

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ • ORIGINAL ARTICLES

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТОКОЛА ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ  
У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ АОРТАЛЬНОГО  
КЛАПАНА И КОРНЯ АОРТЫХубулава Г.Г.<sup>1</sup>, Марченко С.П.<sup>1</sup>, Рзаева Э.Ш.\*<sup>2</sup>, Наумов А.Б.<sup>3</sup>,  
Сазонов А.Б.<sup>2</sup>

DOI: 10.25881/20728255\_2024\_19\_4\_9

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. академика И.П. Павлова»,  
Санкт-Петербург<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»,  
Санкт-Петербург<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет, Санкт-Петербург**Резюме.** Цель исследования: оценка результатов применения протокола профилактики кровотечений у кардиохирургических больных с патологией аортального клапана и корня аорты для оптимизации тактики профилактики кровотечений.

Материалы и методы: в первую группу вошли 185 кардиохирургических пациентов с патологией аортального клапана и корня аорты, перенесших оперативное вмешательство на аортальном клапане, при лечении которых протокол профилактики кровотечений был применен. Вторую группу составили 237 кардиохирургических пациентов с патологией аортального клапана и корня аорты, перенесших оперативное вмешательство на аортальном клапане, при лечении которых не применялся протокол профилактики кровотечений. Были собраны данные о тактике ведения дооперационного, интраоперационного и послеоперационного периодов, такие как:

- анамнестические данные, результаты ЭхоКГ, лабораторные данные: дооперационный уровень гемоглобина, фибриногена;
- интраоперационный уровень гемоглобина, фибриногена, дозы перелитого криопреципитата, данные тромбозластометрии, интраоперационная кровопотеря;
- отделяемое по дренажам за 1 сутки послеоперационного периода, частота кровотечений, рестернотомий, летальных исходов.

Результаты исследования: Во второй группе больных число случаев интраоперационной гипофибриногенемии почти в 5 раз больше, чем в 1 группе, из 237 больных у 62 (26,2%) был отмечен критически низкий уровень фибриногена. Гемодилуционная коагулопатия по фибриногену (интраоперационная гипофибриногенемия) была связана с рестернотомией:  $X^2 = 63,375$ ,  $p = 0$ ,  $df = 1$ ,  $OR = 11,686$ , 95% ДИ: 5,61–24,33. Осложнения, связанные с кровотечением, чаще встречались во второй группе больных – 44 (18,6%) случаев из 239 прооперированных больных,  $X^2 = 10,6$ ;  $p = 0,001$ ,  $X^2_{Yates} = 9,693$ ;  $p = 0,002$ ,  $OR = 2,453$ , 95% ДИ: 1,39–4,34). В первой группе лишь 14 (7,6%) случаев осложнений, связанных с кровотечением, из 185 прооперированных больных. Также были выявлены значимые различия в частоте рестернотомий: в 1 группе – 3 (1,6%) случая, во второй – 28 (11,8%) ( $X^2 = 15,859$ ;  $p = 0$  ( $X^2_{Yates} = 14,397$ ,  $p = 0$ );  $p(F) = 0$ ;  $OR = 7,286$ , 95% ДИ: 2,25–23,59). Из 185 операций в 1 группе наблюдалось лишь 3 случая рестернотомии, что соответствует 1,6% от всех больных в 1 группе. При повторной ревизии операционной раны во всех 3 случаях были выявлены хирургические источники кровотечения. Из 237 операций во 2 группе случаев повторной ревизии операционной раны – 28. Из 28 рестернотомий лишь в 15 случаях был выявлен хирургический источник кровотечения, следовательно, остальные 13 случаев кровотечений возникли по причине

RESULTS OF APPLICATION OF THE PROTOCOL FOR THE  
PREVENTION OF BLEEDING IN CARDIAC SURGICAL PATIENTS  
WITH PATHOLOGY OF THE AORTIC VALVE AND AORTIC ROOTKhbulava G.G.<sup>1</sup>, Marchenko S.P.<sup>1</sup>, Rzaeva E.Sh.\*<sup>2</sup>, Naumov A.B.<sup>3</sup>, Sazonov A.B.<sup>2</sup><sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg;<sup>2</sup> Military Medical Academy of S. M. Kirov, St. Petersburg.<sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg**Abstract.** Purpose of the study: to evaluate the results of using a protocol for the prevention of bleeding in cardiac surgical patients with pathology of the aortic valve and aortic root to optimize tactics for preventing bleeding.

Materials and methods: the first group included 185 cardiac surgical patients with pathology of the aortic valve and aortic root, who underwent surgery on the aortic valve, during the treatment of which a bleeding prevention protocol was applied. The second group consisted of 237 cardiac surgical patients with pathology of the aortic valve and aortic root who underwent surgery on the aortic valve, during whose treatment a bleeding prevention protocol was not used. Data were collected on the management tactics of the preoperative, intraoperative and postoperative periods, such as:

- anamnestic data, results of echocardiographic examination, laboratory data: preoperative level of hemoglobin, fibrinogen;
- intraoperative level of hemoglobin, fibrinogen, dose of transfused cryoprecipitate, thromboelastometry data, intraoperative blood loss;
- drainage discharge during 1 day of the postoperative period, frequency of bleeding, re-sternotomy, and deaths.

Study results: In the second group of patients, the number of cases of intraoperative hypofibrinogenemia was almost 5 times greater than in group 1; out of 237 patients, 62 (26.2%) had a critically low level of fibrinogen. Fibrinogen hemodilution coagulopathy (intraoperative hypofibrinogenemia) was associated with re-sternotomy:  $X^2 = 63.375$ ,  $p = 0$ ,  $df = 1$ ,  $HR = 11.686$ , 95% CI: 5.61–24.33. Complications associated with bleeding were more common in the second group of patients – 44 (18.6%) cases out of 237 operated patients,  $X^2 = 10.6$ ;  $p = 0.001$ ,  $X^2_{Yates} = 9.693$ ;  $p = 0.002$ ,  $RR = 2.453$ , 95% CI: 1.39–4.34. In the first group, there were only 14 (7.6%) cases of complications associated with bleeding out of 185 operated patients. Significant differences were also found in the frequency of re-sternotomies: in group 1 – 3 (1.6%) cases, in group 2 – 28 (11.8%)  $X^2 = 15.859$ ;  $p = 0$  ( $X^2_{Yates} = 14.397$ ,  $p = 0$ );  $p(F) = 0$ ;  $OR = 7.286$ , 95% CI: 2.25–23.59). Of 185 operations in group 1, only 3 cases of re-sternotomy were observed, which corresponds to 1.6% of all patients in group 1. Upon repeated inspection of the surgical wound, surgical sources of bleeding were identified in all 3 cases. Of the 237 operations in group 2, there were 28 cases of repeated revision of the

\* e-mail: eminarzaeva@mail.ru

коагулопатии. В 1 группе не было случаев рестернотомии, выполненных по причине гипокоагуляционного кровотечения. Выявлена статистически значимая связь между дооперационной анемией и рестернотомией ( $\chi^2$ ,  $p = 0,039$ ,  $OR = 2,03$ , 95% ДИ: 1-4).

Выводы:

- 1) интраоперационная гипофибриногенемия в 11 раз повышает риск рестернотомии ( $\chi^2 = 63,375$ ,  $p = 0$ ,  $df = 1$ ,  $OR = 11,686$ , 95% ДИ: 5,61-24,33);
- 2) дооперационная анемия в 2 раза повышает риск рестернотомии ( $p = 0,039$ ,  $OR = 2,03$ , 95% ДИ: 1-4);
- 3) при применении протокола профилактики кровотечений интраоперационная гипофибриногенемия встречается в 5 раз реже;
- 4) при применении протокола профилактики кровотечений осложнения, связанные с кровотечением, встречаются в 2,5 раза реже:  $\chi^2 = 10,6$ ;  $p = 0,001$  ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 9,693$ ;  $p = 0,002$ ,  $OR = 2,453$ , 95% ДИ: 1,39-4,34);
- 5) при применении протокола профилактики кровотечений риск рестернотомии снижается в 7 раз:  $\chi^2 = 15,859$ ;  $p = 0$  ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 14,397$ ,  $p = 0$ ;  $p(F) = 0$ ;  $OR = 7,286$ , 95% ДИ: 2,25-23,59).

**Ключевые слова:** кровотечение, рестернотомия, протокол профилактики кровотечений, пороки аортального клапана, аневризма аорты, аортальный стеноз.

## Введение

По данным базы STS существует две основные причины летальных исходов при оперативном лечении патологии аортального клапана (АК): кровотечение в интра- и/или послеоперационном периоде и инфаркт правого желудочка 2 типа. Так как пороки развития АК являются четвертой по распространенности сердечно-сосудистой проблемой в современном мире, а частота развития аортального стеноза увеличивается с возрастом, то проблема управления гемостазом в периоперационном периоде у этой категории больных является основой снижения летальности [1]. Растущая встречаемость аневризм грудной аорты и летальность при оперативном лечении также подтверждают актуальность управления гемостазом [2]. Кровотечение означает не только гемотрансфузии, но в основном это проблема развития неврологических, легочных и абдоминальных осложнений.

Гемодинамические особенности больных аортальным стенозом (АС) в периоперационном периоде приводят не только к развитию коагулопатии дилатации после искусственного кровообращения, но и приобретенному синдрому Виллебранда 2А типа. Фактор фон Виллебранда (ФВ) – мультимерный гликопротеин плазмы крови, который находится в эндотелиальных клетках, мегакариоцитах, тромбоцитах и соединительной ткани, главной функцией которого является активация тромбоцитов. При аортальном стенозе тяжелой степени уровень высокомолекулярных молекул (ВММ) ФВ может снижаться на 50% от нормального значения у >90% пациентов [3]. Степень снижения уровня ВММ ФВ обратно коррелирует со средним градиентом давления на аортальном клапане [4]. На фоне дефицита ВММ ФВ, который влияет на адгезию тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу при повреждении стенки сосуда, развивается приобретенный синдром фон Виллебранда 2А типа, клиническое проявление которого у пациентов с АС называется синдромом Хейда. Этот синдром характеризуется кровотечениями из ангиодисплазий желудочно-кишечного тракта.

surgical wound. Of the 28 resternotomies, only in 15 cases a surgical source of bleeding was identified, therefore, the remaining 13 cases of bleeding occurred due to coagulopathy. In group 1, there were no cases of resternotomy performed due to hypocoagulable bleeding. A statistically significant association was found between preoperative anemia and resternotomy ( $\chi^2$ ,  $p = 0,039$ ,  $RR = 2,03$ , 95% CI: 1-4).

Conclusions:

- 1) intraoperative hypofibrinogenemia increases the risk of resternotomy 11 times ( $\chi^2 = 63,375$ ,  $p = 0$ ,  $df = 1$ ,  $RR = 11,686$ , 95% CI: 5,61-24,33);
- 2) preoperative anemia doubles the risk of resternotomy ( $p = 0,039$ ,  $OR = 2,03$ , 95% CI: 1-4);
- 3) when using the bleeding prevention protocol, intraoperative hypofibrinogenemia occurs 5 times less often;
- 4) when using the bleeding prevention protocol, complications associated with bleeding are 2.5 times less common:  $\chi^2 = 10,6$ ;  $p = 0,001$ ,  $\chi^2_{\text{Yates}} = 9,693$ ;  $p = 0,002$ ,  $RR = 2,453$ , 95% CI: 1,39-4,34;
- 5) when using a bleeding prevention protocol, the risk of resternotomy is reduced by 7 times:  $\chi^2 = 15,859$ ;  $p = 0$  ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 14,397$ ,  $p = 0$ ;  $p(F) = 0$ ;  $RR = 7,286$ , 95% CI: 2,25-23,59).

**Keywords:** bleeding, resternotomy, bleeding prevention protocol, aortic valve defects, aortic aneurysm, aortic stenosis.

Приобретенный синдром Виллебранда приводит к тяжелым кровотечениям не только из-за снижения уровня ФВ в плазме крови, но также из-за сопутствующего снижения уровня FVIII [5].

При тяжелой форме АС повышенная склонность к кровотечениям возникает у 20% пациентов [6], при этом поражения, характерные для синдрома Хейда, у 3% [7]. Тяжесть кровотечений тождественна степени стеноза устья аорты.

У больных АС ввиду сниженного сердечного выброса компенсаторно повышается общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) для обеспечения адекватной перфузии органов, что приводит к нарушению микроциркуляции и снижению ОЦК [8]. В условиях сниженного ОЦК и высокого системного ОПСС диагностика анемии является сложной задачей. В условиях операционной при подключении АИК с объемом заполнения 1200 мл, уровень гемоглобина у больных АС с анемией может критически снижаться (около 50–60 г/л), что приводит к выраженной гемодилюционной коагулопатии после ИК, развитию системной гипоперфузии и дисфункции органов после операции.

По данным из различных источников около 10% всех кардиохирургических пациентов страдают от массивной кровопотери и до 5% всех пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию, нуждаются в экстренной рестернотомии с целью коррекции продолжающегося кровотечения и стабилизации гемостаза [9; 10].

По данным метаанализа, проведенного Biancarfi F. и соавт. (2018) в котором участвовало 51497 больных, повторная операция из-за кровотечения или гемотампонады сердца была отмечена в 2455 (4,6%) случаях, а летальность у больных, перенесших рестернотомию, составила 9,3%, в то время как у пациентов без повторной операции летальность составила 2,3% [11].

Индивидуальная вариабельность механизмов, лежащих в основе развития вторичной коагулопатии после ис-

кусственного кровообращения связана с высокими дозами гепарина, используемого для предотвращения внесосудистого свертывания крови, выраженной гемодилуцией из-за необходимости заполнения контура аппарата искусственного кровообращения, степенью контактной активации свертывающей системы, воздействием тканевого фактора и воздуха на кровь в операционной ране, а также запуском механизмов системного воспалительного ответа [12].

Применение технологии ИК с большой контактной инородной поверхностью и гипотермии при проведении кардиохирургических операций приводит к вторичной коагулопатии с нарушениями гемостаза по типу «фибринолиза и кровотечения». Синдром малого выброса после операции и вторичная коагулопатия могут приводить к жизнеугрожающим кровотечениям и повреждению органов на фоне системной гипоперфузии [13–15].

Несмотря на наличие теоретических концепций, таких как «бережное отношение к крови» у кардиохирургических пациентов, приверженность практикующих врачей этим рекомендациям низкая [14].

### Материалы исследования и общая характеристика больных

В первую группу вошли 185 кардиохирургических пациентов с патологией АК и корня аорты, перенесших оперативное вмешательство на АК, при лечении которых был применен протокол профилактики кровотечений. Вторую группу составили 237 кардиохирургических пациентов с патологией АК и корня аорты, перенесших оперативное вмешательство на АК, при лечении которых протокол профилактики кровотечений не применялся. Все пациенты были прооперированы в научно-исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в период с 2015 по 2023 гг.

Исследование проводилось ретроспективно. Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- выполненное открытое оперативное вмешательство по поводу гемодинамически значимого порока АК, корня или дуги аорты.

Критерии исключения:

- гемодинамически значимая (требующая коррекции) патология митрального, трикуспидального или пульмонального клапанов сердца;
- сопутствующая экстракардиальная патология с неблагоприятным прогнозом для жизни;
- отсутствие в истории болезни всех необходимых данных, необходимых для заполнения регистрационной формы исследования.

Общая характеристика групп пациентов представлена в таблице 1. Структура выполненных оперативных вмешательств в группах представлена в таблице 2.

### Тактика периоперационного ведения больных

В 1 группе больных тактика ведения осуществлялась согласно протоколу профилактики кровотечений, внедренному в 2019 г. в научно-исследовательском центре сердечно-сосудистой хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в отделении кардиохирургии, состоящему из трех этапов, включающих в себя ряд задач:

1. Преоперационный этап:

- оценка факторов риска кровотечения (срочная или экстренная операция, все операции, кроме коронарного шунтирования, порок АК, индекс массы тела менее 25 кг/м<sup>2</sup>, возраст пациента старше 75 лет, выраженная почечная/печеночная недостаточность, уровень фибриногена <2,2 г/л, количество тромбоцитов <100×10<sup>9</sup>/л, МНО>1,5 г/л, АЧТВ>35 с);

Табл. 1. Характеристика пациентов

	Группа 1 (по протоколу профилактики кровотечений), n = 185	Группа 2 (без протокола профилактики кровотечений) n = 237	Значение p
Женский пол, %	80 (43,2%)	109 (46%)	X <sup>2</sup> = 0,317; p = 0,573
Средний возраст, лет (SD)	62 (56-68)	64 (58-70)	U = 20095,5; p = 0,141
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,982 (26,212-31,571)	28,355 (25,640-30,442)	U = 19524,5; p = 0,054
Аортальный стеноз, %	154 (83,2%)	194 (81,9%)	X <sup>2</sup> = 0,138; p = 0,710
Дооперационная анемия, % (Hb <130 г/л)	74 (40%)	97 (40,9%)	X <sup>2</sup> = 0,037; p = 0,847
Сопутствующая ИБС, %	55 (29,7%)	68 (28,7%)	X <sup>2</sup> = 0,054; P = 0,816
ФВ ЛЖ, %	62 (60-64)	62 (59-64)	U = 21505; p = 0,736
КДО ЛЖ, мл	124 (93-157)	116 (90-141,5)	U = 19659,5; p = 0,069
Средний градиент на АК, мм рт. ст.	50 (32-64)	48 (30,27-60,45)	U = 20991; p = 0,454
Изолированный аортальный стеноз, %	21 (11,4%)	42 (17,7%)	X <sup>2</sup> = 3,32; P = 0,068
Изолированная аортальная недостаточность, %	31 (16,8%)	37 (15,6%)	X <sup>2</sup> = 0,101; p = 0,751
Сочетанные аортальный стеноз и аортальная недостаточность, %	133 (71,9%)	152 (64,1%)	X <sup>2</sup> = 2,851; p = 0,091
Аневризма аорты, %	60 (32,4%)	62 (26,2%)	X <sup>2</sup> = 1,989; p = 0,158
Критический АС, %	129 (69,7%)	158 (66,7%)	X <sup>2</sup> = 0,448; p = 0,503
Узкое фиброзное кольцо, %	18 (9,7%)	22 (9,3%)	X <sup>2</sup> = 0,024; p = 0,876

Табл. 2. Структура выполненных оперативных вмешательств в группах

Оперативное вмешательство	Группа 1 (по протоколу профилактики кровотечений), n = 185	Группа 2 (без протокола профилактики кровотечений) n = 237	Значение p
Одна операция, %	62 (33,5%)	98 (41,4 %)	$X^2 = 2,711$ ; $p = 0,1$ ;
Все операции ПАК, %	92 (49,7%)	139 (58,6%)	$X^2 = 3,337$ ; $p = 0,068$ ;
Операция изолированный ПАК, %	51 (27,6%)	85 (35,9 %)	$X^2 = 3,275$ ; $p = 0,07$ ;
ПАК с расширением корня аорты	17 (9,2%)	19 (8,0%)	$X^2 = 0,183$ ; $p = 0,669$ ;
Протезирование аортального клапана + резекция и экзопротезирование восходящей аорты	36 (19,5%)	40 (16,9%)	$X^2 = 0,469$ ; $p = 0,493$ ;
Протезирование аортального клапана с пластикой аортального кольца	3 (1,6%)	5 (2,1%)	$p (F) = 1$
Операция Бенталла де Боно	11 (5,9%)	15 (6,3%)	$X^2 = 0,026$ ; $p = 0,871$ ;
Протезирование аортального клапана + миектомия по Морроу	3 (1,6%)	0 (0%)	$p (F) = 0,083$
Миектомия по Морроу + пластика аортального клапана	6 (3,2%)	8 (3,4%)	$X^2 = 0,006$ ; $p = 0,940$ ; $(X^2_{ Yates} = 0$ ; $p = 1$ ) $p (F) = 1$
Протезирование аортального клапана с расширением корня аорты + миектомия по Морроу	2 (1,1%)	3 (1,3%)	$p (F) = 1$
Резекция и экзопротезирование корня и восходящей аорты	3 (1,6%)	1 (0,4%)	$p (F) = 0,324$
Протезирование восходящей аорты	5 (2,7%)	4 (1,7%)	$p (F) = 0,514$
Протезирование аортального клапана + протезирование восходящей аорты	6 (3,2%)	2 (0,8%)	$p (F) = 0,146$
Операция на аортальном клапане или аорте в сочетании с КШ, %	55 (29,7%)	67 (28,3 %)	$X^2 = 0,108$ ; $p = 0,743$

Табл. 3. Режим дозирования транексамовой кислоты

	Низкий риск	Высокий риск
Нагрузочная доза (мг/кг)	10	30–50
Поддерживающая доза (мг/кг)	5	10–15

- получение информации о применении антикоагулянтных и антиагрегантных препаратов;
- оптимизация уровня гемоглобина (уровень гемоглобина < 100 г/л – отмена операции, 100–130 г/л – лечение парентеральными препаратами железа, > 130 г/л – приемлемый уровень гемоглобина для плановой операции).

#### 2. Интраоперационный этап:

Анестезиологические меры профилактики кровотечения:

- создание базовых условий для функционирования ферментов свертывающей системы крови (нормотермия, норма рН, ионизированный кальций > 1,0 ммоль/л; поддержка перфузионного давления; обеспечение сердечного выброса в соответствии с метаболическими потребностями);
- подавление фибринолиза (транексамовая кислота, режим дозирования подбирается, исходя из наличия факторов риска (табл. 3)).

Хирургические меры профилактики кровотечения:

- тщательный хирургический гемостаз (проверка самых частых источников кровотечения: аутографт, грудина, ложе внутренней грудной артерии, сосудистые швы, анастомозы).

#### 3. Послеоперационный этап:

- определение кровотечения (потеря крови > 1,5 мл/кг/час в течение 6 часов (Colson PH));

- лечение кровотечения на основе протокола (приложение 1, 2);

- оптимизация уровня гемоглобина.

При операциях с ИК в первую очередь критического значения достигает фибриноген, который при кровотечении в кардиохирургии должен составлять 3,2 г/л. Своевременное применение пулированного криопреципитата позволяет корректировать развивающуюся коагулопатию. Показанием для заместительной терапии фибриногеном является снижение амплитуды тромба в FIBTEM менее 12 мм [8], [15].

Алгоритм периоперационного ведения больных во второй группе не соответствовал протоколу профилактики кровотечений.

#### Методы статистической обработки данных

Анализ данных проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 23. Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков производилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Вероятность ошибки 1-го рода принята за 0,05.

С целью определения достоверности межгрупповых различий применялись следующие критерии: в группах непрерывных данных – непараметрический критерий U-критерий Манна-Уитни, поскольку распределение отличалось от нормального, в группах номинальных данных – критерий хи-квадрат, если исходов более 5, и точный критерий Фишера для оценки значимости межгрупповых различий, если исходов менее 5. При использовании критерия хи-квадрат Пирсона была применена поправка Йетса на непрерывность в случаях, когда ожидаемые частоты были меньше 10.

Табл. 4. Гипофибриногенемия, ТЭГ, переливание гемоконпонентов в группах

	Группа 1 (по протоколу профилактики кровотечений), n = 185	Группа 2 (без протокола профилактики кровотечений) n = 237	Значение p
Интраоперационная гипофибриногенемия, % (<2 г/л)	11 (5,9%)	62 (26,2%)	$\chi^2 = 29,676; p = 0$ ( $\chi^2_{\text{ Yates}} = 28,280; p = 0$ )
ТЭГ, %	96 (51,9%)	77 (32,5%)	$\chi^2 = 16,170; p = 0$
Переливание криопреципитата	93 (50,3%)	56 (23,6%)	$\chi^2 = 32,285; p = 0$
Переливание криопреципитата по протоколу	185 (100%)	32 (13,5%)	$\chi^2 = 311,193; p = 0$
Эритроцитарная масса, мл	324 (0–620)	578 (330–912,5)	$U = 14557,5; p = 0$
СЗП, мл	530 (340–1145)	1008 (613,5–1729)	$U = 13701; p = 0$
Тромбоциты, %	25 (13,5%)	38 (16%)	$\chi^2 = 0,520; p = 0,471$

Табл. 5. Исходы оперативных вмешательств в группах

	Группа 1 (по протоколу профилактики кровотечений), n = 185	Группа 2 (без протокола профилактики кровотечений), n = 237	Значение p
Объем интраоперационной кровопотери, мл	500 (500–800)	500 (400–800)	$U = 20336; p = 0,192$
Отделяемое по дренажам в 1 сутки п/о, мл	300 (200–445)	300 (200–470)	$U = 21556; p = 0,774$
Общая кровопотеря в 1 сутки п/о, мл	900 (735–1175)	850 (700–1310)	$U = 21264; p = 0,596$
Осложнения, связанные с кровотечением, %	14 (7,6%)	44 (18,6%)	$\chi^2 = 10,6; p = 0,001$ ( $\chi^2_{\text{ Yates}} = 9,693; p = 0,002$ ) (ОР = 2,453, 95% ДИ: 1,39–4,34)
Рестернотомия, %	3 (1,6%)	28 (11,8%)	$\chi^2 = 15,859; p = 0$ ( $\chi^2_{\text{ Yates}} = 14,397; p = 0$ ) $p(F) = 0$ (ОР = 7,286, 95% ДИ: 2,25–23,59)

## Результаты исследования

Не было выявлено межгрупповых различий по признакам: женский пол, средний возраст, индекс массы тела, дооперационная анемия, сопутствующая ИБС, ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, средний градиент на аортальном клапане, изолированный аортальный стеноз, изолированная аортальная недостаточность, сочетанные АС и аортальная недостаточность, аневризма аорты, критический аортальный стеноз (табл. 1). Не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий в структуре выполненных оперативных вмешательств (табл. 2).

В 1 группе больных интраоперационная гипофибриногенемия (фибриноген <2 г/л) наблюдалась лишь в 11 случаях из 185 операций (5,9%) (табл. 4). В первой группе все случаи интраоперационной гипофибриногенемии корректировались переливанием криопреципитата с последующим контролем уровня фибриногена.

Гемодилузионная коагулопатия по фибриногену (интраоперационная гипофибриногенемия) была связана с рестернотомией:  $\chi^2 = 63,375, p = 0, df = 1, OR = 11,686, 95\% \text{ ДИ: } 5,61\text{--}24,33$ . Т. е. интраоперационная гипофибриногенемия в 11 раз повышает риск кровотечения, требующего повторной ревизии.

В 1 группе больных 96 больным был выполнен тест ROTEM (ТЭГ) (51,9%).

Во второй группе больных число случаев интраоперационной гипофибриногенемии почти в 5 раз больше, чем в 1 группе, из 237 больных у 62 (26,2%) был отмечен критически низкий уровень фибриногена. Тромбоэластометрия выполнена лишь у 77 больных (32,5%) из 237.

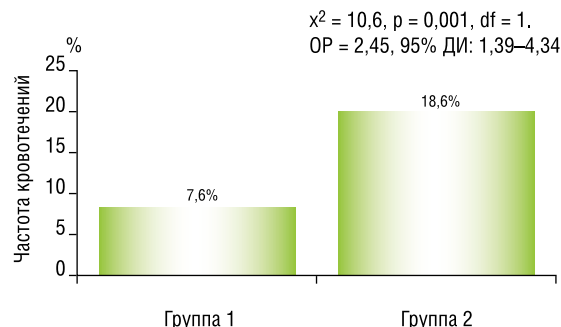


Рис. 1. Частота развития осложнений, связанных с кровотечением в группах больных.

Статистический анализ показал, что в группах есть значимые различия по частоте развития интраоперационной гипофибриногенемии, а также по частоте применения тестов ROTEM:  $\chi^2 = 29,676; p = 0$  ( $\chi^2_{\text{ Yates}} = 28,280; p = 0$ ).

В 1 группе 50,3% (93) больным был перелит криопреципитат. И все случаи переливания криопреципитата осуществлялись строго согласно протоколу профилактики кровотечений. Во второй группе больных криопреципитат переливался лишь в 23,6% случаев (56 больным), из них 13,2% (32 больным) переливание криопреципитата было выполнено согласно протоколу профилактики кровотечений.

По результатам анализа были получены статистически значимые различия в группах по числу перелитых гемоконпонентов: в 1 группе объемы перелитых эритроцитарной взвеси, свежесамороженной плазмы (СЗП) был значимо меньше, чем во второй. Разницы в перелитых дозировках тромбоцитов не выявлено.

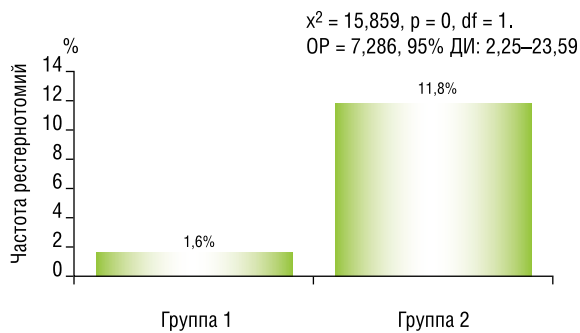


Рис. 2. Частота проведения рестернотомий в двух группах больных.

Осложнения, связанные с кровотечением – случаи с интраоперационной кровопотерей равной или более 1600 мл, количеством отделяемого по дренажам в послеоперационном периоде за 1 сутки равному или более 1400 мл, суммарной общей кровопотерей (интраоперационная кровопотеря + отделяемое по дренажам за 1 сутки послеоперационного периода) более 2000 мл, случаи повторной ревизии.

Объем интраоперационной кровопотери значимо не отличался у двух групп и составил около 500 мл. Не было выявлено различий и по количеству отделяемого по дренажам за первые сутки послеоперационного периода и общей кровопотери за первые сутки. Однако осложнения, связанные с кровотечением, чаще встречались во второй группе больных – 44 (18,6%) случаев из 237 прооперированных больных:  $X^2 = 10,6$ ;  $p = 0,001$  ( $X^2_{\text{ Yates}} = 9,693$ ;  $p = 0,002$ ), (OR = 2,453, 95% ДИ: 1,39–4,34). В первой группе лишь 15 (8,2%) случаев осложнений, связанных с кровотечением, из 185 прооперированных больных. Также были выявлены значимые различия в частоте рестернотомий: в 1 группе – 3 (1,6%) случая, во второй – 28 (11,8%),  $X^2 = 15,859$ ;  $p = 0$  ( $X^2_{\text{ Yates}} = 14,397$ ;  $p = 0$ ,  $F = 0$ , OR = 7,286, 95% ДИ: 2,25–23,59).

Из 185 операций в 1 группе наблюдалось лишь 3 случая рестернотомии, что соответствует 1,6% от всех больных в 1 группе. При повторной ревизии операционной раны во всех 3 случаях были выявлены хирургические источники кровотечения, следовательно, первичной причиной кровотечения не была коагулопатия.

Из 237 операций во 2 группе случаев повторной ревизии операционной раны – 28. Из 28 рестернотомий лишь в 15 случаях был выявлен хирургический источник кровотечения, следовательно, остальные 13 случаев кровотечений возникли по причине коагулопатии. В 1 группе не было случаев рестернотомии, выполненных по причине гипокоагуляционного кровотечения.

Из 185 больных из 1 группы у 2 (1,1%) – летальный исход. Во второй группе (237 больных) – 5 (2,1%) летальных исходов. Точный критерий Фишера не выявил значимых различий в группах по летальности:  $p = 0,474$ .

В ходе проведенного анализа была выявлена статистически значимая связь между дооперационной анемией и рестернотомией ( $x^2, p = 0,039$ , OR = 2,03, 95% ДИ: 1–4).

Табл. 6. Хирургические источники рестернотомий (всего 31 случай рестернотомии)

	Группа 1 (3 случая рестернотомии)	Группа 2 (28 случаев рестернотомии)	Значение p
Хирургический источник кровотечения, %	3 (100%)	15 (53,6%)	0,351

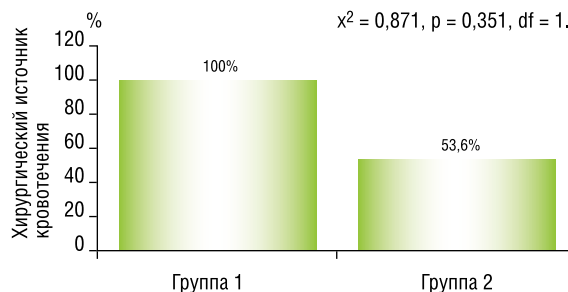


Рис. 3. Причины рестернотомии в двух группах.

Табл. 7. Снижение гемоглобина у больных с АС

	Больные с АС N = 348 больных	Больные без АС N = 74 больных	Значение p
Дооперационный гемоглобин	133 (123–143)	133 (124–143)	0,807
Уровень гемоглобина на момент начала ИК	88 (74–100)	98 (88–110)	U = 8432,5; p = 0
Снижение уровня гемоглобина на момент подключения аппарата ИК	34,45% (23,3–43,64%)	26,16% (13,17%–34,4%)	U = 8302; p = 0

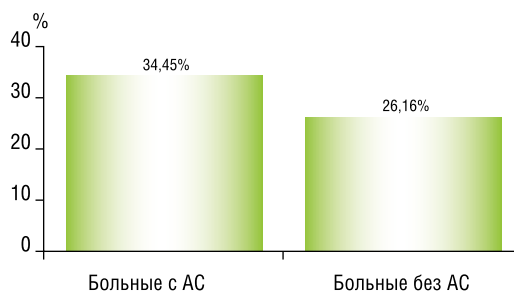


Рис. 4. Снижение гемоглобина у больных на момент подключения ИК.

Также выявлена связь между гемодилюционной коагулопатией и рестернотомией ( $x^2 = 63,375$ ,  $p = 0$ , OR = 11,69, 95% ДИ: 5,6–24,3).

У больных с АС было зарегистрировано более резкое снижение уровня гемоглобина в момент подключения АИК, что говорит о скрытой анемии у больных с АС. Статистический анализ показал связь наличия АС с более высоким процентом снижения уровня гемоглобина в начале ИК ( $p = 0$ ). Среднее значение снижения уровня гемоглобина у больных АС – на 34% меньше от дооперационного значения уровня гемоглобина, у больных без АС – 26% (табл. 7, Рис. 4).

## Обсуждение

Коагулопатическое кровотечение является частым и потенциально тяжелым осложнением кардиохирургических операций. Важно своевременно диагностировать причину коагулопатии для выполнения целенаправленного лечения кровотечения препаратами крови, гемостатическими препаратами, своевременным выполнением хирургической ревизии. Однако коагулопатия после кардиохирургических операций обычно является многофакторной, и первичную причину кровотечения определить сложно.

Важную роль в развитии коагулопатии после ИК играет гипофибриногенемия, фибриноген как предшественник фибрина необходим для образования тромба. Существует три основных механизма, объясняющих снижение концентрации фибриногена во время кардиохирургических операций: гемодилюция, потребление и деградация. По данным исследований, гемодилюция является основной причиной снижения концентрации фибриногена в плазме на 30% у кардиохирургических больных. Нормализация коагуляционного профиля после добавления очищенного фибриногена *ex vivo* подтвердила, что фибриноген является первым фактором свертывания крови, упавшим ниже критического уровня, и основным фактором, способствующим возникновению дилуционной коагулопатии [16].

В нашем исследовании было выявлено, что неприменение в структуре протокола профилактики кровотечений криопреципитата в 5 раз увеличивает частоту интраоперационной гипофибриногенемии. Это также было связано с тем, что чаще применялась стандартная коагулограмма, а не тромбоэластометрия, что замедлило диагностику и лечение гипофибриногенемии. Приверженность заместительной терапии свежесамороженной плазмой крови также могли усугубить гипофибриногенемиию.

В ходе статистического анализа было выявлено, что у группы, не следовавшей протоколу профилактики кровотечений, частота применения препаратов крови (эритроцитарная масса, СЗП) и их объемы значимо больше, чем у 1 группы. Помимо больших объемов гемокомпонентов во второй группе лечение препаратами крови проводилось позднее, чем у первой группы, т. к. диагностика системы гемостаза проводилась на основе стандартной коагулограммы. При ранней диагностике хирургическое кровотечение является устранимой причиной послеоперационного кровотечения. В противном случае хирургическое кровотечение может осложниться коагулопатией, что усугубит негативное воздействие ИК на систему свертывания крови [17]. Таким образом можно объяснить механизм повреждения органов, развития осложнений при одинаковом объеме кровопотери. При своевременной коррекции коагулопатии (уровня гемоглобина, амплитуды тромба) гемодинамика и микроциркуляция быстро нормализуются, что значительно снижает вероятность развития жизнеугрожающего

кровотечения при применении протокола профилактики кровотечений.

Если же не корректировать коагулопатию своевременно, как правило, уже в операционной по результатам тромбоэластометрии и проводить лечение кровотечения не на основании показателей системы свертывания крови, а уже в отделении реанимации, на основании факта кровотечения – поступления геморрагического отделяемого по дренажам, то это может привести к большему числу гемотрансфузий, ведущих к большему числу осложнений. К тому же, экономически более выгодно применение тромбоэластометрии для каждого кардиохирургического больного, поскольку осложнения в виде необходимости переливания большого числа гемокомпонентов, а в некоторых случаях проведение повторной ревизии операционной раны требуют больших затрат.

Последние исследования подтверждают, что перво-степенной целью протокола профилактики кровотечений в кардиохирургии является увеличение A5FIB  $\geq 12$  мм (концентрация фибриногена плазмы  $\geq 2,5$  г/л), а вторая цель (если кровотечение продолжается при сложной сердечно-сосудистой операции) – A5FIB  $\geq 15$  мм (концентрация фибриногена плазмы  $\geq 3$  г/л). A5FIB  $\geq 12$  мм (концентрация фибриногена плазмы  $\geq 2,5$  г/л) может компенсировать тромбоцитопению ( $< 100 \times 10^9$  /л) или дисфункцию тромбоцитов после искусственного кровообращения [15; 18].

В крупном многоцентровом когортном исследовании было также определено, что периоперационное переливание криопреципитата было связано со снижением операционной и отдаленной смертности [19]. Таким образом, можно заключить, что переливание криопреципитата в кардиохирургии может способствовать эффективному лечению дилуционной коагулопатии [20].

Также в исследовании было выявлено, что интраоперационная гипофибриногенемия связана с риском кровотечения, требующего рестернотомии, повышая в 11 раз вероятность его возникновения ( $\chi^2 = 63,375$ ,  $p = 0$ ,  $df = 1$ ,  $OR = 11,686$ , 95% ДИ: 5,61-24,33). Это подтверждает важную роль фибриногена в гемостазе. В отличие от большинства других факторов свертывания крови, обладающих ферментативной активностью и способных активировать несколько последующих молекул-мишеней, фибриноген представляет собой структурный белок, который на заключительной стадии каскада свертывания играет двойную роль, поскольку усиливает агрегацию тромбоцитов и превращается в нерастворимый сгусток фибрина. Недавние исследования показали, что снижение концентрации фибриногена в плазме на 25–50%, т.е. снижение его концентрации на 1–2 г/л, влияет на образование тромбов [20; 21]. Разведение других компонентов крови, таких как тромбоциты и другие факторы свертывания крови, оказывает меньшее влияние на плотность сгустка [16].

В ходе статистического анализа рестернотомия в 7 раз чаще зафиксирована у больных, не следовавших

протоколу профилактики кровотечений:  $X^2 = 15,859$ ;  $p = 0$  ( $X^2_{ Yates} = 14,397$ ,  $p = 0$ ;  $p(F) = 0$ ;  $OR = 7,286$ , 95% ДИ: 2,25-23,59). Осложнения, связанные с кровотечением, в 2,5 раза чаще встречались во второй группе больных:  $X^2 = 10,6$ ;  $p = 0,001$ ; ( $X^2_{ Yates} = 9,693$ ;  $p = 0,002$ ,  $OR = 2,453$ , 95% ДИ: 1,39-4,34). Причем при повторной ревизии операционной раны у больных, следовавших протоколу профилактики кровотечений, во всех 3 случаях были выявлены хирургические источники кровотечения, следовательно, первичной причиной кровотечения не была коагулопатия, в отличие от второй группы больных, где из 28 случаев повторной ревизии лишь в 15 случаях был выявлен хирургический источник кровотечения, следовательно, остальные 13 случаев кровотечений возникли по причине коагулопатии. Т.е. случаев коагулопатических кровотечений значительно больше в группе больных, при лечении которых не применялся протокол профилактики кровотечений.

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод о том, что применение протокола профилактики кровотечения позволяет своевременно диагностировать и эффективно лечить вторичную коагулопатию после искусственного кровообращения, таким образом, снижая риск развития жизнеугрожающего кровотечения.

Такие результаты, вероятно, связаны с проведением своевременной гемостатической терапии при применении протокола профилактики кровотечений, что является его основной целью. Согласно протоколу профилактики кровотечений прежде всего необходимо установить наличие или отсутствие клинически значимого кровотечения и необходимость в переливании крови. Следующий этап – управление фибринолизом и реверсия антикоагулянтной терапии. Далее два этапа направлены на укрепление прочности сгустка – переливание концентрата фибриногена или криопреципитата и трансфузия концентрата тромбоцитов. Результаты тромбозластометрии важно интерпретировать в определенной последовательности (сначала A5FIB, затем CTEH), заданной алгоритмом, а не в соответствии с их доступностью (сначала CTEH, затем A5FIB). В противном случае возможна неправильная интерпретация результатов теста EХТЕМ. В кардиохирургии важно предварительно выявить остаточный эффект гепарина, а также передозировку протамина перед рассмотрением других гемостатических вмешательств. Также нужно помнить, что удлинение активированного времени свертывания крови не является специфическим для оценки эффекта остаточного действия гепарина. Соотношение 1:1 между общей начальной дозой гепарина и дозой протамина, вводимого для реверсии действия гепарина, может приводить к передозировке протамина, что часто приводит к незначительному удлинению активированного времени свертывания.

Корректная оценка свертывающей системы крови позволит предотвратить повреждение эндотелия легочных и системных капилляров с последующей активацией свертывающей системы и повысит безопасность

проведения кардиохирургических операций в условиях ИК [12].

В нашем исследовании также было выявлено, что у больных с АС было зарегистрировано более резкое снижение уровня гемоглобина в момент подключения АИК. Статистический анализ показал связь наличия АС с более высоким процентом снижения уровня гемоглобина на момент подключения АИК ( $p = 0$ ). Среднее значение снижения уровня гемоглобина на момент подключения к ИК у больных АС – на 34% меньше от дооперационного значения уровня гемоглобина, у больных без АС – 26% (табл. 7, Рис. 4). Вероятно, значение предоперационного уровня гемоглобина у больных с АС было недостоверным, завышенным, вероятно, по причине гиповолемии, низкого ОЦК и компенсаторно повышенного ОПСС у больных с АС. Это может говорить о наличии скрытой анемии у больных с АС.

В ходе статистического анализа было определено, что дооперационная анемия в 2 раза повышает риск развития кровотечения, требующего рестернотомии ( $\chi^2$ ,  $p = 0,039$ ,  $OR = 2,03$ , 95% ДИ: 1-4).

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что предоперационная подготовка больных должна включать тщательную диагностику и лечение анемии, в особенности больных с АС. Зачастую в кардиохирургических отделениях при предоперационной подготовке принято уделять большое внимание коррекции сердечной недостаточности, включающей в себя терапию диуретиками. Диуретическая терапия неизбежно приводит к еще большей гиповолемии у больных с АС и «сгущению» крови пациента. В итоге мы получаем завышенные показатели гемоглобина в предоперационном периоде у больных с АС, тем самым недооценивая тяжесть дооперационного статуса больного. Поэтому важной составляющей предоперационной подготовки является нормоволемическое состояние больных, которое можно оценить с помощью ЭхоКГ. И уже в нормоволемическом состоянии можно адекватно проводить диагностику анемии, исключать наличие железодефицита.

Анемия у больных АС оказывает влияние и на послеоперационный период. После имплантации аортального протеза в узкое стенозированное отверстие АК больные сталкиваются с первым гемодинамическим изменением после операции – увеличением системного потока крови. Больные с АС и анемией длительное время существовали на низком объеме циркулирующей крови ввиду сниженного сердечного выброса и повышенного ОПСС. Увеличение системного потока крови (увеличение объема циркулирующей крови) в послеоперационном периоде приводит к гемодилуции, что приводит к усугублению анемии, являющейся причиной развития дисфункции органов на фоне снижения доставки кислорода.

Еще одним следствием увеличения системного потока крови является артериальная гипертензия у больных с АС, проявляющаяся уже в первые часы послеоперационного периода, что может неблагоприятно воздействовать



на сосудистый шов, спровоцировав массивное кровотечение. Больные с патологией аортального клапана и корня аорты являются потенциально сложными больными, требующими соответствующего подхода.

Практический подход к оценке гемостаза позволит заранее распознавать признаки развития неуправляемой ситуации при возникновении кровотечения. Ранняя целевая гемостатическая терапия может предотвратить развитие сложных коагулопатий и развитие жизнеугрожающих кровотечений. Своевременная диагностика кровотечений основывается на клинических, гемодинамических и эхокардиографических данных, стандартной коагулограмме, тромбоэластометрии. Своевременное выявление комплекса гемодинамических, эхокардиографических и лабораторных признаков нарушения системной перфузии необходимо в повседневной практике для оптимизации лечебной тактики у кардиохирургических пациентов.

### Ограничения исследования

Работ, посвященных изучению факторов риска кровотечений у кардиохирургических больных с патологией АК и корня аорты, найдено не было. Как и не нашлось исследований, посвященных методикам периоперационного ведения больных с пороками аортального клапана, в особенности с АС. Это затруднило обзор литературы по данному вопросу.

Данное одноцентровое когортное исследование является ретроспективным, что затруднило отслеживание точных временных промежутков между значением лабораторного показателя и, например, точного времени перелитой дозы препарата крови. Или, например, объем интраоперационной кровопотери был выставлен в базу данных из протокола анестезиолога, как известно, не

всегда ввиду загруженности врача можно точно отследить это значение.

В ходе формирования базы данных пришлось исключить больных патологией АК и корня аорты с сочетанными поражениями других клапанов, хотя часто именно в таких случаях осложнений, связанных с кровотечением значительно больше, и, как следствие, летальных исходов, которых, в основном, составляли именно больные сочетанными пороками.

Не было возможности оценить дефицит фактора фон Виллебранда, даже при наличии симптомов синдрома Хейде, ввиду отсутствия соответствующих лабораторных тестов в клинике.

### Выводы

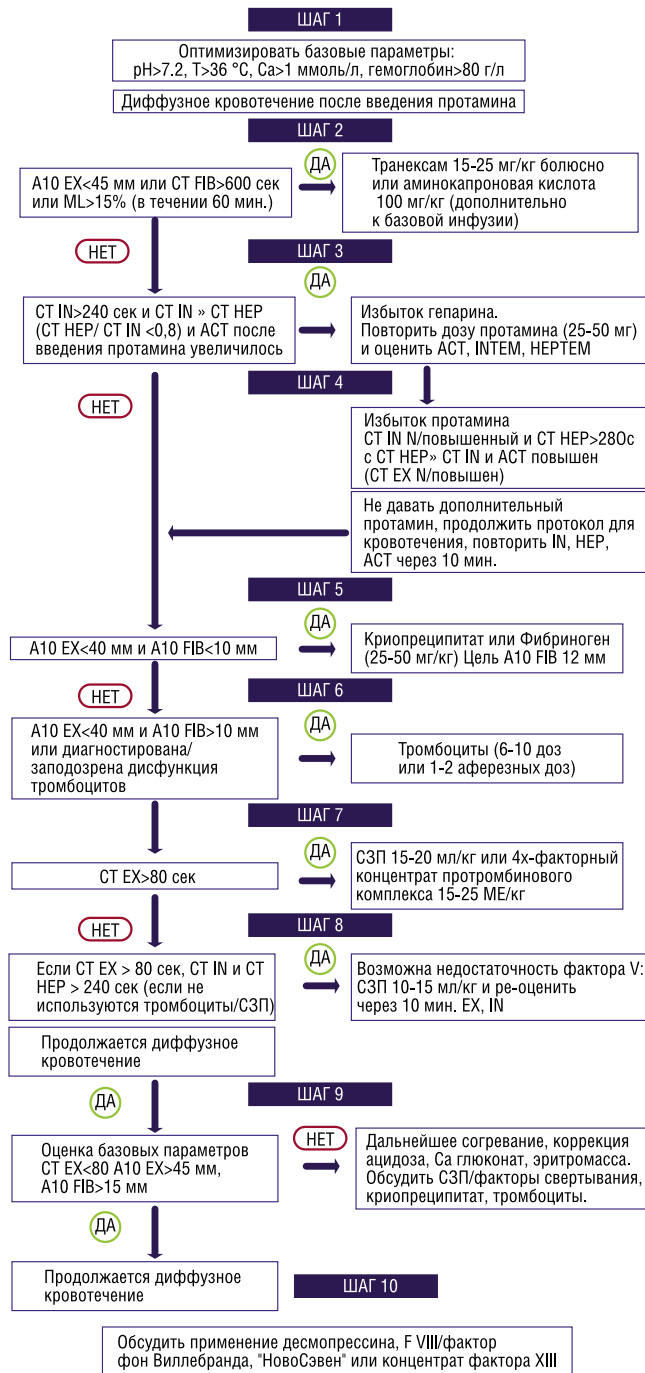
- 1) интраоперационная гипофибриногемия в 11 раз повышает риск рестернотомии ( $\chi^2 = 63,375$ ,  $p = 0$ ,  $df = 1$ ,  $OR = 11,686$ , 95% ДИ: 5,61-24,33);
- 2) дооперационная анемия в 2 раза повышает риск рестернотомии ( $p = 0,039$ ,  $OR = 2,03$ , 95% ДИ: 1-4);
- 3) при применении протокола профилактики кровотечений интраоперационная гипофибриногемия встречается в 5 раз реже;
- 4) при применении протокола профилактики кровотечений осложнения, связанные с кровотечением, встречаются в 2,5 раза реже:  $\chi^2 = 10,6$ ;  $p = 0,001$  ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 9,693$ ;  $p = 0,002$ ,  $OR = 2,453$ , 95% ДИ: 1,39-4,34);
- 5) при применении протокола профилактики кровотечений риск рестернотомии снижается в 7 раз:  $\chi^2 = 15,859$ ;  $p = 0$  ( $\chi^2_{\text{Yates}} = 14,397$ ,  $p = 0$ ;  $p(F) = 0$ ;  $OR = 7,286$ , 95% ДИ: 2,25-23,59).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

### Приложение 1.



## Приложение 2.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Лукин О.П., Ануфриева С.С. Синдром Хейда, как редкая причина желудочно-кишечных кровотечений у больных с аортальным стенозом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – №20(1). – С. 59-64. [Belov DV, Garbuzenko DV, Lukin OP, Anufrieva S.S. Heyde's syndrome as a rare cause of gastrointestinal bleeding in aortic stenosis patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 20(1): 59-64. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2021-2503.
- Gouveia e Melo R, Gonçalo SD, Lopes A, et al. Incidence and Prevalence of Thoracic Aortic Aneurysms: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies // Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2022; 1(34). doi: 10.1053/j.semtcvs.2021.02.029.

- Frank RD, Lanzmich R, Budde U, et al. Severe Aortic Valve Stenosis: Sustained Cure of Acquired von Willebrand Syndrome after Surgical Valve Replacement. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2017; 3(23): 229-234. doi: 10.1177/1076029616660.
- Garcia LR, Garzesi AM, Tripoli G, et al. Heyde syndrome treated by conventional aortic valve replacement. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. 2019; 5(34): 630-632. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0004.
- Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Васильев С.А., Габбасов З.А. Роль фактора фон Виллебранда в патологии гемостаза // Атеротромбоз. – 2022. – №2(-12). – С.79-102. [Avtaeva YN, Melnikov IS, Vasiliev SA, Gabbasov ZA. The role of von Willebrand factor in hemostasis pathology. Atherothrombosis. 2023; 2(12): 79-102. (In Russ.)] doi: 10.21518/2307-1109-2022-12-2-79-102.
- Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. N Engl J Med. 2003; 349(4): 343-9. doi: 10.1056/NEJMoa022831.
- Natorska J, Mazur P, Undas A. Increased bleeding risk in patients with aortic valvular stenosis: From new mechanisms to new therapies. Thromb Res. 2016; 139: 85-9. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.016.
- Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Наумов А.Б., Скарлатеску Е. и др. Клинико-гемодинамические особенности дооперационного обследования больных с аортальным стенозом. – М.: НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, 2022. – 35 с. [Khbulava GG, Marchenko SP, Naumov AB, Scarlatescu E, et al. Clinical and hemodynamic features of preoperative examination of patients with aortic stenosis. M.: A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, 2022. 35 p. (In Russ.)]
- Ranucci M, Baryshnikova E, Pistuddi V, et al. The effectiveness of 10 years of interventions to control postoperative bleeding in adult cardiac surgery. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2017; 2(24): 196-202. doi: 10.1093/icvts/ivw339.
- Dyke C, Aronson S, Dietrich W, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2014; 147(5). doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.070.
- Biancari F, Kinnunen E-M, Kiviniemi T, et al. Meta-analysis of the Sources of Bleeding after Adult Cardiac Surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2018; 4(32): 1618-1624. doi: 10.1053/j.jvca.20-17.12.024.
- Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Скарлатеску Е., Наумов А.Б. и др. Кровотечение в кардиохирургии: диагностика и лечение коагулопатии после искусственного кровообращения. Учебно-методическое пособие. – СПб., 2020. – 34 с. [Khbulava GG, Marchenko SP, Scarlatescu E, Naumov AB, et al. Bleeding in cardiac surgery: diagnosis and treatment of coagulopathy after artificial circulation. Tutorial. SPb., 2020. 34 p. (In Russ.)] doi: 10.13140/RG.2.2.36656.58881.
- Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. Anesthesiology. 2012; 117(3): 531-47. doi: 10.1097/ALN.0b013e318264c644.
- Raphael J, Mazer CD, Subramani S, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients. Anesthesia and Analgesia. 2019; 5(129): 1209-1221. doi: 10.1213/ANE.0000000000004562.
- Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean Journal of Anesthesiology. 2019; 72(4): 297-322. doi: 10.4097/kja.19169.
- Gielen CL, Grimbergen J, Klautz RJ, et al. Fibrinogen reduction and coagulation in cardiac surgery: An investigational study. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2015; 6(26): 613-620. doi: 10.1097/MBC.0000000000000307.
- Bolliger D, Tanaka KA. Which Came First, the Chicken or the Egg? Clinical Dilemmas in Managing Postoperative Bleeding and Decision-making for Re-exploration After Cardiac Surgery. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2018; 32(4): 1625-1626. doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.010.
- Patel PA, Henderson J, Bolliger D, et al. The Year in Coagulation: Selected Highlights from 2020. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2021; 8(35): 2260-2272. doi: 10.1053/j.jvca.2021.02.057.
- Hinton JV, Xing Z, Fletcher C, et al. Association of Perioperative Cryoprecipitate Transfusion and Mortality After Cardiac Surgery. Annals of Thoracic Surgery. 2023; 2(116). doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.02.054.
- Levy JH, Szlam F, Tanaka K, et al. Fibrinogen and hemostasis: A primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. Anesthesia and Analgesia. 2012; 114(2): 261-274. doi: 10.1213/ANE.0b013e31822e1853.
- Sørensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. British Journal of Haematology. 2010; 149(6): 834-843. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08208.x.