



Эндогенный гепариноподобный синдром: серия наблюдений в акушерстве

О. С. БЕЗНОЩЕНКО*, К. А. ОСТРИК, О. А. ПАРФЕНОВА, Б. В. СИЛАЕВ

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова,
Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 17.10.2024 г.; дата рецензирования 10.01.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Эндогенный гепариноподобный синдром (ГПС) в акушерстве – редкое осложнение, которое характеризуется проявлением эффекта гепарина в отсутствие его экзогенного введения за счет повышения концентрации гликозаминогликанов (ГАГ). Пациентки акушерского профиля с ГПС являются группой риска по развитию геморрагических осложнений в периперационном периоде. Гетерогенность структуры и антикоагулянтной активности ГАГ затрудняет лабораторную диагностику и терапию ГПС.

Цель – провести ретроспективный анализ клинических наблюдений эндогенного гепариноподобного синдрома у пациенток из акушерского стационара и данных литературы по вопросу диагностики и терапии геморрагического синдрома, ассоциированного с ГПС.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 6 пациенток акушерского профиля, проходивших лечение на базе центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, с лабораторными признаками эндогенного гепариноподобного синдрома (ГПС).

Результаты. Лабораторные признаки ГПС выявлены у женщин после утеротомии, у 5 из них были дополнительные факторы риска (тромботическая микроангиопатия (ТМА), отслойка плаценты, преэклампсия, хирургическая коррекция spina bifida плода). Использование тромбоэластометрии, а именно теста с гепариназой (HEPTEM) позволило выявить ГПС. Кровотечение было купировано после введения антифибринолитика в наблюдениях № 2–5, однако у женщины в наблюдении № 6 кровотечение рецидивировало, поскольку неспецифическая терапия не обеспечила в полной мере нормализацию генерации тромбина, сниженную под воздействием эндогенных ГАГ.

Заключение. Клинически значимое повышение эндогенных ГАГ в крови – сложный многокомпонентный процесс. У пациенток с высоким риском развития кровотечения, ассоциированного с ГПС, необходим лабораторный мониторинг системы гемостаза в периперационном периоде. Для повышения вероятности обнаружения ГПС следует использовать все доступные методы, в частности тесты с гепариназой. Параметры ТЭМ позволяют проводить обоснованную гемостатическую терапию.

Ключевые слова: эндогенный гепариноподобный синдром, гликозаминогликаны, геморрагический синдром, тромбоэластометрия, гепарназа

Для цитирования: Безнощенко О. С., Острик К. А., Парфенова О. А., Силаев Б. В. Эндогенный гепариноподобный синдром: серия наблюдений в акушерстве // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 108–116. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-108-116>.

Endogenous heparin-like syndrome in obstetrics: a series of observations in obstetrics

OLGA S. BEZNOSHCHENKO*, KIRILL A. OSTRIK, OLGA A. PARFENOVA, BORISLAV V. SILAEV

Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

Received 17.10.2024; review date 10.01.2025

ABSTRACT

Introduction. Endogenous heparin-like syndrome (HLS) in obstetrics is a rare complication characterized by the manifestation of the effect of heparin in the absence of its exogenous administration due to an increase in the concentration of glycosaminoglycans (GAG). Obstetric patients with HLS are at risk for the development of hemorrhagic complications in the perioperative period. The heterogeneity of the structure and anticoagulant activity of GAG complicates the laboratory diagnosis and therapy of HLS.

The **objective** was to conduct a retrospective analysis of clinical observations of endogenous heparin-like syndrome in patients from an obstetric hospital and literature data on the diagnosis and therapy of hemorrhagic syndrome associated with HLS.

Materials and methods. The retrospective analysis included 6 obstetric female patients treated on the basis of the Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, with laboratory signs of endogenous heparin-like syndrome (HLS).

Results. Laboratory signs of HLS were detected in women after uterotomy, 5 had additional risk factors (thrombotic microangiopathy (TMA), placental abruption, preeclampsia, surgical correction of fetal spina bifida). The use of thromboelastometry, namely HEPTEM, made it possible to identify HLS. The bleeding was stopped after the administration of antifibrinolytic in observations № 2–5, however, the bleeding recurred in the woman in observation № 6 because non-specific therapy did not fully normalize thrombin generation, which was reduced under the influence of GAG.

Conclusion. A clinically significant increase of endogenous GAG in the blood is a complex process. Female patients have high risk of bleeding associated with HLS need to laboratory monitoring of the hemostasis system in the perioperative period. Different laboratory methods, especially, tests with heparinase should be used to increase the probability of detecting HLS. TEM parameters allow for reasonable hemostatic therapy.

Keywords: endogenous heparin-like syndrome, glycosaminoglycans, hemorrhagic syndrome, thromboelastometry, heparinase

For citation: Beznoshchenko O. S., Ostrik K. A., Parfenova O. A., Silaev B. V. Endogenous heparin-like syndrome in obstetrics: a series of observations in obstetrics. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2025, Vol. 22, № 2, P. 108–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-108-116>.

* Для корреспонденции:

Ольга Сергеевна Безнощенко
E-mail: o_beznoshchenko@oparina4.ru

* Correspondence:

Olga S. Beznoshchenko
E-mail: o_beznoshchenko@oparina4.ru

Введение

Эндогенный гепариноподобный синдром (ГПС) – проявление эффекта гепарина в отсутствие его экзогенного введения, описал Kang et al. в 1985 г. Роль гепаринов выполняют гликозаминогликаны (ГАГ), которые экспрессируются на поверхности эндотелия, образуя гликокаликс [2]. Деструкция гликокаликса, предшествующая повреждению эндотелию, наблюдается при воспалении, травме, геморрагическом шоке, гиповолемии и критических состояниях [14, 17]. Ферментативная деградация структурных компонентов гликокаликса, способствует повышению концентрации ГАГ в крови [26]. Нарушение целостности ткани, содержащей в большом количестве ГАГ, также может быть причиной развития ГПС, а профиль циркулирующих ГАГ – органоспецифичным [13]. Для диагностики состояния системы гемостаза используют тромбоэластографию/тромбоэластометрию (ТЭГ/ТЭМ), параметры которых позволяют определить активность факторов свертывания, функциональную активность фибриногена и тромбоцитов, выраженность фибринолиза и влияние антикоагулянтов на свертывание крови [1]. Частота ГПС принципиально различается: при травме его частота составляет 5% [14], в то же время при трансплантации печени может достигать 100% [19]. Частота ГПС в акушерстве не определена, описаны единичные наблюдения [24, 27].

Цель – провести ретроспективный анализ клинических наблюдений эндогенного гепариноподобного синдрома у пациенток акушерского стационара и данных литературы по вопросу диагностики и терапии геморрагического синдрома, ассоциированного с ГПС.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ было включено 6 пациенток, проходивших лечение на базе центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова. **Критерии включения:** возраст старше 18 лет; геморрагический синдром в послеоперационном периоде; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии не включения:** наследственные коагулопатии; онкологические заболевания. Взятие крови осуществляли из периферической локтевой вены, используя вакуумные системы S-Monovette® (Sarstedt, Германия). Клинический анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе SYSMEX XT-4000i (Sysmex Corporation, Япония). Исследования плазменного гемостаза выполняли на автоматическом коагулометре ACLTOP 750 (IL Werfen, США) с использованием реагентов HemosIL (Италия). Тест тромбодинамики (ТД) выполняли с использованием диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО ГемаКор, Россия) и коммерческих наборов к нему в соответствии инструкцией производителя. Тромбоэластометрию

(NATEM, EXTEM, INTEM, FIBTEM) выполняли, используя ROTEM delta (Pentapharm GmbH, Германия) и реагенты (Pentapharm GmbH, Германия). NATEM выполняли без активатора, рекальцификацию цитратной крови производили стартовым реагентом star-TEM (Ca₂). Активацию коагуляции по внешнему пути (EXTEM) выполняли реагентом ex-TEM (рекомбинантный тканевой фактор, фосфолипиды, ингибитор гепарина-полибрен). Активацию коагуляции по внутреннему пути (INTEM) проводили реагентом in-TEM (эллаговая кислота, фосфолипиды). Для оценки функциональной активности фибриногена (FIBTEM) проводили активацию коагуляции реагентом ex-TEM с добавлением реагента fib-TEM (цитохалазин-D) блокирующего активацию тромбоцитов *in vitro*. Для оценки антикоагулянтного эффекта в ТЭМ сравнивали время свертывания ST_{INTEM} и ST_{HEPTEM} (тест с гепариназой). Нормализация времени свертывания в образце с гепариназой свидетельствовала о наличии гепарина в образце крови.

Результаты

Клиническое наблюдение № 1. Пациентка Л., 28 лет, после телемедицинской консультации в тяжелом состоянии (SOFA 8 баллов) переведена в реанимационное отделение с диагнозом: 6-е сутки после 1-х своевременных оперативных родов, релапаротомии, наложения швов на матку, геморрагического шока; острое почечное повреждение (ОПП) стадия KDIGO III; вторичная тромботическая микроангиопатия (ТМА) без геморрагического синдрома. По данным лабораторного обследования при поступлении: лейкоцитоз 12,1·10⁹/л (3,8–9,7), анемия тяжелой степени (гемоглобин 65 г/л (117–145)), тромбоцитопения 64·10⁹/л (150–400), синдром цитолиза (билирубин общий 36 мкмоль/л (3,4–21), билирубин прямой 13,5 мкмоль/л (0–5,5)), креатинин 247,1 мкмоль/л (53–97), СРБ 68,17 мг/л (0–5), фибриноген 2,7 г/л (2,0–3,7), ПВ 11,2 с (11–16), МНО 0,97 (0,8–1,2), АЧТВ 28,2 с (20–38), ТВ 23,4 с (15–25), АТ 68% (83–125). По данным ТЭМ, увеличение времени свертывания (СТ_{INTEM} 1610 (100–240) с) по внутреннему пути с коррекцией после добавления гепарины (СТ_{HEPTEM} 236 с) (рис. 1), при этом коагулометрическими методами гепарин в крови не выявлен (антиХа-активность 0,00 МЕ/мл).

Через 3 часа после поступления в ОАР инициирован плазмообмен (замещено 2600 мл плазмы), который способствовал реверсии ГПС. Следует отметить, что признаки ГПС были обнаружены только в INTEM, хронометрические параметры (АЧТВ, ТВ), нативная (NATEM) ТЭГ и хромогенный метод определения активности гепарина (антиХа-активность) не выявили ГПС.

Клиническое наблюдение № 2. Пациентка Ж., 44 лет, со сроком беременности 38 недель госпитализирована в Центр с преждевременной отслойкой плаценты и кровотечением. В экстренном порядке

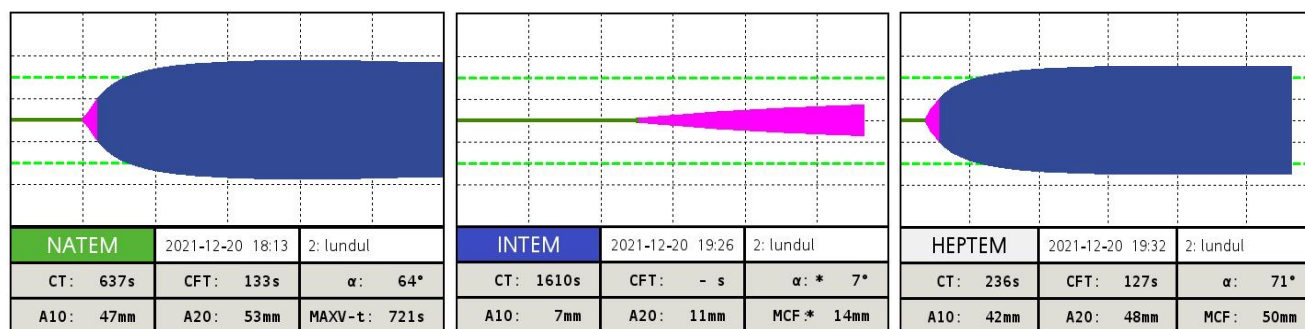


Рис. 1. ТЭМогаммы пациентки Л. с признаками эндогенного гепариноподобного синдрома: увеличение времени свертывания по внутреннему пути (CT_{INTEM}) с коррекцией свертывания (CT_{HEPTM}) после добавления гепариназы
 Fig. 1. TEMogram of patient L. with signs of endogenous heparin-like syndrome: increased clotting time along the internal pathway (CT_{INTEM}) with coagulation correction (CT_{HEPTM}) after addition of heparinase

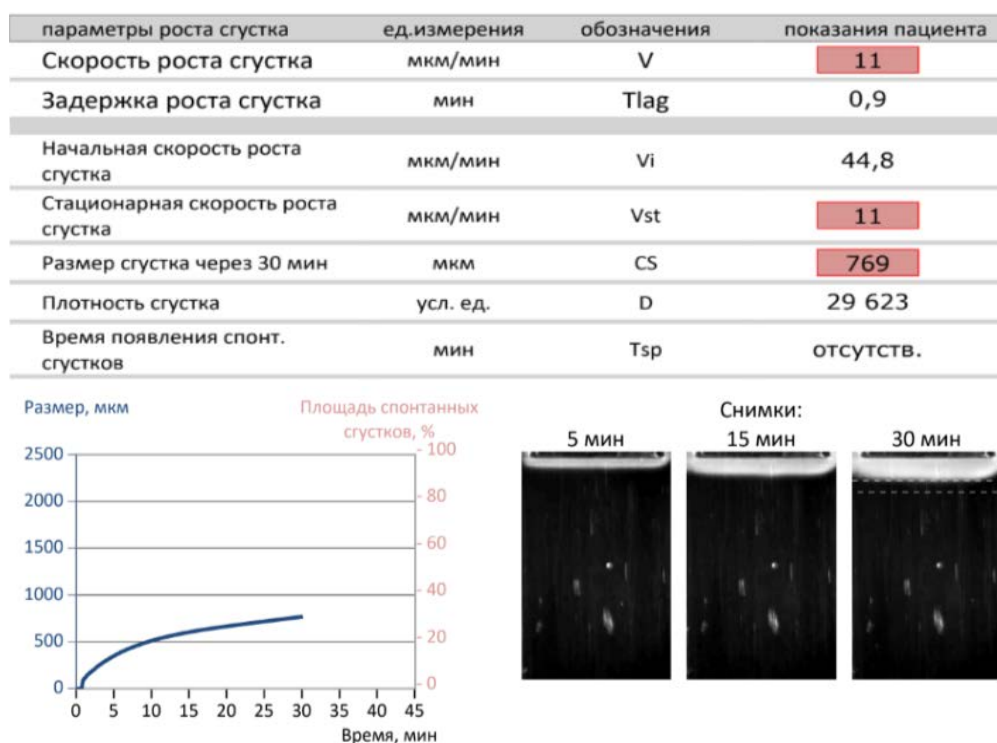


Рис. 2. Гипокоагуляция по данным тромбодинамики – снижение скорости роста сгустка V у пациентки Р. Скорость роста сгустка (V) 7–11 мкм/мин соответствует терапевтической дозе антикоагулянта

Fig. 2. Hypocoagulation according to thrombodynamics is a decrease in the growth rate of clot V in patient R. The growth rate of the clot (V) is 7–11 microns/min. corresponding to the therapeutic dose of the anticoagulant

выполнено оперативное родоразрешение в условиях регионарной анестезии. Суммарный объем кровопотери составил 1700 мл, объем инфузионно-трансфузионной терапии – 2600 мл, из них реинфузия аутоэритроцитов 500 мл с гематокритом 60% и сбалансированные кристаллоидные растворы – 2100 мл. Интраоперационно: лейкоциты $20,43 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 112 г/л, тромбоциты $204 \cdot 10^9/\text{л}$, фибриноген 3,53 г/л, ПВ 10,9 с, АЧТВ 24,4 с, ТВ 20,1 с, АТ 52,9%. Обращало на себя внимание увеличение времени свертывания (CT_{INTEM} 326 с) с коррекцией после добавления гепариназы CT_{HEPTM} 114 с (CT_{INTEM}/CT_{HEPTM} 2,85), что свидетельствовало о наличии в крови пациентки эндогенного антикоагулянта, чувствительного к гепариназе. Проведена гемоста-

тическая терапия (транексамовая кислота 1000 мг внутривенно). Через 5 часов по данным ТЭМ наблюдалась нормализация времени свертывания в INTEM (CT_{INTEM} 142 с), что свидетельствовало о физиологическом клиренсе ГАГ. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Клиническое наблюдение № 3. Пациентка П., 34 лет, поступила в Центр с диагнозом: «беременность 38 недель в результате ЭКО, осложненное течение беременности у повторнородящей с рубцом на матке после кесарева сечения и отягощенным гинекологическим и соматическим анамнезом». При поступлении: лейкоциты $9,96 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 127 г/л, тромбоциты $301 \cdot 10^9/\text{л}$, фибриноген 5,57 г/л, ПВ 10,7 с, АЧТВ 26,8 с, ТВ 17,2 с. По показаниям

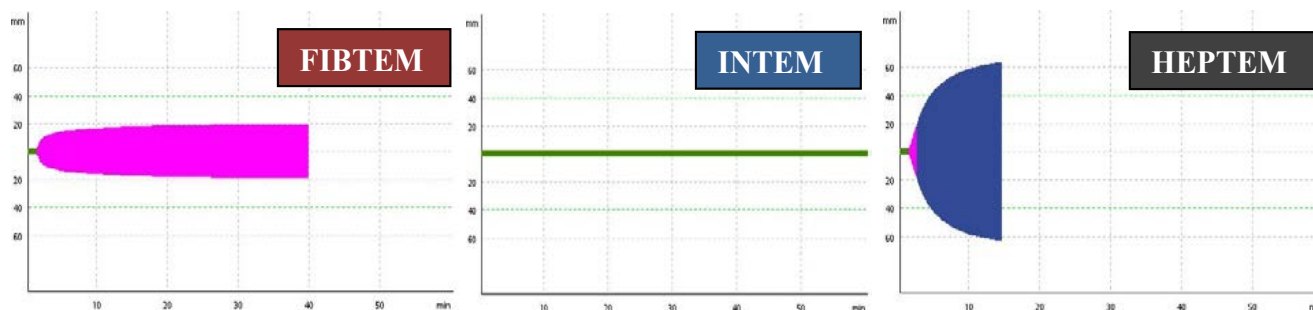


Рис. 3. Интраоперационное исследование состояния системы гемостаза пациентки Х. методом тромбоэластометрии: отсутствие коагуляции по внутреннему пути ($CT_{INTEM} > 3600$ с) с коррекцией свертывания ($CT_{HEPTEM} 187$ с) после добавления гепариназы

Fig. 3. Intraoperative examination of the hemostasis system of patient X. by thromboelastometry: absence of coagulation along the internal pathway ($CT_{INTEM} > 3600$ c) with correction of coagulation ($CT_{HEPTEM} 187$ c) after addition of heparinase

было выполнено оперативное родоразрешение в условиях регионарной анестезии. Общая кровопотеря составила 750 мл, реинфузия аутоэритроцитов 250 мл с гематокритом 60%. Через 24 часа после родоразрешения из половых путей одномоментно выделилось 500 мл (гравиметрическим методом) алой крови с рыхлыми сгустками. Проведена гемостатическая (транексамовая кислота 1000 мг внутривенно) и утеротоническая (инфузия окситоцин 10 МЕ в течение 2 часов) терапия. Лабораторно: лейкоциты $13,63 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 118 г/л, тромбоциты $277 \cdot 10^9$ /л, фибриноген 5,31 г/л, ПВ 10,3 с, АЧТВ 25,8 с, ТВ 15,3 с. По данным ТЭМ, признаки ГПС ($CT_{INTEM} 419$ с/ $CT_{HEPTEM} 166$ с = 2,52). На фоне проведенной терапии рецидива кровотечения не отмечалось, пациентка переведена в профильное отделение, выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение № 4. Пациентка Б., 36 лет, поступила Центр по каналу телемедицины с диагнозом: «беременность 33 недели, монохориальная диамниотическая двойня, умеренная преэклампсия». Лабораторно: лейкоциты $6,73 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 94 г/л, тромбоциты $88 \cdot 10^9$ /л, фибриноген 5,2 г/л, ПВ 11 с, АЧТВ 29,2 с, ТВ 20,5 с. Родоразрешена путем операции кесарево сечение в плановом порядке в условиях регионарной анестезии. Общая кровопотеря составила 1000 мл, реинфузия аутоэритроцитов 280 мл с гематокритом 60%. Лабораторно: лейкоциты $5,36 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 76 г/л, тромбоциты $77 \cdot 10^9$ /л, фибриноген 2,95 г/л, ПВ 11,4 с, АЧТВ 27,8 с, ТВ 19,9 с. По данным ТЭМ, признаки ГПС ($CT_{INTEM}/CT_{HEPTEM} = 1,51$). Проведена гемостатическая терапия (транексамовая кислота 2000 мг внутривенно). Послеродовый период пошел без осложнений.

Клиническое наблюдение № 5. Пациентка Р., 30 лет, поступила в Центр с диагнозом: «беременность 34 недели, тяжелая преэклампсия, HELLP-синдром, задержка роста плода». Лабораторно: гемоглобин 122 г/л, тромбоциты $52 \cdot 10^9$ /л, ЛДГ 441 Ед/л, желчные кислоты 13,0 мкмоль/л. Параметры коагулограммы в пределах РИ. В экстренном порядке пациентка была родоразрешена путем операции кесарево сечение в условиях общей комбинированной

анестезии с интубацией трахеи. Общая кровопотеря составила 750 мл, реинфузия аутоэритроцитов – 250 мл с гематокритом 50%. Интраоперационно введено 2000 мг транексамовой кислоты. В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений назначена тромбопрофилактика (эноксапарин 40 мг п/к) через 12 часов после родоразрешения. На 1-е сутки после родоразрешения отмечался геморрагический синдром (пропитывание асептической повязки в области операционного шва) в связи с чем был отменен эноксапарин и взята кровь для исследований. Лабораторно: тромбоцитопения $37 \cdot 10^9$ /л, ЛДГ 602 Ед/л; гемоглобин 110 г/л, фибриноген 4,02 г/л, ПВ 9,5 с, МНО 0,83 АЧТВ 32,6 с, ТВ 25,2 с, АТ 77%. По данным ТЭМ снижение функциональной активности тромбоцитов PLTEM A5 18 мм ($PLTEM A_5 = A_{5\text{ EXT}} - A_{5\text{ FIBTEM}}$), признаки ГПС $CT_{INTEM}/CT_{HEPTEM} = 2,95$. Следует отметить, что INTEM не обладает чувствительностью к низкомолекулярным гепаринам (НМГ) [1]. Значение антиХа-активности (0,36 МЕ/мл) соответствовало профилактической дозе НМГ (0,2–0,4 МЕ/мл) через 8 часов от введения НМГ. Суммарный (анти-Ха и анти-II) антикоагуляционный эффект по данным тромбодинамики соответствовал лечебной дозе (рис. 2).

Проведена гемостатическая терапия (транексамовая кислота 2000 мг внутривенно) с положительным эффектом. Через сутки по данным ТЭМ нет признаков ГПС, антиХа-активность 0,07 МЕ/мл. На 6-е сутки после родов пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение № 6. Пациентка Х., 23 лет, была госпитализирована для оперативного лечения с диагнозом внутриутробная коррекция spina bifida плода. При поступлении лабораторные параметры в пределах РИ. Выполнена утеротомия, внутриутробная коррекция spina bifida плода в условиях сочетанной эпидуральной и общей комбинированной анестезии с ИВЛ. При ревизии брюшной полости визуализировалась диффузная кровоточивость прямых мышц живота, которые были прошиты отдельными швами. Общая кровопотеря составила 900 мл. Введено 2000 мг транексамовой кислоты. Проводили гемотрансфузию

(303 мл эритроцитарной взвеси). Интраоперационно был исключен дефицит факторов свертывания, но обнаружены лабораторные признаки ГПС $ST_{\text{INTEM}}/ST_{\text{HEPTEM}} > 19$ (рис. 3).

Через 4 часа после операции состояние пациентки соответствовало степени тяжести перенесенной операции. Лабораторно: лейкоциты $23,13 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 90 г/л, количество тромбоцитов $183 \cdot 10^9/\text{л}$, фибриноген 2,23 г/л, ПВ 14,4 с МНО 1,25, АЧТВ > 200 с, ТВ > 200 с. Гипокоагуляция была интерпретирована как эффект ГАГ, поскольку у пациентки отсутствовали признаки геморрагического синдрома, от гемостатической терапии было решено воздержаться. Состояние пациентки на протяжении 12 часов оставалось стабильным. На утро, по данным УЗИ, в брюшной полости определялась свободная жидкость, на передней брюшной стенке – подапоневротическая гематома ($7 \times 2 \times 5$ см). Лабораторно: лейкоциты $13,95 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 69 г/л, количество тромбоцитов $183 \cdot 10^9/\text{л}$; фибриноген 2,18 г/л, ПВ 13,5 с МНО 1,17, АЧТВ 30,1 с, ТВ > 200 с. По данным ТЭМ – положительная динамика ГПС ($ST_{\text{INTEM}} 244$ с / $ST_{\text{HEPTEM}} 224$ с = 1,08). Принимая во внимание данные клинико-лабораторного обследования, была проведена релапаротомия. В брюшной полости обнаружено 900 мл жидкой крови без источника активного кровотечения.

Обсуждение

Поверхность всех типов клеток покрыта плотным слоем ГАГ [25]. Поэтому источниками эндогенных ГАГ может быть как гликокаликс эндотелиальных поверхностей, так и органоспецифические ГАГ печени, почек, сердца, легких и мозга, концентрация которых будет повышаться в крови при различных патологических состояниях [13, 21]. Во всех представленных клинических наблюдениях развитию ГПС предшествовала утеротомия. В 4 наблюдениях были дополнительные факторы, способствующие дисфункции и нарушению целостности эндотелия. В наблюдении № 1 у пациентки была ТМА – повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, которое характеризуется отеком эндотелиальных клеток, их отслойкой от базальной мембраны (эндотелиозом), некрозом и деструкцией. У двух пациенток (наблюдение № 4 и № 5) была преэклампсия, неотъемлемой частью патогенеза которой является ТМА с дисфункцией эндотелия, приводящая к вазоконстрикции, повышенной прокоагулянтной активности и провоспалительному ответу [6]. В наблюдении № 2 отслойка плаценты могла быть причиной повышения концентрации в крови пациентки дерматансульфата (DS), который является основным антикоагулянтным гликозаминогликаном плаценты [9]. Наибольший интерес представляет наблюдение № 6, поскольку после хирургического лечения открытой формы spina bifida плода у пациентки в раннем послеоперационном периоде развился геморрагический синдром.

Учитывая, что ГАГ являются основными компонентами внеклеточного матрикса центральной нервной системы (экспрессируются нейронами и глией), дополнительным источником эндогенных ГАГ могла быть ткань плода [15].

Антикоагулянтная функция ГАГ обусловлена ингибированием фактора Ха и избытка тромбина, посредством активации естественных антикоагулянтов (антитромбина, кофактора гепарина II (НСII) и ингибитора протеина С (PCI) [11, 22]. Гепарин и гепарансульфат (HS) связываются с антитромбином и НСII, ингибируя фактор Ха и тромбин, а дерматансульфат (DS) образует комплекс с НСII и ингибирует тромбин, но не ингибирует фактор Ха [21]. Референсным методом для выявления эндогенных ГАГ является высокоэффективная жидкостная хроматография, однако в клинической практике данный метод не доступен [22]. Интегральные тесты (ТЭГ, ТЭМ), а именно модификация с гепариной, продемонстрировали клиническую значимость для диагностики ГПС. *In vitro* гепариноподобные вещества увеличивают время образования сгустка, которое нивелируется путем добавления гепариназы. Энзиматическое расщепление гепариной-1 альфа-гликозидных связей в месте связывания с антитромбином ингибирует НФГ, НМГ и некоторые ГАГ [3]. М. Senzolo et al. (2009) выявил гепариноподобный эффект ГАГ методом нативной ТЭГ в комбинации с гепариной-1 у пациентов с острой печеночной недостаточностью и с циррозом, перенесших трансплантацию. В обеих группах отмечалось увеличение времени свертывания в ТЭГ, пролонгирование АЧТВ и ПВ [20]. М. Durila et al. (2016) у 12-летней девочки с мукормикозом обнаружил эндогенные гепарины, используя ТЭМ (NATEM) без активатора в комбинации с гепариной (NA-HEPTEM), при этом тесты с активаторами (EXTEM, INTEM) соответствовали РИ. Параметры коагулограммы и факторы свертывания, за исключением АЧТВ ratio, где отмечалось незначительное увеличение (1,39), были в норме [8]. С помощью комбинации активированной ТЭГ (каолин) и ТЭГ с гепариной был обнаружен ГПС у пациентки с послеродовым кровотечением, при этом АЧТВ ratio варьировало от 1,8 до 6,2, ТВ > 200 с [27]. В проспективном наблюдательном исследовании периоперационного ГПС у реципиентов печени была использована ТЭМ с активатором (эллаговая кислота) в комбинации с гепариной-1. Была выявлена слабая корреляция между АЧТВ и ST_{INTEM} ($r = 0,16$), но АЧТВ ratio и $ST_{\text{INTEM}}/ST_{\text{HEPTEM}}$ не коррелировали. Для оценки степени тяжести ГПС К. et al. предложили использовать соотношение $ST_{\text{INTEM}}/ST_{\text{HEPTEM}}$: легкая 1,25–1,49, умеренная 1,5–1,99, тяжелая $\geq 2,0$ [28]. Аналогично используется АЧТВ: $< 56,3$ с – нет ГПС, легкая степень – 56,3–67,4 с, умеренная – 67,5–89,9 с, тяжелая ≥ 90 с [7]. Однако соотношение АЧТВ ratio не выявило пациентов с тяжелым ГПС, что свидетельствует о недостаточной чувствительности данного соотношения [20]. Соотношение

$CT_{\text{INTEM}}/CT_{\text{HEPTEM}}$ лучше коррелирует с концентрацией гепарина по анти-Ха активности ($r = 0,72$), по сравнению с АЧТВ ($r = 0,36$) или АСТ ($r = 0,12$) [12]. Во всех представленных клинических наблюдениях ГПС был обнаружен при использовании комбинации тестов INTEM и HEPTEM. По нашим данным у 5 пациенток были лабораторные признаки ГПС тяжелой степени $CT_{\text{INTEM}}/CT_{\text{HEPTEM}}$: 6,8; 2,9; 2,5; 3,0; > 19, но только в одном случае кровотечение рецидивировало. Вероятно, ввиду особенностей системы гемостаза, а именно физиологической гиперкоагуляции [5], для данной категории пациентов необходимы собственные критерии степени тяжести ГПС. Нужно отметить, что в наблюдении № 1 было выполнено исследование без активатора свертывания (NATEM), которое не выявило влияния ГАГ на свертывание (гипокоагуляцию). Чувствительность клоттинговых тестов (АЧТВ, ПВ, ТВ) также оказалась низкой, лишь в наблюдении № 6 отмечалось увеличение времени свертывания. Ввиду гетерогенности структуры и проявляемой антикоагулянтной активности ГАГ параметры лабораторных тестов по-разному изменяются при повышении эндогенных гепаринов в крови пациентов.

Вероятным механизмом развития ГПС при беременности является избыточное ингибирование тромбина кофактором гепарина II (НСII) в результате активации последнего протеогликаном (HS, CS, DS) [16]. В третьем триместре физиологической беременности уровень НСП в крови у женщины составляет 140% от исходного, а концентрация активаторов (протеогликанов) НСП очень низкая. Повреждение синцитиотрофобластов, покрывающих поверхность плацентарных ворсинок, может вызвать повышение концентрации DS и спровоцировать антикоагулянтный эффект путем ингибирования IIa [9, 13]. Поэтому ГАГ не были обнаружены с помощью анти-Ха активности в клиническом наблюдении № 1. В наблюдении № 5 анти-Ха активность соответствовала профилактической дозе, а по данным тромбодинамики скорость роста сгустка (V), учитывающая суммарный (анти-Ха и анти-II) антикоагуляционный эффект соответствовала лечебной дозе антикоагулянта. Таким образом тесты, основанные на выявлении анти-Ха активности, в ряде случаев не могут объективно оценить степень антикоагуляционного эффекта вызванного эндогенными ГАГ [18].

Лабораторные критерии и клиническая значимость эндогенных ГАГ как причины развития ГПС с геморрагическим синдромом остаются актуальными вопросами. Лабораторные признаки ГПС не всегда ассоциированы геморрагическим синдромом (наблюдение № 1), поскольку результаты тромбоэластометрии имеют отрицательную прогностическую значимость [8]. Геморрагический синдром на фоне ГПС особенно часто наблюдается при поражении печени, поскольку снижена белоксинтетическая функция печени и способность элиминировать циркулирующие ГАГ [20]. У таких пациентов

кровотечения локализуются как правило в желудочно-кишечном тракте, время выведения ГАГ достигает 7 суток [23]. Кровотечения, не связанные с патологией печени, характеризуются диффузным типом кровоточивости [8], как в представленном наблюдении № 6, и физиологическим клиренсом ГАГ. По нашим данным, в течение 24 часов отмечалась положительная динамика лабораторных признаков ГПС во всех наблюдениях.

Открытым остается вопрос терапии геморрагического синдрома, ассоциированного с ГАГ [12]. Введение протамина купировало кровотечение у пациенток с коагулопатическим кровотечением на фоне массивного послеродового кровотечения [24, 27], как и при тяжелой коагулопатии на фоне гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанного с вирусом Эпштейна – Барра [30]. Однако в случае кровотечения у 10-летней пациентки с трансплантированной печенью инфузия протамина была неэффективной. Анализ показал, что выделенный HS имеет сходство с гепарином, но обладает низкой антитромбин-опосредованной антикоагулянтной активностью, на основании чего авторы предположили, что геморрагический синдром был опосредован дефектом функции тромбоцитов под влиянием HS [29]. Отсутствие терапевтического эффекта протамина у 8-месячного ребенка после трансплантации печени авторы объясняют слабым ингибирующим воздействием на ГАГ, поскольку они относятся к гепаринам с низкой молекулярной массой [20]. По некоторым данным, для купирования антикоагуляционного эффекта ГАГ может применяться свежезамороженная плазма или диализ, но у больного множественной миеломой эти меры не привели к остановке кровотечения [18]. ГАГ представляют собой семейство структурно сложных гетерополисахаридов с различной структурой и антикоагулянтной активностью, что является причиной отсутствия стандартного подхода к гемостатической терапии при ГПС [29]. В наблюдениях № 2–5 введение транексамовой кислоты купировало геморрагический синдром, однако в наблюдении № 6 кровотечение рецидивировало, поскольку антифибринолитическая терапия не обеспечила нормализацию генерации тромбина, сниженную под воздействием эндогенных ГАГ. Прецизионная медицина – лучший подход при послеродовом кровотечении. Использование стандартизованных алгоритмов на основании параметров ТЭГ/ТЭМ позволяет проводить обоснованную гемостатическую терапию, что приводит к снижению частоты осложнений [4]. В алгоритме, предложенном K. Görlinger et al. (2019), ГПС рассматривается как возможная причина кровотечения; с целью терапии предлагается введение 25–50 мг протамина [10].

Заключение

Клинически значимое повышение эндогенных ГАГ в крови – сложный многокомпонентный

процесс. У пациенток с высоким риском развития кровотечения, ассоциированного с ГПС, в частности с осложненным течением беременности, необходим мониторинг системы гемостаза в периоперационном периоде. Для повышения вероятности обнаружения ГПС следует использовать все доступные лабораторные методы, в частности тесты с гепариной. Использование стандартизованных алгоритмов на основании параметров ТЭГ/ТЭМ позволяет проводить обоснованную гемостатическую терапию.

ружения ГПС следует использовать все доступные лабораторные методы, в частности тесты с гепариной. Использование стандартизованных алгоритмов на основании параметров ТЭГ/ТЭМ позволяет проводить обоснованную гемостатическую терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have not conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Безнощенко О. С., Федорова Т. А., Стрельникова Е. В. и др. Характеристика параметров ротационной тромбоэластометрии в аспекте клинической значимости // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2024. – № 3. – С. 107–117. <https://doi.org/10.25555/THR.2024.3.1115>.
2. Буланов А. Ю., Яцков К. В., Шулуток Е. М. и др. Эндогенный гепариноподобный синдром: анализ клинических наблюдений // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 51–54.
3. Галстян Г. М., Полеводова О. А., Берковский А. Л. и др. Тромбоэластография: сравнение полибрана и гепарины для инактивации гепарина // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 60, № 5. – С. 60–69. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201805160>.
4. Диков А. В., Безнощенко О. С., Юсупова А. А. и др. Роль интегральных методов оценки системы гемостаза в диагностике и трансфузиологической тактике при послеродовом кровотечении. // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 4. – С. 16–23. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.90>.
5. Роненсон А. М., Шифман Е. М., Куликов А. В. и др. Референсные показатели ротационной тромбоэластометрии у беременных и рожениц: систематический обзор и метаанализ review and meta-analysis // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 3. – С. 28–40. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103128>.
6. Игнатко И. В., Тимохина Е. В. Тромботическая микроангиопатия как проявление тяжелой преэклампсии // Акушерство и Гинекология. – 2018. – Т. 12, № 1–2. – С. 3644.
7. Alzetani A., Vohra H. A., Patel R. L. Can we rely on arterial line sampling in performing activated plasma thromboplastin time after cardiac surgery? // Eur J Anaesthesiol. – 2004. – Vol. 21, № 5. – P. 384–388. <https://doi.org/10.1017/S026502150400506X>.
8. Durila M., Pavlicek P., Hadacova I. et al. Endogenous heparinoids may cause bleeding in mucor infection and can be detected by nonactivated thromboelastometry and treated by recombinant activated factor VII: a case report // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, № 8. – P. e2933. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002933>.
9. Giri T. K., Tollefsen D. M. Placental dermatan sulfate: isolation, anticoagulant activity, and association with heparin cofactor II // Blood. – 2006. – Vol. 107, № 7. – P. 2753–2758. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2005-09-3755>.
10. Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D. et al. role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management // Korean J of Anesthesiol. – 2019. – Vol. 72, № 4. – P. 297–322. https://doi.org/10.4103/JOACP.JOACP_521_21.
11. Huntington J. A. Mechanisms of glycosaminoglycan activation of the serpins in hemostasis // J Thromb Haemost. – 2003. – Vol. 1, № 7. – P. 1535–1549. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00305.x>.
12. Ichikawa J., Kodaka M., Nishiyama K. et al. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery // Cardiothorac Vasc Anesth. – 2014. – Vol. 28, № 4. – P. 1003–1007. <https://doi.org/10.1053/JJVCA.2013.10.010>.
13. Kantarcioglu B., Mehrotra S., Papineni C. et al. Endogenous glycosaminoglycans in various pathologic plasma samples as measured by a fluorescent
1. Beznoshchenko O. S., Fedorova T. A., Strelnikova E. V. et al. Characteristics of the parameters of rotational thromboelastometry in the aspect of clinical significance. *Thrombosis, hemostasis and rheology*, 2024, no. 3, pp. 107–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.25555/THR.2024.3.1115>.
2. Bulanov A. Yu., Yatskov K. V., Shulutko E. M. et al. Endogenous heparin-like syndrome: clinical observations analysis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2012, no. 3, pp. 51–54. (In Russ.).
3. Galstyan G. M., Polevodova O. A., Berkovskiy A. L. et al. Thromboelastography: a comparison of polybrene and heparinase for the inactivation of heparin. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2018, no. 5, pp. 60–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201805160>.
4. Dikov A. V., Beznoshchenko O. S., Yusupova A. A. et al. The role of integral methods for assessing the hemostasis system in the diagnosis and transfusiological tactics in postpartum bleeding. *Obstetrics and Gynecology*, 2024, no. 4, pp. 16–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2024.90>.
5. Ronenson A. M., Shifman E. M., Kulikov A. V. et al. Reference values of rotational thromboelastometry in pregnancy and parturition: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*, 2021, no. 3, pp. 28–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103128>.
6. Ignatko I. V., Timokhina E. V. Thrombotic microangiopathy as a manifestation of severe preeclampsia. *Russian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018, no. 1–2, pp. 36–44. (In Russ.).
7. Alzetani A., Vohra H. A., Patel R. L. Can we rely on arterial line sampling in performing activated plasma thromboplastin time after cardiac surgery? *Eur J Anaesthesiol*, 2004, no. 5, pp. 384–388. <https://doi.org/10.1017/S026502150400506X>.
8. Durila M., Pavlicek P., Hadacova I. et al. Endogenous heparinoids may cause bleeding in mucor infection and can be detected by nonactivated thromboelastometry and treated by recombinant activated factor VII: a case report. *Medicine (Baltimore)*, 2016, no. 8, pp. e2923. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002933>.
9. Giri T. K., Tollefsen D. M. Placental dermatan sulfate: isolation, anticoagulant activity, and association with heparin cofactor II. *Blood*, 2006, no. 7, P. 2753–2758. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2005-09-3755>.
10. Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D. et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*, 2019, no. 4, pp. 297–322. https://doi.org/10.4103/JOACP.JOACP_521_21.
11. Huntington J. A. Mechanisms of glycosaminoglycan activation of the serpins in hemostasis. *J of Thrombosis and Haemostasis*, 2003, no. 7, pp. 1535–1549. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00305.x>.
12. Ichikawa J., Kodaka M., Nishiyama K. et al. Reappearance of circulating heparin in whole blood heparin concentration-based management does not correlate with postoperative bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, 2014, no. 4, pp. 1003–1007. <https://doi.org/10.1053/JJVCA.2013.10.010>.
13. Kantarcioglu B., Mehrotra S., Papineni C. et al. Endogenous glycosaminoglycans in various pathologic plasma samples as measured by a fluorescent

- quenching method // *Clin Appl Thromb.* – 2020. – Vol. 28. <https://doi.org/10.1177/10760296221144047>.
14. Patterson E. K., Cepinskas G., Fraser D. D. Endothelial glycocalyx degradation in critical illness and injury // *Front Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 898592. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.711003>.
15. Rowlands D., Sugahara K., Kwok J. Glycosaminoglycans and glycomimetics in the central nervous system // *Molecules.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 3527. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES20033527>.
16. Said J. M. The role of proteoglycans in contributing to placental thrombosis and fetal growth restriction // *Journal of Pregnancy.* – 2011. – P. 928381. <https://doi.org/10.1155/2011/928381>.
17. Schött U., Solomon C., Fries D. et al. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1186/S13049-016-0239-Y/TABLES/2>.
18. Senzolo M., Coppell J., Cholongitas E. et al. The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 227–236. <https://doi.org/10.1097/MBC.0B013E328010BD3D>.
19. Senzolo M., Cholongitas E., Thalheimer U. et al. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation // *Clin Liver Dis.* – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 43–53. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2008.09.004>.
20. Senzolo M., Agarwal S., Zappoli P. et al. Heparin-like effect contributes to the coagulopathy in patients with acute liver failure undergoing liver transplantation // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 754–759. <https://doi.org/10.1111/J.1478-3231.2009.01977.X>.
21. Sobczak A. I. S., Pitt S. J., Stewart A. J. Glycosaminoglycan neutralization in coagulation control // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2018. – Vol. 38, № 6. – P. 1258. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311102>.
22. Song Y., Zhang F., Linhardt R. J. Glycosaminoglycans // *Adv Exp Med Biol.* – 2021. – Vol. 1325. – P. 103–116. https://doi.org/10.1007/978-3-030-70115-4_4.
23. Thalheimer U., Triantos C., Samonakis D. et al. Endogenous heparinoids in acute variceal bleeding // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, № 2. – P. 310. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.051474>.
24. Yan T., Fei H., Dong L., Changfu J. Case report: New clinical clue of hyper-endogenous heparinization provides an imperative guideline for Treatment of Postpartum Hemorrhage with DIC via TEG guides and protamine intervention // *preprint Research Square.* – 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-35288/v1>.
25. Varki A., Kornfeld S. Historical background and overview // *EU Gas Secur Archit.* – 2022. – P. 5–25. <https://doi.org/10.1101/GLYCOBIOLOGY.4E.1>.
26. Villalba N., Baby S., Yuan S. Y. The endothelial glycocalyx as a double-edged sword in microvascular homeostasis and pathogenesis // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 711003. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.711003>.
27. Wang S., Qi C., Liu Z. et al. Endogenous heparin-like substances may cause coagulopathy in a patient with severe postpartum hemorrhage // *Transfus Med Hemotherapy.* – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 337. <https://doi.org/10.1159/000504610>.
28. Yassen K. A., Refaat E. K., Helal S. M. et al. Detection and quantification of perioperative heparin-like effects by rotational thromboelastometry in living-donor liver transplant recipients: a prospective observational study // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2023. – Vol. 39, № 2. – P. 285–291. https://doi.org/10.4103/JOACP.JOACP_521_21.
29. Yu Y., Bruzdoski K., Kostousov V. et al. Structural characterization of a clinically described heparin-like substance in plasma causing bleeding // *Carbohydr Polym.* – 2020. – Vol. 244. – P. 116443. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116443>.
30. Zhang Q., Yan C., Xu L. et al. The treatment effect of protamine on severe coagulopathy in Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: case reports and literature review // *Indian J. Hematol.* – 2021. – Vol. 37, № 1. – P. 90–95. <https://doi.org/10.1007/S12288-020-01308-6>.
- rescent quenching method. *Clin Appl Thromb.*, 2020, vol. 28. <https://doi.org/10.1177/10760296221144047>.
14. Patterson E. K., Cepinskas G., Fraser D. D. Endothelial glycocalyx degradation in critical illness and injury. *Frontiers in Medicine*, 2022, pp. 898592. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.711003>.
15. Rowlands D., Sugahara K., Kwok J. Glycosaminoglycans and glycomimetics in the central nervous system. *Molecules*, 2015, no. 3, pp. 3527. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES20033527>.
16. Said J. M. The role of proteoglycans in contributing to placental thrombosis and fetal growth restriction. *J Pregnancy*, 2011, pp. 928381. <https://doi.org/10.1155/2011/928381>.
17. Schött U., Solomon C., Fries D. et al. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.*, 2016, no. 1, pp. 1–8. <https://doi.org/10.1186/S13049-016-0239-Y/TABLES/2>.
18. Senzolo M., Coppell J., Cholongitas E. et al. The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, no. 3, pp. 227–236. <https://doi.org/10.1097/MBC.0B013E328010BD3D>.
19. Senzolo M., Cholongitas E., Thalheimer U. et al. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin Liver Dis.*, 2009, no. 1, pp. 43–53. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2008.09.004>.
20. Senzolo M., Agarwal S., Zappoli P. et al. Heparin-like effect contributes to the coagulopathy in patients with acute liver failure undergoing liver transplantation. *Liver Int*, 2009, no. 5, pp. 754–759. <https://doi.org/10.1111/J.1478-3231.2009.01977.X>.
21. Sobczak A. I. S., Pitt S. J., Stewart A. J. Glycosaminoglycan Neutralization in Coagulation Control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, no 6, P. 1258. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311102>.
22. Song Y., Zhang F., Linhardt R. J. Glycosaminoglycans. *Adv Exp Med Biol*, 2021, vol. 1325, pp. 103–116. https://doi.org/10.1007/978-3-030-70115-4_4.
23. Thalheimer U., Triantos C., Samonakis D. Endogenous heparinoids in acute variceal bleeding. *Gut*, 2005, no. 2, pp. 310. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.051474>.
24. Yan T., Fei H., Dong L., Changfu J. Case report: New clinical clue of hyper-endogenous heparinization provides an imperative guideline for Treatment of Postpartum Hemorrhage with DIC via TEG guides and protamine intervention. *Preprint Research Square*, 2020, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-35288/v1>.
25. Varki A., Kornfeld S. Historical Background and Overview. *EU Gas Secur Archit*, 2022, pp. 5–25. <https://doi.org/10.1101/GLYCOBIOLOGY.4E.1>.
26. Villalba N., Baby S., Yuan S. Y. The Endothelial Glycocalyx as a Double-Edged Sword in Microvascular Homeostasis and Pathogenesis. *Front Cell Dev Biol*, 2021, vol. 9, pp. 711003. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2021.711003>.
27. Wang S., Qi C., Liu Z. et al. Endogenous heparin-like substances may cause coagulopathy in a patient with severe postpartum hemorrhage. *Transfus Med Hemotherapy*, 2020, no 4, P. 337. <https://doi.org/10.1159/000504610>.
28. Yassen K. A., Refaat E. K., Helal S. M. Detection and quantification of perioperative heparin-like effects by rotational thromboelastometry in living-donor liver transplant recipients: A prospective observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2023, no. 2, pp. 285–291. https://doi.org/10.4103/JOACP.JOACP_521_21.
29. Yu Y., Bruzdoski K., Kostousov V. et al. Structural characterization of a clinically described heparin-like substance in plasma causing bleeding. *Carbohydr Polym*, 2020, , vol. 244, pp. 116443. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116443>.
30. Zhang Q., Yan C., Xu L. et al. The treatment effect of protamine on severe coagulopathy in Epstein–Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: case reports and literature review. *Indian J Hematol*, 2020, vol. 37, no. 1, pp. 90–95. <https://doi.org/10.1007/S12288-020-01308-6>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» МЗ РФ, Россия, Москва, ул. акад. Опарина, д. 4

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, 4, Academician Oparin str., Moscow, 177997, Russia

Безнощенко Ольга Сергеевна

канд. мед. наук, научный сотрудник института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, врач клинической лабораторной диагностики отделения анестезиологии-реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В. И. Кулакова.
E-mail: o_beznoshchenko@oparina4.ru,
ORCID: 0000-0003-4645-8976

Острик Кирилл Анатольевич

врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В. И. Кулакова.
E-mail: k_ostrik@oparina4.ru, ORCID: 0009-0005-6064-665C

Парфенова Ольга Анатольевна

врач-гематолог отделения анестезиологии-реанимации? Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В. И. Кулакова.
E-mail: o_parfenova@oparina4.ru,
ORCID: 0000-0003-4492-0426

Силаев Борислав Владимирович

канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, зав. отделением анестезиологии-реанимации, директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В. И. Кулакова.
E-mail: b_silaev@oparina4.ru, ORCID: 0000-0002-9698-3915

Beznoshchenko Olga S.

Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow of the Institute of Anesthesiology, Intensive Care and Transfusiology, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of the Department Anesthesiology and Intensive Care, Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.
E-mail: o_beznoshchenko@oparina4.ru,
ORCID: 0000-0003-4645-8976

Ostrik Kirill A.

Anesthesiologist and Intensivist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.
E-mail: k_ostrik@oparina4.ru, ORCID: 0009-0005-6064-665C

Parfenova Olga A.

Hematologist of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology.
E-mail: o_parfenova@oparina4.ru,
ORCID: 0000-0003-4492-0426

Silaev Borislav V.

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Director of the Institute of Anesthesiology and Intensive Care and Transfusiology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
E-mail: b_silaev@oparina4.ru, ORCID: 0000-0002-9698-3915