

Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы

А. И. Баранич, А. А. Сычев, И. А. Савин, А. А. Полупан, А. В. Ошоров, А. А. Потапов

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко Минздрава России,
Россия, 125047, г. Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д.16

Coagulopathy in the Acute Phase of Traumatic Brain Injury

Anastasia I. Baranich, Aleksandr A. Sychev, Ivan A. Savin, Aleksandr A. Polupan,
Andrei V. Oshorov, Aleksandr A. Potapov

N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia,
16 Tverskaya-Yamskaya 4th Str., 125047 Moscow, Russia

Острая черепно-мозговая травма (ЧМТ) может сопровождаться развитием коагулопатии. При этом в условиях риска развития или прогрессирования геморрагических проявлений в веществе головного мозга, нормальное функционирование гемостаза имеет критическое значение.

Цель исследования: определение частоты развития коагулопатии в остром периоде изолированной ЧМТ и выявление взаимосвязи вариантов нарушения гемостаза с тяжестью ЧМТ.

Материалы и методы. Проанализировали 323 истории болезни пациентов с ЧМТ, госпитализированных в ОРИТ Центра нейрохирургии с 2008 г. по 2016 г., из них в исследование включили 118 пациентов. Критерии включения: острая изолированная ЧМТ, госпитализация в первые 72 часа после травмы, молодой и средний возраст пациентов. При поступлении в стационар все пациенты оценены по шкале комы Глазго (ШКГ) и разделены на две группы: 1 — тяжелая ЧМТ, 2 — ЧМТ умеренной и легкой степени тяжести. Всем пациентам проведены исследования гемостаза (АЧТВ, ПТИ, концентрация фибриногена, число тромбоцитов).

Результаты. У 63,6% пациентов с острой ЧМТ выявили признаки нарушения гемостаза, большинство из которых (55,1%) носили гипокоагуляционный характер и наблюдались в группе тяжелой ЧМТ (62,5%). Наиболее частыми признаками коагулопатии являлись снижение уровня ПТИ менее 70% и тромбоцитопения — менее $150 \times 10^9/\text{л}$. Между развитием тромбоцитопении и неблагоприятным исходом (1–3 балла по Шкале Исходов Глазго (ШИГ)) выявили корреляционную взаимосвязь слабой силы ($r=0,276$; $p=0,002$).

Заключение. На этапе поступления в стационар коагулопатию диагностировали у 63,6% пациентов в остром периоде ЧМТ, при этом преобладали гипокоагуляционные изменения. Коагулопатию достоверно чаще выявляли у пациентов в остром периоде тяжелой ЧМТ (ШКГ ≤ 8 баллов).

Механизмы ЧМТ-ассоциированной коагулопатии до сих пор не до конца изучены; необходимо дальнейшее исследование вклада тромбоцитарного, плазменного и фибринолитического компонентов в формирование коагулопатии, что, вероятно, требует использования, в том числе, интегральных методов диагностики гемостаза.

Ключевые слова: ЧМТ-ассоциированная коагулопатия; черепно-мозговая травма; гемостаз; коагулопатия

Acute traumatic brain injury (TBI) can be accompanied by coagulopathy. In TBI, when an increased risk of hemorrhagic lesions in the brain tissue exists, keeping the normal hemostasis is crucial.

The aim: to determine the incidence of coagulopathy in the acute phase of isolated TBI and identify the correlation between the types of hemostasis disorders and the severity of TBI.

Materials and methods. We analyzed 323 case records of patients with TBI hospitalized to the Neurosurgery Center ICU from 2008 to 2016, 118 of them were included in the study. Criteria for inclusion were acute isolated TBI, hospitalization in the first 72 hours after injury, young and middle-aged patients. On admission to the hospital, all patients were assessed according to the Glasgow Coma Scale (GCS) and divided into two groups: group 1 with severe TBI, group 2 with mild and moderate TBI. All patients underwent blood coagulation testing (APTT, PTI, fibrinogen concentration, platelet count).

Results. In 63.6% of patients with acute TBI coagulopathy were found, most of them (55.1%) had hypocoagulability state and were observed in the group of severe PMT (62.5%). The most frequent signs of coagulopa-

Адресс для корреспонденции:

Анастасия Ивановна Баранич
E-mail: abaranich@nsi.ru

Correspondence to:

Anastasia I. Baranich
E-mail: abaranich@nsi.ru

thy were reduced PTI of less than 70% and thrombocytopenia of less than $150 \times 10^9/l$. A weak correlation ($R=0.276$; $P=0.002$) was found between the development of thrombocytopenia and adverse outcomes (1–3 points according to GOS).

Conclusion. on hospital admission coagulopathy was diagnosed in 63,6% of patients in the acute phase of TBI, hypocoagulability state prevailed. Coagulopathy was significantly more common in patients in the acute phase of severe TBI ($GCS \leq 8$ points).

The mechanisms of TBI-associated coagulopathy have not yet been fully clarified. Further studies of the role of platelet, plasma and fibrinolytic components in the development of coagulopathy are warranted, which require more comprehensive methods of hemostasis investigation.

Keywords: hemostasis; traumatic brain injury; TBI-associated coagulopathy

DOI:10.15360/1813-9779-2020-1-27-34

Введение

Острая черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из лидирующих причин смертности и тяжелой инвалидизации лиц молодого и среднего возраста [1]. Признано, что в ряде случаев ЧМТ сопровождается нарушениями системы гемостаза [2–4], обуславливающими повышение риска геморрагической трансформации контузионных очагов и увеличения объема интракраниальной гематомы. В то же время, по данным некоторых исследований, развитие коагулопатии может стать причиной формирования микротромбов, что приводит к развитию ишемических повреждений головного мозга [5]. Кроме того, формирование коагулопатии, ассоциированной с ЧМТ, связано с высокой частотой гемотрансфузий, длительным лечением в отделении реанимации, повышенным риском развития полиорганной недостаточности, кратном увеличении риска летального исхода и значимо высоким уровнем инвалидизации, и, таким образом, является одним из важнейших независимых предикторов неблагоприятного исхода [6–9]. В исследовании Stein и др. [10] продемонстрировано, что более чем у 80% пациентов с признаками гипокоагуляции, выявленными на этапе поступления в стационар, формируются вторичные повреждения головного мозга, которые при отсутствии коагулопатии развивались только в 31% случаев. В работе Allard и др. [8] показано четырехкратное увеличение риска летального исхода у пациентов с коагулопатией и признаками прогрессирования геморрагических очагов, выявленных по данным КТ [4].

В настоящее время отсутствует точное определение ЧМТ-ассоциированной коагулопатии, в связи с чем частота ее возникновения широко варьирует по данным различных исследований и может достигать 90% [11, 12]. Механизмы ЧМТ-ассоциированной коагулопатии, как и ее характерные лабораторные признаки, остаются не верифицированы, однако их понимание позволит выявить пациентов группы риска развития геморрагических или ишемических очагов и улучшить качество их лечения.

Introduction

Acute traumatic brain injury (TBI) is one of the leading causes of morbidity and mortality in young and middle-aged people [1]. In some cases, TBI can be accompanied by abnormal coagulation [2–4], resulting in an increased risk of hemorrhagic transformation of contusion foci and an increase in the volume of intracranial hematoma. At the same time, the development of coagulopathy may lead to the formation of microthrombi, causing ischemic brain damage [5]. In addition, coagulopathy related to TBI associates with high rate of blood transfusions, prolonged treatment in the intensive care unit, increased risk of multiple organ failure, dramatic increase in the risk of death and significantly higher level of disability, and thus is one of the most important independent predictors of adverse outcome [6–9]. The study by Stein et al. [10] demonstrated that more than 80% of patients with hypocoagulability state found on hospital admission develop secondary brain damage, which in the absence of coagulopathy was seen only in 31% of cases. Allard et al. [8] showed a fourfold increase in the risk of death in patients with coagulopathy and signs of hemorrhagic foci progression revealed by CT data [4].

Currently, there is no precise definition of TBI-associated coagulopathy, therefore, its incidence varies widely according to different studies and can reach 90% [11, 12]. The mechanisms of TBI-associated coagulopathy, as well as its typical laboratory signs, remain to be verified, and their understanding will allow to identify patients at risk of developing hemorrhagic or ischemic foci and improve the quality of their treatment.

The aim of this study was to determine the incidence of coagulopathy in the acute phase of isolated TBI, its most characteristic signs, as well as to check the correlation between types of coagulation disorders and TBI severity.

Materials and Methods

We analyzed 323 case records of patients with TBI hospitalized in the intensive care unit of the Neurosurgery Center from 2008 to 2016, of which 118 patients who met the criteria for inclusion were included in the retrospective study.

Целью исследования — определение частоты развития коагулопатии в остром периоде изолированной ЧМТ, ее наиболее характерных признаков, а также выявление взаимосвязи вариантов нарушения гемостаза с тяжестью ЧМТ.

Материал и методы

Проанализировали 323 истории болезни пациентов с ЧМТ, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии Центра нейрохирургии с 2008 г. по 2016 г., из них в ретроспективное исследование включили 118 пациентов, соответствующих критериям включения.

Критериями включения в исследование являлись: наличие острой изолированной ЧМТ, госпитализация в первые 72 часа после травмы, молодой и средний возраст пациентов (от 18 до 59 лет). К критериям невключения в исследование относили: наличие данных о трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) в течение 7 суток до госпитализации, прием антикоагулянтов и антиагрегантов, имеющиеся нарушения функций печени, фоновая коагулопатия или тромбофилия, данные о недавнем перенесенном нейрохирургическом вмешательстве, а также наличие независимых факторов риска развития коагулопатии, таких как массивная кровопотеря, гипотермия (менее 35°C) и ацидоз (рН менее 7,35 по данным КОС артериальной крови).

При поступлении в стационар всех пациенты оценили по шкале ком Глазго (ШКГ) и разделили на 2 группы: 1 группа (основная) — тяжелая ЧМТ (ШКГ 8 баллов и менее), 2 группа (контрольная) — ЧМТ умеренной и легкой степени тяжести (ШКГ 9–15 баллов). У всех пациентов выполнили исследования системы гемостаза (АЧТВ, ПТИ, концентрация фибриногена, число тромбоцитов) при поступлении пациента в стационар. На основании ряда публикаций, посвященных исследованиям гемостаза [13–16], и референсных значений показателей свертывающей системы крови, полученные данные квалифицировали как:

1. Нормокоагуляция — все показатели свертывающей системы крови в пределах нормальных значений: АЧТВ 25–35 сек, ПТИ 80–120%, концентрация фибриногена 1,7–4,4 г/дл и число тромбоцитов $150\text{--}410 \times 10^9/\text{л}$;

2. Гипокоагуляция — при наличии одного из показателей: АЧТВ более 35 сек, ПТИ менее 80%, концентрация фибриногена менее 1,7 г/дл, число тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$;

3. Гиперкоагуляция — при наличии одного из показателей: АЧТВ менее 25 сек, ПТИ более 120%, концентрация фибриногена более 4,4 г/дл.

Эпидемиологические данные для обеих групп представлены в табл. 1. Группы статистически достоверно не отличались по полу и возрасту.

Для статистической обработки результатов применяли программу «STATISTICA 6.0». При статистической обработке данных нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представляли как $M \pm SD$ (M — средняя, SD — стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиану (25 и 75 про-

The inclusion criteria were acute isolated TBI, hospitalization in the first 72 hours after the injury, young and middle age of patients (18 to 59 years). The non-inclusion criteria were known fresh frozen plasma transfusion within 7 days prior to hospitalization, use of anticoagulants and antiaggregants, pre-existing liver dysfunction, coagulopathy or thrombophilia, documented recent neurosurgical interventions as well as independent risk factors for coagulopathy, such as massive blood loss, hypothermia (less than 35°C) and acidosis (pH less than 7.35 in arterial blood).

On admission, all patients were assessed according to the Glasgow Coma Scale (GCS) and divided into 2 groups. Group 1 (main) patients had severe TBI (GCS score 8 and less), Group 2 (control) patients had mild and moderate TBI (GCS score 9–15). Hemostasis testing (APTT, PTI, fibrinogen concentration, platelet count) was performed in all patients on admission. Based on several papers studying hemostasis [13–16] and reference values of blood coagulation system parameters, the obtained data were qualified as:

1. Normocoagulability where all blood coagulation indices were within normal values (APTT 25–35 sec, PTI 80–120%, fibrinogen concentration 1.7–4.4 g/dL and platelet count $150\text{--}410 \times 10^9/\text{l}$)

2. Hypocoagulability with one or more of the following: APTT > 35 sec, PTI < 80%, fibrinogen concentration < 1.7 g/dl, platelet count < $150 \times 10^9/\text{l}$

3. Hypercoagulability with one or more of the following: APTT < 25 sec, PTI > 120%, fibrinogen concentration > 4.4 g/dL.

Epidemiological data for both groups are presented in table 1. The groups did not differ significantly by sex and age.

The statistical analysis of the results was performed using the «STATISTICA 6.0» software. During statistical analysis of data, the distribution normality was tested by Kolmogorov–Smirnov criterion. The data were presented as $M \pm SD$ (M — mean, SD — standard deviation) in normal distribution and as median (25 and 75 percentiles) in non-normal distribution. The Mann–Whitney criterion was used for comparison of two groups, the differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. To determine the relationship between GOS outcomes and hemostasis, a correlation analysis was performed using Pearson and Spearman methods (≤ 0.2 was considered very weak correlation; 0.2–0.5 — weak correlation; 0.5–0.7 — moderate correlation; 0.7–0.9 — strong correlation; > 0.9 — very strong correlation).

Results and Discussion

Epidemiology and type of hemostatic disorders in TBI. Coagulopathy was found in 63,6% of patients with acute TBI on admission to ICU (table 2). The majority of the patients (55.1%) had hypocoagulability states, while hypercoagulation was observed only in 8.5% of patients.

Hypocoagulability in TBI can be attributed to the excessive activation of hemostasis by the tissue factor present in large quantities in brain tissue, which leads to further depletion of blood-clotting factors [17]. However, the TBI-associated coagulopathy is a complex process that affects all stages

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп.
Table 1. Patient profile.

Parameters	Values of parameters in groups		P
	Main, n=88	Control, n=30	
Sex			
men	67 (76.1%)	21 (70.0%)	ns
women	21 (23.9%)	9 (30.0%)	ns
Age, years, mean±SD (min–max)	31.4±10.8 (18–59)	33.1±12.0 (18–59)	ns

Note. For Tables 1–3 and Figure 1: ns — non significant ($P>0.05$)

Примечание. Для табл. 1, 2, рис.: Parameters — параметры; values of ... in groups — значения ... в группах; main — основная; control — контрольная; sex — пол; men — мужчины; women — женщины; age, years, mean — возраст, лет, среднее; ns — отсутствие отличий между группами ($p>0,05$).

Таблица 2. Варианты изменений гемостаза при ЧМТ.
Table 2. Hemostasis changes in TBI.

Parameters	Values of parameters in groups		
	Main, n=88	Control, n=30	Total, n=118
Гипокоагуляемость	55 (62.5%)	10 (33.3%)	65 (55.1%)
Нормокоагуляемость	25 (28.4%)	18 (60%)	43 (36.4%)
Гиперкоагуляемость	8 (9.1%)	2 (6.7%)	10 (8.5%)

Примечание. Total — всего; Гипо-/Нормо-/Гиперкоагуляемость — Гипо-/Нормо-/Гиперкоагуляция.

центили) — при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна–Уитни, при этом различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для определения взаимосвязи исходов по ШИГ с показателями гемостаза провели корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана ($\leq 0,2$ — очень слабая корреляция; $0,2–0,5$ слабая корреляция; $0,5–0,7$ — средняя корреляция; $0,7–0,9$ — высокая корреляция; более $0,9$ — очень высокая корреляция).

Результаты и обсуждение

Эпидемиология и характер нарушений гемостаза при ЧМТ. У 63,6% пациентов с острой ЧМТ при поступлении в ОРИТ выявили признаки нарушения гемостаза (табл. 2). Преобладающее большинство нарушений (55,1%) носили гипокоагуляционный характер, в то время как гиперкоагуляцию наблюдали лишь у 8,5% пациентов.

Наличие признаков гипокоагуляции при ЧМТ можно объяснить чрезмерной активацией гемостаза тканевым фактором, содержащимся в большом количестве в ткани мозга, что обуславливает дальнейшее истощение факторов свертывания крови [17]. Однако коагулопатия, ассоциированная с ЧМТ, представляет собой комплексный процесс, затрагивающий все звенья гемостаза. Поврежденный эндотелий церебральных сосудов также приводит к гиперактивации тромбоцитов с последующим снижением их числа и реактивности [12]. Кроме того, при ЧМТ наблюдается значимое увеличение уровня прокоагулянтных микровезикул [18], которые могут не только являться альтернативным источником тканевого фактора, но также содержат фосфатидилсерин, способствующий образованию прокоагулянтных комплексов [19]. Так же одним из

of hemostasis. Damaged cerebral vascular endothelium also causes platelet hyperactivation with a consequent reduction in platelet number and reactivity [12]. In addition, a significant increase in the level of procoagulant microvesicles is observed in TBI [18]. The vesicles may not only be an alternative source of tissue factor, but also contain phosphatidylserine promoting the formation of procoagulant complexes [19]. One of the mechanisms of this coagulopathy is fibrinolysis enhancement [20].

Laboratory signs of TBI-associated coagulopathy. In most studies, the criterion for TBI-associated coagulopathy was hypocoagulability state manifested as abnormality of one or more laboratory hemostasis parameters (prolonged APTT, reduced PTI or platelet count) [21]. Our results (table 3) show that the most common signs of coagulopathy in the severe TBI group were reduced PTI (less than 70%) and platelet count below $150 \times 10^9/l$ (fig.). Similar data were obtained in the Wafaisade et al. study, which included 3114 patients with isolated TBI [22]. The authors also point out that the decrease in platelet count and PTI is the most typical sign of hemostasis disorders in TBI.

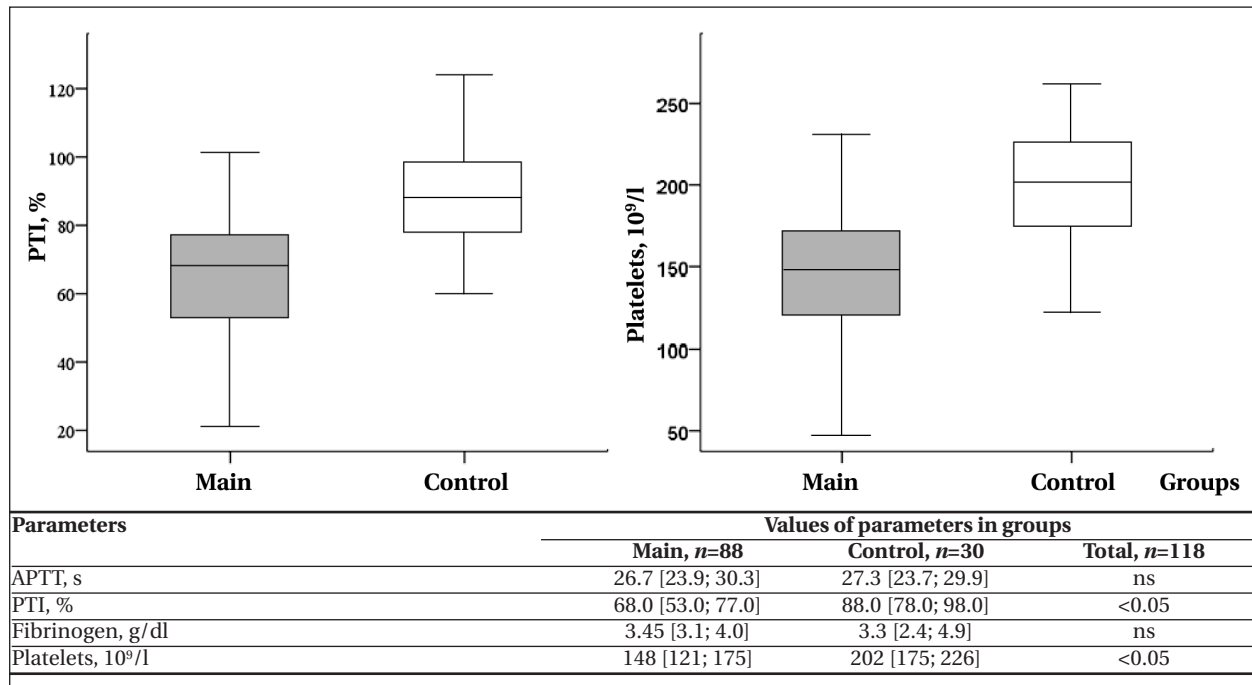
Hypercoagulability was found in 8.5% of TBI patients and manifested as increased fibrinogen levels, which may have been due to a severe systemic inflammatory response associated with TBI, since inflammatory cytokines (such as interleukin-6 and interleukin-1), which become elevated after TBI, participate in the fibrinogen production [8]. However, this claim requires further research.

The link between TBI severity and the development of coagulopathy. Coagulopathy was most commonly observed in the severe TBI group, which can probably be explained by the potentially more significant brain tissue damage: signs of hypocoagulability were observed in 62.5% of patients with severe isolated TBI. In a study by Talving et al. including

Таблица 3. Взаимосвязь между исходами по ШИГ и уровнем тромбоцитов.
Table 3. Correlation between GOS outcomes and platelet count.

Platelet count	GOS score			χ^2 P
	1	2–3	4–5	
$<100 \times 10^9/l$	3 (33.3%)	6 (14.6%)	2 (2.9%)	$\chi^2=10.783$
$\geq 100 \times 10^9/l$	6 (66.7%)	35 (85.4%)	66 (97.1%)	P=0.005

Примечание. Platelet count — содержание тромбоцитов; GOS score — ШИГ, баллы.



Средние значения исследуемых показателей и наиболее характерные лабораторные признаки изменений гемостаза.
Mean values of the studied parameters and the most common laboratory hemostasis changes.

Note. The comparative analysis data are presented as an integrative 95% range of the parameter without extreme points, contours, median value and 25% and 75% quartiles; P — significance of differences; ns — no significant differences between groups.

Примечание. PTI — ПТИ; Platelets — тромбоциты; АРТТ, s — АЧТВ, сек. Данные сравнительного анализа представлены в виде интегративного 95% размаха показателя без экстремальных значений и контуров, срединного диапазона, ограниченного значениями 25% и 75% квантиля, медианы.

механизмов данной коагулопатии является усиление фибринолиза [20].

Лабораторные признаки ЧМТ-ассоциированной коагулопатии. В большинстве работ, критериями ЧМТ-ассоциированной коагулопатии являются гипокоагуляционные изменения как минимум одного лабораторного показателя оценки гемостаза (удлинение АЧТВ, снижение значения ПТИ или уменьшение числа тромбоцитов) [21]. Полученные результаты (табл. 3) демонстрируют, что наиболее частыми признаками коагулопатии в группе тяжелой ЧМТ является снижение значения ПТИ ниже референсных (менее 70%) и тромбоцитопения — менее $150 \times 10^9/l$ (рис.). Сходные данные получены в исследовании Wafaisade и соавт., включившем 3114 пациентов с изолированной ЧМТ [22]. Авторы также указывают, что снижение числа тромбоцитов и значения ПТИ являются наиболее характерными признаками нарушений гемостаза при ЧМТ.

Гиперкоагуляционные изменения, выявленные у 8,5% пациентов с ЧМТ, проявлялись в виде

436 patients with TBI (392 with blunt head injuries, 44 with penetrating wounds), the authors demonstrate that coagulopathy is significantly more common in patients with penetrating wounds and also recognize severe brain damage (GCS below 8) as an independent risk for coagulopathy development [7].

Correlation between coagulopathy and outcomes according to the GOS. Pearson's correlation coefficient was used to test the correlation between platelet count and GOS outcomes. A weak correlation ($R=0.276$; $P=0.002$) was found (table 3).

Several studies have demonstrated that thrombocytopenia and probable thrombocytopenia contribute significantly to the development of coagulopathy associated with TBI [23–27]. A decrease in platelet count below $175 \times 10^9/l$ has been shown to significantly increase the risk of progression of hemorrhagic foci, while thrombocytopenia below $100 \times 10^9/l$ causes a nine-fold increase in risk of death [28, 29]. According to Sun et al., thrombocytopenia and thrombocytopenia can be diagnosed even several days after the trauma [30].

увеличения уровня фибриногена, что, возможно, было связано с выраженной системной воспалительной реакцией на фоне ЧМТ, т.к. воспалительные цитокины (такие как интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 (IL-1)), содержание которых повышается после ЧМТ, участвуют в синтезе фибриногена [8]. Однако данное утверждение требует дальнейшего исследования.

Связь тяжести ЧМТ и развития коагулопатии. Чаще всего коагулопатии наблюдали в группе тяжелой ЧМТ, что, вероятно, можно объяснить потенциально более значимым повреждением мозговой ткани: признаки гипокоагуляции наблюдали у 62,5% пациентов с тяжелой изолированной ЧМТ. В исследовании Talving и др., включившем 436 пациентов с ЧМТ (392 пациента со слепыми ранениями головы, 44 — с проникающими), авторы демонстрируют, что коагулопатии встречаются значимо чаще у пациентов с проникающими ранениями, а также признают тяжелое повреждение головного мозга (ШКГ менее 8 баллов) одним из независимых рисков формирования коагулопатии [7].

Корреляция между наличием коагулопатии и исходами по ШИГ. Для исследования взаимосвязи исходов по ШИГ и числа тромбоцитов применили коэффициент корреляции Пирсона, выявили корреляционную взаимосвязь слабой силы ($r=0,276$; $p=0,002$) (табл. 3).

В ряде работ продемонстрировано, что тромбоцитопения и вероятная тромбоцитопатия вносят значимый вклад в формирование коагулопатии, ассоциированной с ЧМТ [23–27]. Было показано, что снижение числа тромбоцитов менее $175 \times 10^9/\text{л}$ достоверно увеличивает риск прогрессирования геморрагических очагов, в то время как тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ девятикратно увеличивает риск летального исхода [28, 29]. По данным Sun и др., тромбоцитопения и тромбоцитопатия могут быть диагностированы даже через несколько дней после эпизода травмы [30].

В исследовании IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI), включившем 8686 пациентов с ЧМТ, продемонстрировано, что удлинение протромбинового времени (и, как следствие, укорочение ПТИ) является одним из независимых предикторов неблагоприятного исхода [31].

В данном исследовании отсутствует какая-либо корреляция между исходами по ШКГ и значением ПТИ, что можно объяснить сравнительно небольшим числом исследованных пациентов.

К сожалению, стандартные тесты системы гемостаза, такие как АЧТВ, ПТИ, концентрация фибриногена не всегда отображают реальное состояние системы гемостаза, поскольку

The IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI) study, which included 8686 patients with TBI, demonstrated that prothrombin time prolongation (and, as a consequence, PTI shortening) is one of the independent predictors of adverse outcomes [31].

Our study did not show any correlation between outcomes on GCS and PTI values, which can be attributed to relatively small number of patients studied.

Unfortunately, standard tests of the hemostasis system such as APTT, PTI, fibrinogen concentration do not always represent the real state of the hemostasis as they are performed in a plasma sample without consideration of the interaction of coagulation factors with platelets, blood cells and vascular endothelium. Complex and multifactorial coagulation disorders, such as TBI-associated coagulopathy, probably require a more rigorous investigation using integral tests such as thromboelastography and thromboelastometry. The data from these tests will allow to discover more accurate predictors of adverse outcomes.

Conclusion

On admission, coagulopathy was diagnosed in 63.6% of patients with acute isolated TBI, with most of these changes developing in patients with severe PMT and manifesting as hypocoagulability state. The most typical laboratory signs of the coagulopathy were thrombocytopenia and reduced PTI. However, the standard coagulation tests are not sensitive to several other possible mechanisms of coagulopathy, e. g. platelet abnormalities and fibrinolysis, therefore the use of additional investigations or integral hemostasis testing is likely helpful for selecting the targeted coagulopathy treatment as well as identifying adverse outcome predictors.

выполняются в образце плазмы, таким образом не учитывается взаимодействие факторов коагуляции с тромбоцитами, элементами клеток крови и эндотелием сосудов. Сложные и многофакторные нарушения гемостаза, такие как ЧМТ-ассоциированная коагулопатия, вероятно требуют более тщательной диагностики с помощью интегральных методов исследования, таких как тромбоэластография и тромбоэластометрия, а полученные данные этих тестов позволят выявить более точные предикторы неблагоприятного исхода.

Заклучение

На этапе поступления в стационар ЧМТ-ассоциированную коагулопатию диагностировали у 63,6% пациентов с острой изолированной ЧМТ, при этом в большинстве случаев данные изменения развивались у пациентов с

тяжелой ЧМТ и носили гипокоагуляционный характер. Наиболее характерными лабораторными признаками данной коагулопатии являлись тромбоцитопения и снижение значений ПТИ. Однако, стандартные коагуляционные тесты не чувствительны к ряду других возможных патофизиологических механизмов коагу-

Литература

1. Boto G.R., Gomez P.A., De La Cruz J., Lobato R.D. Severe head injury and the risk of early death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (9) : 1054–1059. PMID: 16740580. PMID: 16740580. PMID: 16740580. DOI: 10.1136/jnnp.2005.087056
2. Juratli T.A., Zang B., Litz R.J., Sitoci K.H., Aschenbrenner U., Gottschlich B., Daubner D., Schackert G., Sobottka S.B. Early hemorrhagic progression of traumatic brain contusions: frequency, correlation with coagulation disorders, and patient outcome: a prospective study. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (17): 1521–1527. PMID: 24738836. DOI: 10.1089/neu.2013.3241
3. Oertel M., Kelly D.F., McArthur D., Boscardin W.J., Glenn T.C., Lee J.H., Gravori T., Obukhov D., McBride D.Q., Martin N.A. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *J Neurosurg*. 2002; 96 (1): 109–116. PMID: 11794591. DOI: 10.3171/jns.2002.96.1.0109
4. Баранич А. И., Сычев А.А., Савин И. А., Полупан А. А., Ошоров А. В., Потапов А. А. Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 85–95. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-85-95.
5. Stein S.C., Smith D.H. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2004; 1 (4): 479–488. PMID: 16174954. DOI: 10.1385/NCC: 1: 4: 479
6. Epstein D.S., Mitra B., O'Reilly G., Rosenfeld J.V., Cameron P.A. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2014; 45 (5): 819–824. DOI: 10.1016/j.injury.2014.01.011
7. Talving P., Benfield R., Hadjizacharia P., Inaba K., Chan L.S., Demetriades D. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Trauma*. 2009; 66 (1): 55–61; discussion 61–2. PMID: 19131806. DOI: 10.1097/TA.0b013e318190c3c0
8. Allard C.B., Scarpelini S., Rhind S.G., Baker A.J., Shek P.N., Tien H., Fernando M., Tremblay L., Morrison L.J., Pinto R., Rizoli S.B. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2009; 67 (5): 959–967. PMID: 19901655. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181ad5d37
9. Maegele M., Lefering R., Yucel N., Tjardes T., Rixen D., Paffrath T., Simanski C., Neugebauer E., Bouillon B. AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007; 38 (3): 298–304. PMID: 17214989. DOI: 10.1016/j.injury.2006.10.003
10. Stein S.C., Graham D.I., Chen X.H., Smith D.H. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2004; 54 (3): 687–691; discussion 691. PMID: 15028145. DOI: 10.1227/01.neu.0000108641.98845.88
11. Zehrabchi S., Soghoian S., Liu Y., Carmody K., Shah L., Whittaker B., Sinert R. The association of coagulopathy and traumatic brain injury in patients with isolated head injury. *Resuscitation*. 2008; 76 (1): 52–56. PMID: 17706857. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.06.024
12. Carrick M.M., Tyroch A.H., Youens C.A., Handley T. Subsequent development of thrombocytopenia and coagulopathy in moderate and severe head injury: support for serial laboratory examination. *J Trauma*. 2005; 58 (4): 725–729; discussion 729–730. PMID: 15824648. DOI: 10.1097/01.ta.0000159249.68363.78
13. Ranucci M., Simioni P. Point-of-Care Tests for Severe Hemorrhage. A Manual for Diagnosis and Treatment. *Springer International Publishing*. 2016: 12–23, 160–163.
14. Nakashima M.O., Rogers H.J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res*. 2014; 49 (2): 85–94. PMID: 25025009. PMID: 25025009. PMID: 25025009. DOI: 10.5045/br.2014.49.2.85
15. Caspers M., Schäfer N., Fröhlich M., Bauerfeind U., Bouillon B., Mutschler M., Maegele M. How do external factors contribute to the hypocoagulable state in trauma-induced coagulopathy? — *In vitro* analysis of the lethal triad in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018; 26 (1): 66: 2018. PMID: 30111342. PMID: 30111342. PMID: 30111342. DOI: 10.1186/s13049-018-0536-8
16. Agren A., Wikman A.T., Holmstrom M., Ostlund A., Edgren G. Thromboelastography (TEG) compared to conventional coagulation tests in surgical patients — a laboratory evaluation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013; 73 (3): 214–220. PMID: 23402666. DOI: 10.3109/00365513.2013.765960
17. Herbert J.P., Guillolette A.R., Hammer R.D., Litofsky N.S. Coagulopathy in the Setting of Mild Traumatic Brain Injury: Truths and Consequences. *Brain Sci*; 2017: 7 (7). PMID: 28737691. PMID: 28737691. PMID: 28737691. DOI: 10.3390/brainsci7070092
18. Nekludov M., Mobarrez E., Gryth D., Bellander B.M., Wallen H. Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe iso-

лопатии, например тромбоцитопатии и фибринолизу, в связи с чем использование дополнительных исследований или интегральных методов оценки гемостаза, вероятно, могут помочь в выборе таргетной терапии коагулопатии, а также позволяют выявить предикторы неблагоприятного исхода.

References

1. Boto G.R., Gomez P.A., De La Cruz J., Lobato R.D. Severe head injury and the risk of early death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77 (9): 1054–1059. PMID: 16740580. PMID: 16740580. PMID: 16740580. DOI: 10.1136/jnnp.2005.087056
2. Juratli T.A., Zang B., Litz R.J., Sitoci K.H., Aschenbrenner U., Gottschlich B., Daubner D., Schackert G., Sobottka S.B. Early hemorrhagic progression of traumatic brain contusions: frequency, correlation with coagulation disorders, and patient outcome: a prospective study. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (17): 1521–1527. PMID: 24738836. DOI: 10.1089/neu.2013.3241
3. Oertel M., Kelly D.F., McArthur D., Boscardin W.J., Glenn T.C., Lee J.H., Gravori T., Obukhov D., McBride D.Q., Martin N.A. Progressive hemorrhage after head trauma: predictors and consequences of the evolving injury. *J Neurosurg*. 2002; 96 (1): 109–116. PMID: 11794591. DOI: 10.3171/jns.2002.96.1.0109
4. Baranich A.I., Sychev A.A., Savin I.A., Polupan A.A., Oshorov A.V., Potapov A.A. Hemostasis Disturbances in Patients in the Acute Period of Isolated Traumatic Brain Injury (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 85–95. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-85-95
5. Stein S.C., Smith D.H. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2004; 1 (4): 479–488. PMID: 16174954. DOI: 10.1385/NCC: 1: 4: 479
6. Epstein D.S., Mitra B., O'Reilly G., Rosenfeld J.V., Cameron P.A. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2014; 45 (5): 819–824. DOI: 10.1016/j.injury.2014.01.011
7. Talving P., Benfield R., Hadjizacharia P., Inaba K., Chan L.S., Demetriades D. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J Trauma*. 2009; 66 (1): 55–61; discussion 61–2. PMID: 19131806. DOI: 10.1097/TA.0b013e318190c3c0
8. Allard C.B., Scarpelini S., Rhind S.G., Baker A.J., Shek P.N., Tien H., Fernando M., Tremblay L., Morrison L.J., Pinto R., Rizoli S.B. Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2009; 67 (5): 959–967. PMID: 19901655. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181ad5d37
9. Maegele M., Lefering R., Yucel N., Tjardes T., Rixen D., Paffrath T., Simanski C., Neugebauer E., Bouillon B. AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU). Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*. 2007; 38 (3): 298–304. PMID: 17214989. DOI: 10.1016/j.injury.2006.10.003
10. Stein S.C., Graham D.I., Chen X.H., Smith D.H. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2004; 54 (3): 687–691; discussion 691. PMID: 15028145. DOI: 10.1227/01.neu.0000108641.98845.88
11. Zehrabchi S., Soghoian S., Liu Y., Carmody K., Shah L., Whittaker B., Sinert R. The association of coagulopathy and traumatic brain injury in patients with isolated head injury. *Resuscitation*. 2008; 76 (1): 52–56. PMID: 17706857. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.06.024
12. Carrick M.M., Tyroch A.H., Youens C.A., Handley T. Subsequent development of thrombocytopenia and coagulopathy in moderate and severe head injury: support for serial laboratory examination. *J Trauma*. 2005; 58 (4): 725–729; discussion 729–730. PMID: 15824648. DOI: 10.1097/01.ta.0000159249.68363.78
13. Ranucci M., Simioni P. Point-of-Care Tests for Severe Hemorrhage. A Manual for Diagnosis and Treatment. *Springer International Publishing*. 2016: 12–23, 160–163.
14. Nakashima M.O., Rogers H.J. Hypercoagulable states: an algorithmic approach to laboratory testing and update on monitoring of direct oral anticoagulants. *Blood Res*. 2014; 49 (2): 85–94. PMID: 25025009. PMID: 25025009. PMID: 25025009. DOI: 10.5045/br.2014.49.2.85
15. Caspers M., Schäfer N., Fröhlich M., Bauerfeind U., Bouillon B., Mutschler M., Maegele M. How do external factors contribute to the hypocoagulable state in trauma-induced coagulopathy? — *In vitro* analysis of the lethal triad in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018; 26 (1): 66: 2018. PMID: 30111342. PMID: 30111342. PMID: 30111342. DOI: 10.1186/s13049-018-0536-8
16. Agren A., Wikman A.T., Holmstrom M., Ostlund A., Edgren G. Thromboelastography (TEG) compared to conventional coagulation tests in surgical patients—a laboratory evaluation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013; 73 (3): 214–220. PMID: 23402666. DOI: 10.3109/00365513.2013.765960
17. Herbert J.P., Guillolette A.R., Hammer R.D., Litofsky N.S. Coagulopathy in the Setting of Mild Traumatic Brain Injury: Truths and Consequences. *Brain Sci*; 2017: 7 (7). PMID: 28737691. PMID: 28737691. PMID: 28737691. DOI: 10.3390/brainsci7070092
18. Nekludov M., Mobarrez E., Gryth D., Bellander B.M., Wallen H. Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe iso-

- lated traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (23): 1927–1933. PMID: 24956150. DOI: 10.1089/neu.2013.3168
19. *Mooberry, M.J., Key N.S.* Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. *Cytometry A*. 2016; 89 (2): 111–122. PMID: 25704723. PMCID: PMC4545474. DOI: 10.1002/cyto.a.22647
 20. *Kushimoto S., Yamamoto Y., Shibata Y., Sato H., Koide Y.* Implications of excessive fibrinolysis and alpha (2)-plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury. *Neurosurgery*. 2001; 49 (5): 1084–1089; discussion 1089–1090. PMID: 11846901. DOI: 10.1097/00006123-200111000-00011
 21. *Laroche M., Kutcher M.E., Huang M.C., Cohen M.J., Manley G.T.* Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012; 70 (6): 1334–1345. PMID: 22307074. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31824d179b
 22. *Wafaisade A., Lefering R., Tjardes T., Wutzler S., Simanski C., Paffrath T., Fischer P., Bouillon B., Maegele M.; Trauma Registry of DGU.* Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2010; 12 (2): 211–219. PMID: 19806475. DOI: 10.1007/s12028-009-9281-1
 23. *Wohlauer M.V., Moore E.E., Thomas S., Sauaia A., Evans E., Harr J., Silliman C.C., Ploplis V., Castellino FJ., Walsh M.* Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg*. 2012; 214 (5): 739–746. PMID: 22520693. PMCID: PMC3348700. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.050
 24. *Castellino FJ., Chapman M.P., Donahue D.L., Thomas S., Moore E.E., Wohlauer M.V., Fritz B., Yount R., Ploplis V., Davis P., Evans E., Walsh M.* Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76 (5): 1169–1176. PMID: 24747445. PMCID: PMC4065716. DOI: 10.1097/TA.0000000000000216
 25. *Neklyudov M., Bellander B.M., Blombäck M., Wallen H.N.* Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24 (11): 1699–1706. PMID: 18001200. DOI: 10.1089/neu.2007.0322
 26. *Briggs A., Gates J.D., Kaufman R.M., Calahan C., Gormley W.B., Havens J.M.* Platelet dysfunction and platelet transfusion in traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2015; 193 (2): 802–806. PMID: 25218281. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.016
 27. *Davis P.K., Musunuru H., Walsh M., Cassady R., Yount R., Losiniecki A., Moore E.E., Wohlauer M.V., Howard J., Ploplis V.A., Castellino FJ., Thomas S.G.* Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy. *Neurocrit Care*. 2013; 18 (2): p. 201–208. DOI: 10.1007/s12028-012-9745-6
 28. *Joseph B., Aziz H., Zangbar B., Kulvatunyou N., Pandit V., O’Keeffe T., Tang A., Wynne J., Friese R.S., Rhee P.* Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defined by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76 (1): 121–125. PMID: 24368366. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182a9cc95
 29. *Schnüriger B., Inaba K., Abdelsayed G.A., Lustenberger T., Eberle B.M., Barmparas G., Talving P., Demetriades D.* The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2010; 68 (4): 881–885. PMID: 20386283. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181d3cc58
 30. *Sun Y., Wang J., Wu X., Xi C., Gai Y., Liu H., Yuan Q., Wang E., Gao L., Hu J., Zhou L.* Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury—analysis of 242 cases. *Br J Neurosurg*. 2011; 25 (3): 363–368. DOI: 10.3109/02688697.2011.552650
 31. *Murray G.D., Butcher I., McHugh G.S., Lu J., Mushkudiani N.A., Maas A.I., Marmarou A., Steyerberg E.W.* Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007; 24 (2): 329–337. DOI: 10.1089/neu.2006.0035
- lated traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2014; 31 (23): 1927–1933. PMID: 24956150. DOI: 10.1089/neu.2013.3168
19. *Mooberry, M.J., Key N.S.* Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. *Cytometry A*. 2016; 89 (2): 111–122. PMID: 25704723. PMCID: PMC4545474. DOI: 10.1002/cyto.a.22647
 20. *Kushimoto S., Yamamoto Y., Shibata Y., Sato H., Koide Y.* Implications of excessive fibrinolysis and alpha (2)-plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury. *Neurosurgery*. 2001; 49 (5): 1084–1089; discussion 1089–1090. PMID: 11846901. DOI: 10.1097/00006123-200111000-00011
 21. *Laroche M., Kutcher M.E., Huang M.C., Cohen M.J., Manley G.T.* Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2012; 70 (6): 1334–1345. PMID: 22307074. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31824d179b
 22. *Wafaisade A., Lefering R., Tjardes T., Wutzler S., Simanski C., Paffrath T., Fischer P., Bouillon B., Maegele M.; Trauma Registry of DGU.* Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2010; 12 (2): 211–219. PMID: 19806475. DOI: 10.1007/s12028-009-9281-1
 23. *Wohlauer M.V., Moore E.E., Thomas S., Sauaia A., Evans E., Harr J., Silliman C.C., Ploplis V., Castellino FJ., Walsh M.* Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg*. 2012; 214 (5): 739–746. PMID: 22520693. PMCID: PMC3348700. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.050
 24. *Castellino FJ., Chapman M.P., Donahue D.L., Thomas S., Moore E.E., Wohlauer M.V., Fritz B., Yount R., Ploplis V., Davis P., Evans E., Walsh M.* Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76 (5): 1169–1176. PMID: 24747445. PMCID: PMC4065716. DOI: 10.1097/TA.0000000000000216
 25. *Neklyudov M., Bellander B.M., Blombäck M., Wallen H.N.* Platelet dysfunction in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2007; 24 (11): 1699–1706. PMID: 18001200. DOI: 10.1089/neu.2007.0322
 26. *Briggs A., Gates J.D., Kaufman R.M., Calahan C., Gormley W.B., Havens J.M.* Platelet dysfunction and platelet transfusion in traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2015; 193 (2): 802–806. PMID: 25218281. DOI: 10.1016/j.jss.2014.08.016
 27. *Davis P.K., Musunuru H., Walsh M., Cassady R., Yount R., Losiniecki A., Moore E.E., Wohlauer M.V., Howard J., Ploplis V.A., Castellino FJ., Thomas S.G.* Platelet dysfunction is an early marker for traumatic brain injury-induced coagulopathy. *Neurocrit Care*. 2013; 18 (2): p. 201–208. DOI: 10.1007/s12028-012-9745-6
 28. *Joseph B., Aziz H., Zangbar B., Kulvatunyou N., Pandit V., O’Keeffe T., Tang A., Wynne J., Friese R.S., Rhee P.* Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defined by routine laboratory tests: which laboratory values matter? *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76 (1): 121–125. PMID: 24368366. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182a9cc95
 29. *Schnüriger B., Inaba K., Abdelsayed G.A., Lustenberger T., Eberle B.M., Barmparas G., Talving P., Demetriades D.* The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*. 2010; 68 (4): 881–885. PMID: 20386283. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181d3cc58
 30. *Sun Y., Wang J., Wu X., Xi C., Gai Y., Liu H., Yuan Q., Wang E., Gao L., Hu J., Zhou L.* Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury—analysis of 242 cases. *Br J Neurosurg*. 2011; 25 (3): 363–368. DOI: 10.3109/02688697.2011.552650
 31. *Murray G.D., Butcher I., McHugh G.S., Lu J., Mushkudiani N.A., Maas A.I., Marmarou A., Steyerberg E.W.* Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007; 24 (2): 329–337. DOI: 10.1089/neu.2006.0035

Поступила 15.10.19

Received 15.10.19