

# Impactul prognostic al tulburărilor echilibrului fluido-coagulant la „marii arși“

## *The coagulation disorders impact on “major burns” outcome*

Ioana Cristina Grințescu<sup>1,4</sup>, Liliana Mirea<sup>1,4</sup>, Tiberiu Paul Neagu<sup>2,4</sup>, Prof. dr. Mircea Beuran<sup>3,4</sup>, Prof. Dr. Ioana Marina Grințescu<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Anestezie Terapie Intensivă, Spitalul Clinic de Urgență București

<sup>2</sup>Clinica de Chirurgie Plastică și Reparatrice, Spitalul Clinic de Urgență București

<sup>3</sup>Clinica de Chirurgie Generală, Spitalul Clinic de Urgență București

<sup>4</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București

### REZUMAT

**Introducere.** „Marii arși” sunt pacienți critici cu arsuri întinse, de peste 20% din suprafața corporală, de gradul 2 sau 3, arsuri cu localizări la nivelul feței, gâtului, căilor aeriene superioare, arsuri asociate cu trauma (1). Una dintre modificările sistemice care apar precoce post-arsură și influențează prognosticul este cea a echilibrului fluido-coagulant. Coagulopatia posttraumatică este influențată în primul rând de suprafața și gradul arsurii (2), dar există și o serie de factori sistemici, activați de traumă, care vor amplifica evoluția coagulopatiei: răspunsul inflamator sistemic, hipoperfuzia tisulară, acidoza (4). Se adaugă și factorii exogeni, care pot modifica evoluția marelui ars: resuscitarea volemică inițială excesivă, vârsta, genul, comorbiditățile pacientului (5).

**Material și metodă.** Autorii au realizat o analiză a tulburărilor de coagulare la o serie de cazuri de mari arși, internați în anul 2015 în Clinica de Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență București. Studiul prospectiv observațional a inclus 11 pacienți, internați simultan. Studiul a fost aprobat de comisia de etică internă și s-a obținut consimțământul pentru prelucrarea anonimă a datelor clinice și paraclinice. S-au analizat datele demografice ale pacienților, severitatea arsurii, scorul Injury Severity Score (ISS), evoluția tabloului hemostatic, prin analiza completă a hemoleucogramei, a parametrilor clasici de coagulare, a testelor trombelastometriei rotaționale (ROTEM).

**Rezultate.** Mediana vârstelor pacienților a fost de  $36,00 \pm 7,89$  ani, cu vârste cuprinse între 21-45 ani. Raportul bărbați: femei a fost de 7:4. Suprafața corporală arsă estimată a variat între 20 și 70%, cu o valoare mediană de  $42,5\% \pm 12,03\%$  (au fost cuantificate numai arsurile de gradul 2 și 3). Scorul ISS calculat la internare a fost cuprins între 17 și 61 de puncte (din maxim 75 puncte; pentru calculul scorului ISS vezi (10)), cu o valoare mediană de 45 puncte  $\pm 15,18$  puncte. Lotul a fost împărțit în două grupuri, în funcție de prezența sau nu a criteriilor de coagulopatie posttraumatică, respectiv modificarea persistentă a parametrilor coagulării, fie clasici, fie trombelastometrici, în ciuda terapiei de substituție sanguină. S-au analizat principalii parametrii care definesc coagulopatia posttraumatică și impactul acestora asupra terapiei de substituție sanguină, precum și asupra mortalității.

**Concluzii.** Apariția tulburărilor de coagulare la „marii arși” este multifactorială, însă indiferent de cauza predominantă, agravează prognosticul acestora, crește necesarul de transfuzie cu sânge și produși de substituție sanguină și mai ales crește riscul de deces. Optimizarea metodelor de diagnostic ale coagulopatiei posttraumatice poate oferi date importante în ceea ce privește incidența și severitatea acesteia, cu posibilitatea de a interveni terapeutic cât mai repede și mai ținut pe nevoile pacientului.

**Cuvinte cheie:** mare ars, coagulopatie, prognostic

Adresă de corespondență:

Ioana Cristina Grințescu, Spitalul Clinic de Urgență București, Calea Floreasca nr. 4, sector 1, București.  
E-mail: ioana\_grintescu@yahoo.com

**ABSTRACT**

**Introduction.** The „major burns“ are critically ill patients with extended burn injuries, over 20% of the total body surface, II<sup>nd</sup> or III<sup>rd</sup> degree or with special location as face, neck, upper respiratory airways, or lesions that are associated with other traumatic injuries (1). One of the early systemic changes after the burn injury is the coagulation disorder, which influences the outcome. The posttraumatic coagulopathy is influenced primarily by the surface extension and degree of the burn lesion (2), but there are also systemic factors that are induced by the traumatic lesions and amplify the coagulopathy: the systemic inflammatory response, the tissue hypoperfusion, the acidosis (4). Other important factors, which may change the evolution of the major burnt, are: the initial excessive fluid resuscitation, the age, the gender, the comorbidities of the patient (5).

**Materials and methods.** The authors conducted an analysis of the coagulation disorders in a case series of burned patients hospitalized in 2015, in the Intensive Care Unit of the Clinical Emergency Hospital of Bucharest. The prospective observational study included 11 patients hospitalized simultaneously. The study was approved by the internal ethical committee and the consent was obtained for the processing of clinical and laboratory anonymous data. It were analysed the demographic data, the severity of the burn lesions, injury severity score (ISS), the haemostatic pattern through the assessment of the complete blood count, classical coagulation tests, rotational thromelastometry (ROTEM).

**Results.** Patients' median age was of  $36.00 \pm 7.89$  years, with variation between 21-45 years old. Men to women ratio was of 7:4. The estimated body surface was between 20-70%, with a mean value of  $42.5\% \pm 12.03\%$  (it was counted only the burns with degree 2 and 3). At the admission, the ISS score was varied between 17-61 points (of 75 points maximum (10)), with a mean value of  $45 \pm 15.18$  points. The lot was divided into two groups, with or without the presence of the posttraumatic coagulopathy criteria, on lab tests or ROTEM, despite blood replacement therapy. There were analysed the parameters which define the posttraumatic coagulopathy and their impact on the blood replacement therapy and mortality.

**Conclusions.** The etiology of the coagulation disorder at the „major bunt“ is multifactorial, but regardless of the predominant cause, it worsens the patients' outcome, increases the need for transfusions and mortality. The optimization of the diagnostic methods for the coagulopathy can offer important data regarding the incidence and the severity, with the possibility for faster and targeted therapeutic intervention to the patient's need.

**Keywords:** major burn, coagulopathy, outcome

Toți autorii au avut contribuție egală la realizarea acestui studiu

**INTRODUCERE**

„Marii arși“ sunt pacienți critici cu arsuri întinse, de peste 20% din suprafața corporală, de gradul 2 sau 3, arsuri cu localizări la nivelul feței, gâtului, căilor aeriene superioare, pacienții cu vârste extreme, cu patologie de fond severă, tip diabet, imunosupresie, patologie cardiacă etc. sau arsuri asociate cu trauma (1). Arsurile severe au o evoluție lentă, grevată de numeroase complicații, atât locale cât și sistemice, și au un impact independent asupra mortalității. Leziunea prin arsură reprezintă o traumă tegumentară, care poate fi o leziune unică sau parte a unui bilanț lezional complex în trauma multiplă.

Una dintre modificările sistemice care apar precoce post-arsură și influențează prognosticul este cea a echilibrului fluido-coagulant. Coagulopatia posttraumatică este influențată în primul rând de suprafața și gradul arsurii (2). Distrucția tegumentelor secundară arsurii și implicit a endoteliului vascular în zona arsă este urmată de eliberarea factorului tisular, care va amorsa

calea extrinsecă a coagulării (3). Există o serie de factori sistemici, activați de traumă, care vor amplifica evoluția coagulopatiei: răspunsul inflamator sistemic, modificările hemodinamice cu hipoperfuzie tisulară primară sau secundară leziunilor prin arsură, care influențează nivelul de lactat din primele ore, acidoza consecutivă (4). Se adaugă factorii exogeni, care pot modifica evoluția marelui ars: resuscitarea volemică inițială excesivă, vârsta, genul, comorbiditățile pacientului (5).

Diagnosticul precoce și rapid al tulburărilor de coagulare este absolut obligatoriu la pacientul „mare ars“. Modificările coagulării sunt extrem de rapide, statusul coagulant se schimbă radical – de la hipercoagulabilitate la hipocoagulabilitate, dar uneori și hiperfibrinoliză (6). Se impune astfel utilizarea unor metode rapide de diagnostic, tip point-of-care, care se efectuează la patul pacientului- tip trombelastometria rotațională (ROTEM) (7). Prin ROTEM putem avea în timp real un tablou complet al modificărilor „coagulării și fibrinolizei“.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat analiza tulburărilor de coagulare la o serie de cazuri de mari arși, internați în anul 2015 în Clinica de Terapie Intensivă a Spitalului Clinic de Urgență București. Studiul a fost aprobat de comisia de etică internă și s-a obținut consimțământul pentru prelucrarea anonimă a datelor clinice și paraclinice. Am analizat datele demografice ale pacienților, severitatea arsurii, prin estimarea suprafeței arse, respectiv a gradului de arsură, scorul Injury Severity Score (ISS) la internare, evoluția tabloului hemostatic din momentul internării și pe parcursul ei, prin analiza completă a tabloului sanguin (hemoglobină, hematocrit, numărul de trombocite), a parametrilor clasici de coagulare (PT, aPTT, INR, fibrinogen, D-dimerii). Concomitent am analizat echilibrul fluido-coagulant prin ROTEM. Prin aceasta metodă sunt măsurate și reprezentate grafic: timpul până la formarea inițială a fibrinei, cinetica formării fibrinei și dezvoltării cheagului, fermitatea și stabilitatea cheagului, procesul de fibrinoliză. Există mai multe teste care se fac cu ajutorul ROTEM: EXTEM, FIBTEM, APTEM, INTEM. EXTEM este testul de bază, care utilizează factor tisular recombinat (asemănător cu PT) pentru activarea procesului de coagulare și generarea rapidă a cheagului; oferă informații despre activarea inițială și dinamica formării cheagului (EXTEM CT) și prin aceasta detectează deficitele de factori de coagulare sau prezența unor anticoagulanți. Fermitatea maximă a cheagului (EXTEM MCF) oferă informații despre fermitatea și stabilitatea maximă a cheagului, dependentă de numărul de plachete și de valoarea fibrinogenului. FIBTEM este un test de primă linie la pacientul cu traumă, respectiv cu arsură, care se efectuează simultan cu EXTEM; este un EXTEM la care se adaugă un inhibitor plachetar (citocalazina D) și măsoară contribuția fibrinogenului la fermitatea cheagului (FIBTEM MCF); practic analizat simultan cu EXTEM arată dacă este un deficit de fibrinogen sau deficit de trombocite (fie ca număr, fie ca funcție). APTEM este un EXTEM la care se adaugă aprotinină și permite evaluarea cantitativă a fibrinolizei și estimarea eficacității terapeutice a agenților antifibrinolitici; orice ameliorare a timpilor de formare a cheagului în APTEM comparativ cu EXTEM indică un grad de hiperfibrinoliză. INTEM folosește un activator de contact (asemănător aPTT) și investighează în ansamblu statusul coagulării. Testele de linie întâi la pacientul ars sunt EXTEM, FIBTEM, APTEM.

Toate analizele menționate au fost realizate la internare și ulterior repetate, cel puțin o dată la 24 de ore, pe parcursul primelor 7 zile de spitalizare. În situația în care au fost făcute mai multe determinări în aceeași zi, s-au luat în considerare valorile cele mai îndepărtate de normal. A fost deasemenea cuantificată terapia volemică și terapia de substituție sanguină. La toți pacienții s-au folosit aceleași recomandări pentru ghidarea resuscitării volemice, respectiv pentru corectarea tulburărilor de coagulare. Corectarea deficitului de factori ai coagulării s-a făcut cu: plasmă proaspăt congelată (PPC) 10-15 ml/kgc, dacă aPTT și PT au crescut de peste 1,5 ori față de normal, masă trombocitară 1-2 U/10kgc la o scădere a numărului de trombocite sub 50,000/mm<sup>3</sup>, crioprecipitat 1-2 U/10 kgc, pentru corecția deficitului de fibrinogen, de la valori mai mici de 100-150 mg/dl (8, 9, 14).

## REZULTATE

Studiul prospectiv observațional a inclus 11 pacienți, internați simultan, urmăriți în primele 7 zile de evoluție. Am ales acest interval de timp deoarece la sfârșitul primei săptămâni de evoluție pacienții fie au decedat, fie au fost transferați în alte centre, doar 3 dintre ei continuând spitalizarea în aceeași clinică peste 7 zile. Vârsta mediană a pacienților a fost de 36,00±7,89 ani, cu vârste cuprinse între 21-45 ani. Raportul bărbați:femei a fost de 7:4. Suprafața corporală arsă estimată a variat între 20 și 70%, cu o valoare mediană de 42,5%±12,03% (au fost cuantificate numai arsurile de gradul 2 și 3). Scorul ISS calculat la internare a fost cuprins între 17 și 61 de puncte (din maxim 75 puncte; pentru calculul scorului ISS vezi (10)), cu o valoare mediană de 45 puncte±15,18 puncte.

Lotul a fost împărțit în două grupuri, în funcție de prezența sau nu a criteriilor de coagulopatie posttraumatică, respectiv modificarea persistentă a parametrilor coagulării, fie clasici, fie trombelastometrici, în ciuda terapiei de substituție sanguină. În analiza cazurilor am considerat coagulopatie posttraumatică orice valoare persistent crescută a INR peste 1,65, respectiv modificarea parametrilor EXTEM CT, EXTEM MCF, FIBTEM MCF. Nu s-a luat în considerare analiza aPTT-ului, deoarece o parte din pacienți au primit tratament cu heparină. Grupul cu coagulopatie a inclus 6 pacienți, iar grupul fără coagulopatie a inclus 5 pacienți. În aceste două grupuri am urmărit comparativ riscul de coagulopatie asociat cu suprafața

corporală arsă, necesarul transfuzional în primele 7 zile și rata de mortalitate (Tabelul 1).

**TABELUL 1.** Corelația dintre coagulopatie, suprafața corporală arsă, necesarul de transfuzie și rata de mortalitate

Pacient	Coagulopatie						Fără coagulopatie				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Suprafața arsă (%)	70	50	35	50	45	45	40	40	35	25	20
Necesarul de transfuzie (unități MER)	6	5	6	21	6	18	6	4	8	2	3
Deces	Da	Da	Da	Da	Nu	Da	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu

MER – masă eritocitară

Suprafața corporală arsă a fost semnificativ mai mare în grupul care a dezvoltat coagulopatie, comparativ cu situația în care această complicație a lipsit-  $47,5\% \pm 11,58\%$  suprafața corporală arsă în grupul care dezvoltă coagulopatie față de  $35\% \pm 9,08\%$  în grupul fără coagulopatie, valoare situată sub valoarea mediană a întregului grup. Dezvoltarea coagulopatiei se corelează cu necesarul crescut de transfuzie- astfel în grupul fără coagulopatie necesarul de MER a fost de  $4 U \pm 2,4U$ , în schimb în grupul coagulopatic, pacienții au primit în medie 6 U MER, însă cu o deviație standard foarte mare, de 7,17 U MER; se remarcă în acest grup doi pacienți cu necesar mult crescut de transfuzie, de 21 U MER, respectiv 18 U MER, la unul din acești pacienți existând o patologie anterioară a hemostazei. În fig.1 este ilustrată grafic evoluția temporară a nivelelor de hemoglobină. Pentru construirea curbei la fiecare pacient s-a luat în considerare valoarea cea mai mică din ziua respectivă. Se observă că există o tendință la hemoconcentrare la momentul internării, cu o pantă descendentă în majoritatea cazurilor, chiar până la anemie severă ulterior, de regulă multifactorială (prin sângerare, hemodiluție, intervenții chirurgicale repetate, analize frecvente etc.) (Fig. 1).

Dacă facem o analiză a parametrilor clasici ai coagulării, respectiv a INR- ului, observăm că acesta discriminează corect pacienții cu risc de coagulopatie, respectiv cu risc de deces (Fig. 2). Pentru construirea curbei la fiecare pacient s-a luat în considerare valoarea cea mai mare din ziua respectivă. După primele 24 de ore apare o diferențiere netă între pacienții care dezvoltă coagulopatie și cei la care coagularea se menține în parametrii normali, diferențiere evidentă pentru aproximativ 72 de ore.

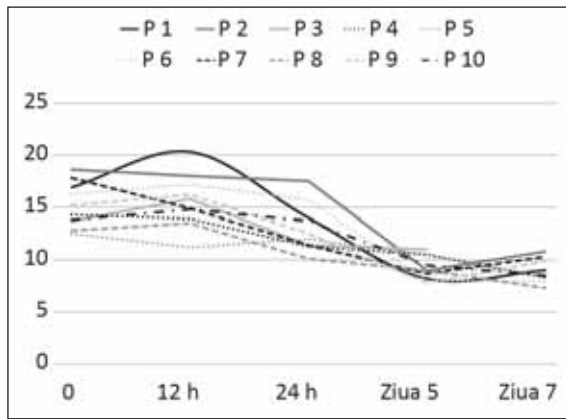


FIGURA 1. Trend-ul hemoglobinei

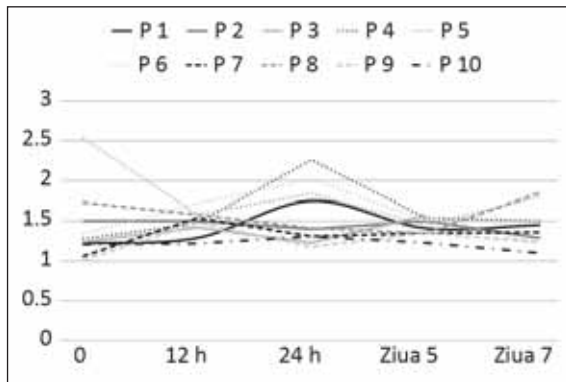


FIGURA 2. Variația INR-ului

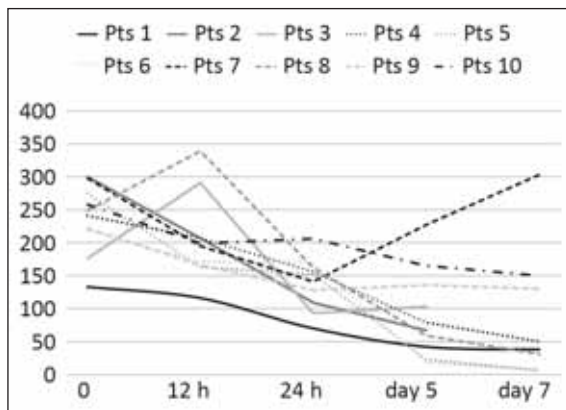


FIGURA 3. Analiza variației numărului de trombocite

Analiza comparativă a ratei de deces – 0% în grupul fără coagulopatie, 83,33% în grupul cu coagulopatie permite afirmarea faptului că prezența coagulopatiei la „marele ars” crește riscul de deces, deși numărul mic de pacienți nu permite calcularea riscului relativ de deces prin coagulopatiei și nici calculul mortalității atribuitele acesteia.

La pacienții arși se remarcă modificări importante atât ale numărului de trombocite, cât și ale funcțiilor acestora, existând uneori discrepanțe între ele, în sensul că pacienții pot

avea trombocitopenie severă, dar fără sângerare (situația cea mai frecventă la „marele ars“ (15)) sau sângerare importantă în absența unei trombocitopenii severe. Nu am avut posibilitatea unei analize a funcției trombocitare, ci doar a numărului de trombocite (Fig. 3). Pentru construirea curbei la fiecare pacient s-a luat în considerare valoarea cea mai mică din ziua respectivă. Se constată că riscul de deces este mai mare la pacienții care dezvoltă trombocitopenie.

Am analizat comparativ terapia de substituție sanguină în cele 2 grupuri, respectiv administrarea de PPC, crioprecipitat și masă trombocitară (MT) (Tabelul 2).

**TABELUL 2.** Analiza necesarului de produși de substituție sanguină

Pacient	Coagulopatie						Fără coagulopatie				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Suprafața arsă (%)	70	50	35	50	45	45	40	40	35	25	20
Necesarul de PPC (U)	10	15	8	23	6	14	6	3	2	0	1
Necesarul de crioprecipitat (U)	0	0	0	7	0	3	0	0	0	0	0
Necesarul de MT (U)	30	5	24	60	3	22	0	0	4	0	0
Deces	Da	Da	Da	Da	Nu	Da	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu

Necesarul de plasmă este semnificativ crescut în grupul cu coagulopatie –  $12U \pm 6,12U$  PPC, față de  $2U \pm 2,3U$  PPC în grupul fără coagulopatie. Diferența se menține și la analiza necesarului de MT –  $23 U \pm 20,67 U$  MT în grupul cu coagulopatie, față de consumul a doar 4 unități la un singur pacient din grupul fără coagulopatie. Doar 2 pacienți din grupul cu coagulopatie post-traumatică au necesitat administrarea de crioprecipitat, respectiv fibrinogen.

## DISCUȚII

Nu există în literatură un consens legat de definirea parametrilor de diagnostic ai coagulopatiei la „marele ars“, nici măcar asupra terminologiei. Astfel, hipercoagulabilitate sistemică, coagulopatie intravasculară diseminată, coagulopatie acută indusă de arsură, coagulopatie cu debut precoce indusă de arsură, sunt câteva din denumirile date acestei entități clinice. Dificultățile legate de identificarea modificărilor echilibrului fluido-coagulant induse de arsură sunt legate în mare măsură și de etiologia lor multifactorială (dependența de suprafața și

adâncimea leziunilor tegumentare, modificările sistemice imediate – inflamația sistemică, acidoza, hipotermia). Protocoalele de tratament al „marilor arși“ au ca treaptă terapeutică esențială, în primele ore, resuscitare hidro-electrolitică, cu volume de lichide impresionante, calculate după formule dictate de elementele de gravitate ale leziunii. Există cel puțin două explicații pentru necesitatea administrării unor mari cantități de lichide: compensarea volumului mare de lichide pierdute la nivelul arsurilor – a suprafețelor corporale care și-au pierdut epiteliul și menținerea unui debit cardiac în parametri optimi, prin refacerea presarcinii/reînțarcerii venoase. În acest context, volumul mare de lichide utilizat în resuscitarea volemică, poate contribui la dezvoltarea unei coagulopatii prin diluție (5). Pe de altă parte evaluarea statusului echilibrului fluido-coagulant post-combustie, trebuie raportată și la timpul scurs de la momentul incidentului, pentru că modificările sistemice, care au o dinamică accelerată, influențează mult coagularea și schimbă balanța „coagulare – fibrinoliză“. Analiza modificărilor fiziopatologice ale coagulării la arsul grav, atestă prezența acestora încă din perioada imediată posttraumatică: modificarea nivelurilor de factor VII activat, creșterea nivelurilor complexului trombină-antitrombină, a produșilor de degradare ai fibrinei și a fragmentelor F1 și F2 ale protrombinei – markeri de activare ai trombinei, inhibarea fibrinolizei prin prezența PAI-1, scăderea nivelurilor de antitrombină, proteina C și S (11-13).

Prezența coagulopatiei la „marele ars“ crește dramatic riscul de deces- în această serie de cazuri 5 din cei 6 pacienți cu coagulopatie au decedat. Decesul nu poate fi atribuit exclusiv apariției coagulopatiei, existând simultan diferențe semnificative ale severității arsurii inițiale (suprafața arsă mai mare, scor ISS la internare mai mare în grupul cu coagulopatie). Numărul mic de cazuri nu permite analiza multivariată a riscului de deces, în funcție de suprafața corporală arsă și de dezvoltarea coagulopatiei, nu permite calculul riscului relativ de deces. Sigur că dezvoltarea coagulopatiei crește expunerea la produși de substituție sanguină, dar rezultatele nu pot fi analizate statistic deoarece, pe lângă numărul mic de pacienți, există doi factori de eroare: pacientul nr. 1 – cel mai grav din întreg lotul, din punctul de vedere al leziunilor inițiale, a decedat după 72 de ore (probabil necesarul său transfuzional ar fi fost mult mai mare dacă ar fi supraviețuit întreaga perioadă de studiu), pacientul nr. 4 – cu o coagulopatie extrem de severă,

pe fondul unei trombofilii preexistente, cu numeroase episoade de tromboză venoasă profundă în antecedente și aflată pe tratament anticoagulant oral în momentul accidentului. Am ales să prezentăm aceste date, în ciuda lipsei de semnificație statistică, deoarece considerăm că reprezintă o experiență aparte în literatura medicală și un punct de plecare în investigarea tulburărilor de coagulare la „marele ars”, mai ales prin prisma impactului pe rata de supraviețuire.

## CONCLUZII

Apariția tulburărilor de coagulare la „marii arși” este multifactorială, însă indiferent de cauza predominantă, agravează prognosticul acestora, crește necesarul de transfuzie cu sânge și produși de substituție sanguină și mai ales crește riscul de deces.

Optimizarea metodelor de diagnostic ale coagulopatiei posttraumatice poate oferi date importante în ceea ce privește incidența și severitatea acesteia, cu posibilitatea de a interveni terapeutic cât mai repede și mai ținut pe nevoile pacientului.

## BIBLIOGRAFIE

- Jeschke M.G., Williams F.N., Gauglitz G.G., Herndon D.N.** Burns. In: Sabiston Textbook of Surgery, Townsend M, Beauchamp RD, Evers MB, Kenneth ML (Eds), Elsevier, Philadelphia 2012. Vol 19, p.521.
- Sherren P.B., Hussey J., Martin R. et al.** Acute burn induced coagulopathy. *Burns* 2013; 39:1157–61.
- Lavrentieva A.** Coagulopathy in burn patients: one part of a deadly trio. *Burns* 2015; 41: 419–20.
- Brohi K., Cohen M.J., Ganter M.T. et al.** Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma* 2008; 64: 1211–17.
- Saffle J.I.** The phenomenon of “fluid creep” in acute burn resuscitation. *J Burn Care Res* 2007; 28: 382–95.
- Lavrentieva A., Kontakiotis T., Bitzani M. et al.** Early coagulation disorders after severe burn injury: impact on mortality. *Intensive Care Med* 2008; 34: 700–6.
- Park M.S., Martini W.Z., Dubick M.A. et al.** - Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* 2009; 67: 266–75.
- Spahn D.R.** Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anesth* 2005; 95: 130–139.
- Spahn D.R., Bertil Bouillon, Vladimir Cerny et al.** Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care* 2013;17:R76, DOI: 10.1186/cc12685
- [www.thecalculator.co/health/Injury-Severity-Score-\(ISS\)-Calculator-790.html](http://www.thecalculator.co/health/Injury-Severity-Score-(ISS)-Calculator-790.html)
- Floccard B., Rugeri L., Faure A. et al.** Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* 2012; 43: 26–32.
- Koyama K., Madoiwa S., Nunomiya S., et al.** Combination of thrombin–antithrombin complex, plasminogen activator inhibitor-1, and protein C activity for early identification of severe coagulopathy in initial phase of sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2014; 18: R13.
- Brohi K., Cohen M.J., Davenport R.A.** Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 680–5.
- Glas G.J., Levi M., Schultz M.J.** Coagulopathy and its management in patients with severe burns. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2016, 14: 1–10 DOI: 10.1111/jth.13283
- Lu R.P., Lin F.C., Ortiz-Pujols S.M. et al.** Blood utilization in patients with burn injury and association with clinical outcomes (CME). *Transfusion* 2013; 53: 2212–2.