мохов, И.В. Любский, А.Н. Сергеев, А.М. Морозов, В.А. Кадыков, Э.М.

Аскеров, О.В. Пельтихина, К.И. Хорак // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2019. № 12(3). С. 193-198.

10. Современные средства для обработки рук хирурга и операционного поля (обзор литературы) / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Г.А. Дубатолов, Н.А. Сергеев, С.В. Жуков, Т.С. Рыжова, К.И. Хорак // Дезинфекционное дело. 2020. № 4(114). С. 41-50.

11. Современный подход к антибактериальной терапии в практике хирурга / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Э.М. Аскеров, С.В. Жуков, Н.С. Новикова, М.А. Беляк, Е.А. Соболев // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2021. № 2(50). С. 79-86.

12. Новое устройство для воспроизведения перитонита у крыс / А. М. Морозов, Е. М. Мохов, В. А. Кадыков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12. – № 1. – С. 99-102. – DOI 10.20969/VSKM.2019.12(1).99-102

13. Использование офтальмоволокна для замещения дефекта мягких тканей в эксперименте / А.А. Изотова, А.М. Морозов, Некрасова И.Л., Мохов, Е.М. // Тверской медицинский журнал. 2016. № (3). С. 47-48.

14. Морозов А.М, Изотова А.А. Способ замещения дефекта мягких тканей // Молодёжь и медицинская наука. Материалы III межвузовской научно практической конференции молодых учёных. Тверь: Тверской ГМУ. 2015. С. 220-221.

15. Современные методы стимуляции процесса регенерации послеоперационных ран / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, Н.А. Сергеев, Г.А. Дубатолов, Т.С. Рыжова, М.А. Пахомов, О.В. Пельтихина // Сибирское медицинское обозрение. 2020. № 3(123). С. 54-60.

16. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И. Модернизированный способ обработки ран приказ №920 от 02.10.2019 о депонировании рукописи НОУ-ХАУ под №01-137.

17. Влияние рН на динамику течения раневого процесса в послеоперационном периоде / А. М. Морозов, А. Р. Армасов, А. Н. Сергеев Жуков С.В., Беляк М.А., Соболев Е.А., Муравлянцева М.М. // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – № 2(50). – С. 87-91. – DOI 10.20340/vmi-rvz.2021.2.CLIN.9.

18. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадыков В.А., Аскеров Э.М., Пахомов М.А., Городничев К.И., Булохова В.Н. Метод промывания ран приказ №916 от 02.10.2019 о депонировании рукописи НОУ-ХАУ под №01-133.

19. О возможности использования шкал боли в условиях стационара / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, С. В. Жуков, С.В. Жуков, М.А. Беляк, Е.А. Соболев, М.М.

Муравлянцева // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – С. 148. – DOI 10.17513/spno.29862.

20. О возможности оценивания болевого синдрома при помощи наиболее валидизированных шкал боли (обзор литературы) / А.М. Морозов, С.В. Жуков, М.А. Беляк, Ю.Е. Минакова, И.Г. Протченко // Вестник новых медицинских технологий. 2020. № 2. С. 62-68.

21. Хронический болевой синдром, факторы риска развития на этапах хирургического вмешательства / А.М. Морозов, А.Н. Сергеев, В.А. Кадыков, С.В. Жуков, Ю.Е. Минакова, А.Н. Пичугова, М.А. Беляк // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 5(131). – С. 5-13. – DOI 10.20333/25000136-2021-5-5-13.

22. Современные представления о возникновении болевого синдрома / А. М. Морозов, А. Н. Сергеев, Н. С. Новикова, В.Ф. Думанов, М.Е. Романенко, М.А. Беляк // International Journal of Medicine and Psychology. – 2020. – Т. 3. – № 6. – С. 171-175

23. Системные гемостатические и протромботические эффекты фибрин-мономера в эксперименте при дозированной травме печени / А.П. Момот, В.М. Вдовин, И.И. Шахматов, И.Г. Толстокоров, Д.А. Орехов, В.О. Шевченко, Н.А. Лычёва, А.В. Кудинов, Г.Г. Белозерская, В.И. Киселёв // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. С. 6–12.

24. Земляной А.Б. Средство местного гемостаза — текучая активная гемостатическая матрица // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019. №5. С. 104-115.

25. Lier H., Bernhard M., Hossfeld B. Hypovolämisch-hämorrhagischer Schock [Hypovolemic and hemorrhagic shock]. Anaesthesist. 2018. 67 (3). 225-244. DOI: 10.1007/s00101-018-0411-z.

26. Kander T., Schött U. Effect of hypothermia on haemostasis and bleeding risk: a narrative review. J Int Med Res. 2019. 47(8). 3559-3568. DOI: 10.1177/0300060519861469.

27. Duque P., Mora L., Levy J.H. et al. Pathophysiological Response to Trauma-Induced Coagulopathy: A Comprehensive Review. Anesth Analg. 2020. 3. 654–664. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004478.

28. Змачинский, В.А., Цвирко Д.Г, Дмитриев В.В. Алгоритм гемостатической терапии при острой кровопотере // Медицинские новости. 2016. № 12. С. 23–26.

29. Исследование мнения врачей-хирургов об использовании гемостатических аппликационных материалов / Г.А. Бондарев, В.А. Липатов, С.В. Лазаренко, Д.А. Северинов, А.Р. Саакян // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № (8). С. 61-68. DOI: 10.17116/hirurgia202008161.

30. Wang X.X., Liu Q., Sui J.X. et al. Recent Advances in Hemostasis at the Nanoscale. *Adv Healthc Mater.* 2019. 8(23). e1900823. DOI: 10.1002/adhm.201900823.
31. Tompeck A.J., Gajdhar A.U.R., Dowling M. et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020. 88(1). e1-e21. DOI:10.1097/TA.0000000000002508.
32. Wang L., You X., Dai C. et al. Hemostatic nanotechnologies for external and internal hemorrhage management. *Biomater Sci.* 2020; 8(16). 4396-4412. DOI: 10.1039/d0bm00781a.
33. O'Donnell J.S., O'Sullivan J.M., Preston R.J.S. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol.* 2019. 186(1). 24-36. DOI: 10.1111/bjh.15872.
34. Simmons J.W., Powell M.F. Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation [published correction appears in *Br J Anaesth.* 2017. 119(6). 1245. DOI: 10.1093/bja/aew328.
35. Peng H.T. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. *Mil Med Res.* 2020. 7(1). 13. DOI: 10.1186/s40779-020-00241-z.
36. Липатов В.А., Лазаренко С.В., Сотников К.А., Северинов Д.А., Ершов М.П. К вопросу о методологии сравнительного изучения степени гемостатической активности аппликационных кровоостанавливающих средств. *Новости хирургии.* 2018. 1: 81-95.
37. Chai-Adisaksopha C., Hillis C., Siegal D.M. et al. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2016. 116(5): 879-890. DOI: 10.1160/TH16-04-0266.
38. Liu Q.P., Carney R., Sohn J. et al. Single-donor spray-dried plasma. *Transfusion.* 2019; 59(2). 707-713. DOI: 10.1111/trf.15035.
39. Ершова А.А., Широкова А.С. Оценка методов определения группы крови. *Молодежь, Наука, Медицина.* 2017. С. 466-468.
40. Об особенностях определения группы крови и резус-фактора в клинической практике хирургического отделения / Е.М. Мохов, В.А. Кадыков, А.М. Морозов, А.В. Панова // *Врач-аспирант* 2017. № 4. С. 16-22.
41. Schulman S., Gross P.L., Ritchie B. et al. Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2018. 118(5). 842-851. DOI: 10.1055/s-0038-1636541.
42. Sanders S., Tien H., Callum J. et al. Fibrinogen Concentrate in the Special Operations Forces Environment. *Mil Med.* 2018. 183(1-2). e45-e50. DOI: 10.1093/milmed/usx057.

43. Nascimento B., Levy J.H., Tien H. et al. Cryoprecipitate transfusion in bleeding patients. CJEM. 2020. 22(S2). S4-S11. DOI: 10.1017/cem.2019.409.
44. Минимизация посттравматического кровотечения при тромболитической терапии путем системного введения фибрин-мономера в эксперименте / В.М. Вдовин, А.П. Момот, Д.А. Орехов, В.О. Красюкова, И.И. Шахматов, Н.А. Лычёва, Д.А. Момот, В.Е. Чернусь, В.В. Теряев // КиК. 2020. №1. С. 78-86. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-78-86.
45. Анализ влияния транексамовой кислоты, фактора XIII и концентрата фибриногена на формирование и лизис кровяного сгустка при избыточном фибринолизе, индуцированном тканевым и урокиназным активатором плазминогена / И.А. Будник, О.Л. Морозова, А.А. Цымбал, Б. Шенкман, Ю. Эйнав // Гематология и трансфузиология. 2018. 1: 55-64. DOI: 10.25837/НАТ.2018.86..1..005.
46. Barrett C.D., Kong Y.W., Yaffe M.B. Influence of Tranexamic Acid on Inflammatory Signaling in Trauma. Semin Thromb Hemost. 2020. 46(2). 183-188. DOI:10.1055/s-0040-1702169. PMID: 32160643.