

*На правах рукописи*

Баранич Анастасия Ивановна

**КОАГУЛОПАТИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ  
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва, 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук

**Сычѳв Александр Анатольевич**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Захарова Наталья Евгеньевна**

**Официальные оппоненты:**

**Царенко Сергей Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, кафедра многопрофильной клинической подготовки, профессор кафедры

**Петрова Марина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», заместитель директора по научно-клинической деятельности; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» апреля 2021 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.10 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.2, строение 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

*Подпись*

**Тельпухов Владимир Иванович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из ведущих причин смертности и длительной инвалидизации молодого населения во всем мире [Vella M.A., 2017; Jinadasa S., 2016]. Рядом исследований демонстрируется связь между наличием у пациента с ЧМТ нарушений свертывающей системы крови и возникновением вторичных повреждений головного мозга (ГМ), визуализированных с помощью компьютерной томографии (КТ). Stein и соавт. [Stein S.C., 2004] в своей работе выявили, что более чем у 80% пациентов с признаками гипокоагуляции на этапе поступления в стационар формируются вторичные повреждения ГМ, которые при отсутствии гипокоагуляции развивались только в 31% случаев. В то же время, в ряде работ показано, что ЧМТ также независимо ассоциирована с повышением риска развития ишемического инсульта [Потапов А.А., 2015], что связано с возникновением в артериолах и венолах диаметром от 10 до 600 мкм микротромбов в результате системной или локальной гиперкоагуляции, связанной непосредственно с повреждением ГМ [Kobeissy F.H., 2015].

Основной задачей интенсивной терапии нейрореанимационных пациентов является профилактика вторичного повреждения ГМ. Изменения гемостаза при ЧМТ могут привести к возникновению или прогрессии как геморрагических, так и ишемических очагов, в связи с чем представляется актуальным изучение особенностей гемостаза у пациентов в остром периоде ЧМТ как с помощью стандартной коагулограммы, так и интегральных методик диагностики патологии гемостаза.

Целесообразность применения свежзамороженной плазмы (СЗП) в остром периоде ЧМТ также является предметом дискуссий: в то время как ранее эмпирическое использование СЗП является одним из ключевых аспектов терапии тяжелой сочетанной травмы, ее применение у пациентов с изолированной ЧМТ изучено не до конца.

В ряде публикаций [Scales, D.C., 2010. Nathens, A.V., 2007] сообщается о субъективном отдалении момента назначения антикоагулянтов (АК) в качестве профилактики венозно-тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Рекомендации о сроках начала АК в зависимости от тяжести травмы также отсутствуют, в связи с чем необходимо создание подробного алгоритма профилактики ВТЭО.

**Степень разработанности.** В настоящее время проведены единичные исследования, посвященные мониторингу гемостаза, роли СЗП в терапии пациентов в остром периоде изолированной ЧМТ, а также раннему началу антикоагулянтной профилактики у данной категории пациентов; выводы их противоречивы.

**Цель исследования.** Изучить особенности нарушений гемостаза и их динамику в остром периоде ЧМТ в зависимости от тяжести травмы и выраженности внутричерепных повреждений, оценить особенности трансфузии СЗП в остром периоде ЧМТ, а также создать алгоритм принятия решения о назначении АК в остром периоде ЧМТ.

#### **Задачи исследования**

1. Описать частоту и варианты нарушений гемостаза, наблюдаемых у пациентов в остром периоде изолированной ЧМТ.
2. Изучить взаимосвязь между тяжестью ЧМТ и выраженностью коагулопатии.
3. Оценить особенности гемостаза, непосредственно влияющие на выраженность кровопотери при выполнении декомпрессивной трепанации черепа у пациентов в остром периоде ЧМТ.
4. Проанализировать особенности трансфузии СЗП у пациентов с ЧМТ при использовании стандартных анализов и ротационной тромбоэластометрии.
5. Определить сроки начала антикоагулянтной профилактики ВТЭО в остром периоде ЧМТ.

6. Изучить прогностическое значение различных вариантов нарушений системы гемостаза у пациентов с ЧМТ.

**Новизна исследования.** В результате проведенного исследования система гемостаза в остром периоде изолированной ЧМТ впервые оценена комплексно с помощью более точных – интегральных - методик оценки свертывающей системы крови (ротационной тромбоэластометрии); подробно описаны частота и варианты изменений гемостаза при ЧМТ, оценена корреляция изменений гемостаза и неблагоприятного исхода у данной категории пациентов. Впервые изучена взаимосвязь между выраженностью интракраниальных повреждений по КТ признакам по классификации Marshall и выраженностью коагулопатии в остром периоде ЧМТ. Проанализированы критерии гемостаза и интраоперационные особенности, связанные с возникновением выраженной кровопотери при выполнении ДТЧ в остром периоде ЧМТ. Оценены особенности трансфузии СЗП: выявлены основные триггеры к трансфузии СЗП, проведено сравнение исходов у группах получивших и не получивших трансфузию СЗП. В результате нашего исследования впервые разработан алгоритм профилактики ВТЭО у пациентов в остром периоде ЧМТ, основанный как на данных ротационной тромбоэластометрии в течение 7 сут с момента травмы, так и на анализе опыта отделения реанимации и интенсивной терапии Центра нейрохирургии.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные результаты диссертационного исследования дополняют представление об особенностях и частоте ЧМТ-ассоциированной коагулопатии. Оптимизация диагностики коагулопатии с помощью интегральных методик оценки гемостаза позволила безопасно минимизировать применение СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ. Полученные данные позволили оптимизировать подходы к назначению АК, снизив тем самым риск развития ВТЭО, что, безусловно, подчеркивает клиническую значимость использования тромбоэластометрии у данной категории пациентов.

**Методология и методы исследования.** Исследование выполнено на базе ОРИТ НМИЦ Нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко и носило смешанный ретроспективно-проспективный характер. 160 пациентам проводилось исследование изменений гемостаза при ЧМТ согласно показателям коагулограммы. Из них 42 пациентам дополнительно выполнялась ротационная тромбоэластометрия (РТ), проводилась оценка данных первичных КТ исследований ГМ (согласно классификации Marshall) при поступлении пациентов в ОРИТ. Все пациенты оценивались по Шкале Комы Глазго (ШКГ) и разделены на две исследуемые группы: первая - ШКГ $\leq$ 8 баллов - тяжелая ЧМТ, вторая – более 9 баллов - средней тяжести и легкая ЧМТ. Кроме того, оценивались особенности трансфузии СЗП и профилактики ВТЭО, а также исходы травмы по Шкале Исходов Глазго (ШИГ). В исследовании применялись дескриптивные, системно-структурные, статистические методы.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. По данным стандартной коагулограммы, наиболее частым признаком ЧМТ-ассоциированной коагулопатии является снижение уровня ПТИ менее 70%, для тяжелой ЧМТ также характерно развитие тромбоцитопении. По данным интегральных методик оценки гемостаза, признаки гипокоагуляции регистрируются в 2 раза реже и характеризуются удлинением интервала СТ в тесте ЕХТЕМ.

2. Признаки гипокоагуляции более характерны для пациентов с тяжелой ЧМТ и выраженными интракраниальными повреждениями в соответствии с классификацией Marshall.

3. Основным фактором риска выраженной кровопотери при выполнении ДТЧ является её одномоментное двустороннее выполнение.

4. Трансфузия СЗП на фоне изолированного снижения ПТИ (при отсутствии приема АК) не улучшает исходы по ШИГ.

5. Использование ротационной тромбоэластометрии позволяет безопасно осуществлять антикоагулянтную профилактику ВТЭО значимо

раньше: при тяжелой ЧМТ на 3-4 сут после ЧМТ, при ЧМТ средней тяжести и легкой – на 2-3 сут.

6. Сниженные значения ПТИ не коррелируют с неблагоприятными исходами после ЧМТ.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Исследование выполнено на значительной выборке пациентов, используемые современные методы анализа соответствуют поставленным в работе целям и задачам.

Полученные результаты представлены на Форуме анестезиологов и реаниматологов России (Москва, 2020), V Московский городской Съезд анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2020), Международной научно-практической конференции "Новые технологии в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии" (Ташкент, 2020), Всероссийской конференции с международным участием "Беломорский симпозиум VIII" (Архангельск, 2019), XXI Всероссийской конференции с международным участием "Жизнеобеспечение при критических состояниях" (Москва, 2019), Европейском конгрессе Тромбоза и гемостаза (ЕСТН) (Марсель, 2018).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемной комиссии по анестезиологии и реаниматологии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, протокол № 4-20 от 19 ноября 2020 года.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 статьи в медицинских периодических изданиях, все из них в российских рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК для публикаций научных результатов, а также 2 тезисов в материалах всероссийских конференций.

### **Объем и структура диссертации**

Текст диссертации изложен на 117 страницах машинописного текста и иллюстрирован 19 рисунками и 38 таблицами, содержит 1 приложение. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 138 работу.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе ОРИТ НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко и носит смешанный ретроспективно-проспективный характер (Рисунок №1).

**Критерии включения:** изолированная ЧМТ (Abbreviated Injury Scale (AIS) <sub>голова</sub> ≤ 5 баллам, где 5 баллов – критическое повреждение, AIS <sub>экстракраниально</sub> не более 1 балла), госпитализация в первые 48 ч с момента травмы, возраст пациентов от 18 до 59 лет.

**Критерии невключения:** коагулопатия в анамнезе, нарушения функции печени, массивная кровопотеря, гипотермия менее 35<sup>0</sup>, наличие ацидоза по данным КЩС анализа, перенесенное нейрохирургическое вмешательство в течение 7 дней до госпитализации в Центр нейрохирургии (в том числе установка датчика внутричерепного давления (ВЧД), наружного вентрикулярного дренажа (НВД) или ДТЧ); использование препаратов, влияющих на систему гемостаза в течение 7 дней до госпитализации в Центр нейрохирургии; беременность.

**Критерии исключения:** выявление сопутствующего аневризматического субарахноидального кровоизлияния, применение индуцированной гипотермии (катетерное внутривенное охлаждение CoolGard), применение заместительной почечной терапии и соответствующей антикоагуляции.

Задачей первого этапа научной работы являлось исследование изменений гемостаза при ЧМТ согласно показателям коагулограммы.

Во второй части работы проанализированы дополнительные данные пациентов: РТ, первичные КТ исследования ГМ при поступлении пациентов в ОРИТ (тяжесть повреждений сопоставлена с классификацией Marshall).



### Полный объем исследований (n = 160)

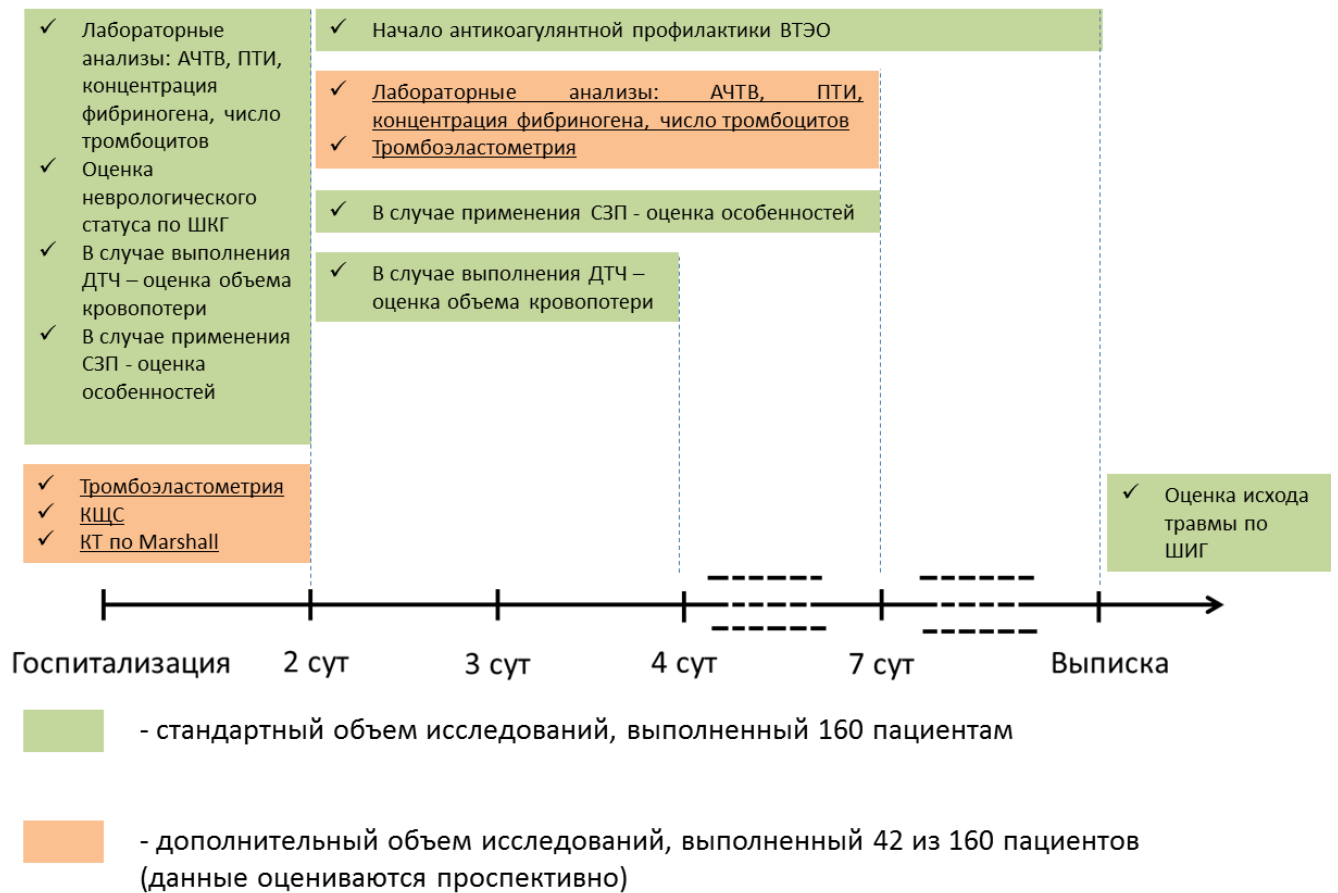


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В зависимости от лабораторных данных и согласно референсным границам, диагностировались три состояния свертывающей системы крови:

1. Гипокоагуляционное состояние - при наличии одного из показателей:  
 Данные стандартных тестов: АЧТВ более 35 сек / ПТИ менее 80% / концентрация фибриногена менее 1,7 г/л / уровень тромбоцитов менее 150 тыс  $\times 10^9$ /л;  
 PT: CT INTEM более 240 сек, CT EXTEM более 79 сек, CFT INTEM более 110 сек, CFT EXTEM более 159 сек, A10 INTEM менее 44 мм, A10 EXTEM менее 43 мм, A10 FIBTEM менее 8 мм, MCF INTEM менее 50 мм, MCF EXTEM менее 50 мм, MCF FIBTEM менее 9 мм.

2. Состояние гемостаза, соответствующее норме:

Данные стандартных тестов: АЧТВ 25-35 сек, ПТИ 80-120%, концентрация фибриногена 1,7-4,4 г/л и уровень тромбоцитов 150-410 тыс  $\times 10^9$ /л;

PT: показатели (INTEM, EXTEM, FIBTEM и APTEM) в пределах референсных значений.

3. Гиперкоагуляционное состояние - при наличии одного из показателей PT: CT INTEM менее 100 сек, CT EXTEM менее 38 сек, CFT INTEM менее 30 сек, CFT EXTEM менее 34 сек, A10 INTEM более 66 мм, A10 EXTEM более 65 мм, A10 FIBTEM более 24 мм, MCF INTEM более 72 мм, MCF EXTEM более 72 мм, MCF FIBTEM более 25 мм.

Все пациенты оценивались по ШКГ и были разделены на две исследуемые группы: первая - «тяжелая» ЧМТ (ШКГ  $\leq 8$  баллам), вторая – «средней тяжести» (9-13 баллов) и «легкая» (14-15 баллов) ЧМТ.

С целью выявления особенностей гемостаза у пациентов с ЧМТ, предрасполагающих к выраженной кровопотере, оценен уровень кровопотери во время проведения ДТЧ. Данные сопоставлены с классификацией American College of Surgeons и данными о состоянии системы гемостаза.

Первичное КТ исследование ГМ оценивалась по классификации Marshall и было сопоставлена с данными о состоянии системы гемостаза, выполненными при поступлении пациента в Центр. Проведен анализ назначения АК (сроки начала терапии, суточная дозировка и кратность введения) и применения СЗП.

При выписке пациента из стационара оценены исходы травмы по ШИГ. Полученные данные сопоставлены с вариантами изменения гемостаза на первые сутки после ЧМТ, фактом применения СЗП, а также особенностями назначения антикоагулянтной профилактики ВТЭО.

### **Характеристика обследуемых групп**

В исследование включено 160 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет ( $32,1 \pm 10,9$ ), которые были разделены на две исследуемые группы:

1. Тяжелая ЧМТ (ШКГ  $\leq 8$  баллов) - 115 пациентов (72%).
2. ЧМТ средней тяжести и легкая ЧМТ (ШКГ  $\geq 9$  баллов) - 45 пациентов (28%).

Все исследуемые пациенты поступали в отделение реанимации и получали лечение согласно международным и российским рекомендациям по терапии острого периода ЧМТ. Большинство исследованных пациентов (82,5%) госпитализированы в Центр через 24-48 ч после эпизода ЧМТ.

Эпидемиологические данные пациентов представлены в Таблице 1. Группы не отличались по полу и возрасту.

Таблица 1 – Эпидемиологические данные пациентов

<b>Показатель</b>	<b>ШКГ <math>\leq 8</math> баллов (n=115)</b>	<b>ШКГ <math>\geq 9</math> баллов (n=45)</b>	<b>Итого (n=160)</b>
Пол (мужчины/женщины)	91 (79,1%) / 24 (20,9%)	31 (68,9%) / 14 (31,1%)	122 (76,3%) / 38 (23,8%)
Возраст (среднее $\pm$ SD (мин-макс))	31,8 $\pm$ 10,7 (18-59)	32,9 $\pm$ 11,4 (18-59)	32,1 $\pm$ 10,9 (18-59)

### Статистическая обработка данных

Для статистической обработки результатов применяли программу «STATISTICA 6.0». При статистической обработке данных нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представлялись как  $M \pm SD$  (M - средняя, SD - стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиана (25 и 75 процентиля) – при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовался критерий Манна-Уитни, при этом различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для проверки достоверности различия частот в двух независимых группах использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона. С целью определения взаимосвязи исходов по ШИГ с показателями гемостаза был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана.

## Результаты исследования

### Проявления ЧМТ-ассоциированной коагулопатии по данным коагулограммы

У 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ при поступлении в ОРИТ были выявлены признаки нарушения гемостаза (Таблица №2), носящие гипокоагуляционный характер. Наиболее частым признаком коагулопатии по данным коагулограммы является снижение уровня ПТИ менее 70%, для тяжелой ЧМТ также характерно развитие тромбоцитопении. Чаще всего коагулопатии наблюдались в группе тяжелой ЧМТ, что, вероятно, можно объяснить потенциально более значимым повреждением мозговой ткани: признаки гипокоагуляции наблюдались у 57,4% пациентов с тяжелой изолированной ЧМТ (в то время как в группе ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ – лишь в 33,3%).

Таблица 2 – Лабораторные признаки гипокоагуляции и их частота

Показатель	ШКГ ≤ 8 баллов (n=115)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=45)	Всего (n=160)
<b>Наличие только одного из показателей</b>			
АЧТВ более 35 сек	1 (0,8%)	-	1 (0,6%)
ПТИ менее 80%	35 (30,4%)	13 (28,8%)	48 (30%)
Концентрация фибриногена менее 1,7 г/л	-	-	-
Тромбоцитопения менее 150 тыс x10 <sup>9</sup> /л	11 (9,6%)	-	11 (6,9%)
<b>Сочетание показателей</b>			
ПТИ менее 80% + АЧТВ более 35 сек	6 (5,2%)	2 (4,4%)	8 (5%)
ПТИ менее 80%+ тромбоцитопения менее 150 тыс x10 <sup>9</sup> /л	9 (7,8%)	-	9 (5,6%)
ПТИ менее 80% + АЧТВ более 35 сек + тромбоцитопения менее 150 тыс x10 <sup>9</sup> /л	4 (3,5%)	-	4 (2,5%)

Наличие признаков гипокоагуляции при ЧМТ наиболее вероятно связаны с чрезмерной активацией гемостаза тканевым фактором, содержащимся в большом количестве в ткани мозга, что обуславливает дальнейшее истощение факторов свертывания крови. Снижением числа тромбоцитов связано с их чрезмерной стимуляцией при повреждении ткани ГМ и активации гемостаза с последующим истощением их числа.

### Признаки ЧМТ-ассоциированной коагулопатии по данным РТ

По данным РТ, признаки гипокоагуляции отмечались у 22,7% исследованных пациентов. У этих же пациентов по результатам стандартной коагулограммы коагулопатия выявлена в 45% случаев (у 35% из них отмечалось снижение ПТИ, у 5% – тромбоцитопения, сочетание тромбоцитопении и снижения ПТИ – так же у 5% пациентов).

В группе пациентов с тяжелой ЧМТ гипокоагуляционные изменения отмечались у 26,7% (Рисунок №2), чаще всего за счет удлинения показателя СТ EXTEM более 79 сек. Несмотря на наличие у ряда пациентов тромбоцитопении менее  $150 \text{ тыс } \times 10^9/\text{л}$ , показатель MCF EXTEM (плотность сгустка) не снижался менее 50 мм, что можно объяснить вкладом фибриногена: показатель MCF FIBTEM во всех случаях был более 9 мм.

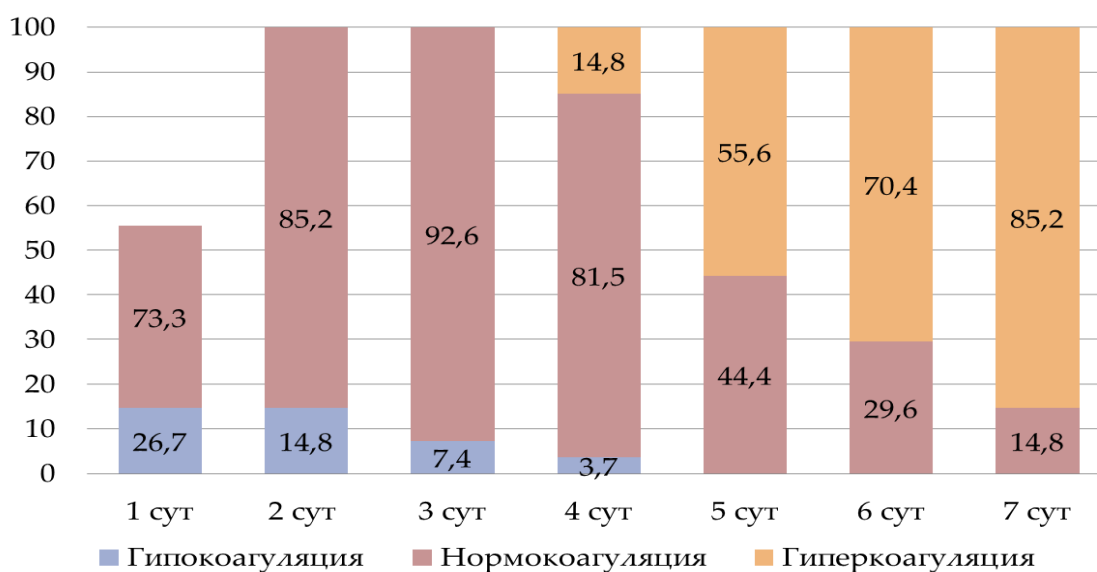


Рисунок 2 – Данные РТ у пациентов с ШКГ  $\leq 8$  баллов

(55,6% - госпитализированы в первые 24 ч; 44,4% - в первые 48 ч)

В группе пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ гипокоагуляционные изменения при поступлении в стационар выявлены лишь в 14,3% случаев (Рисунок №3).

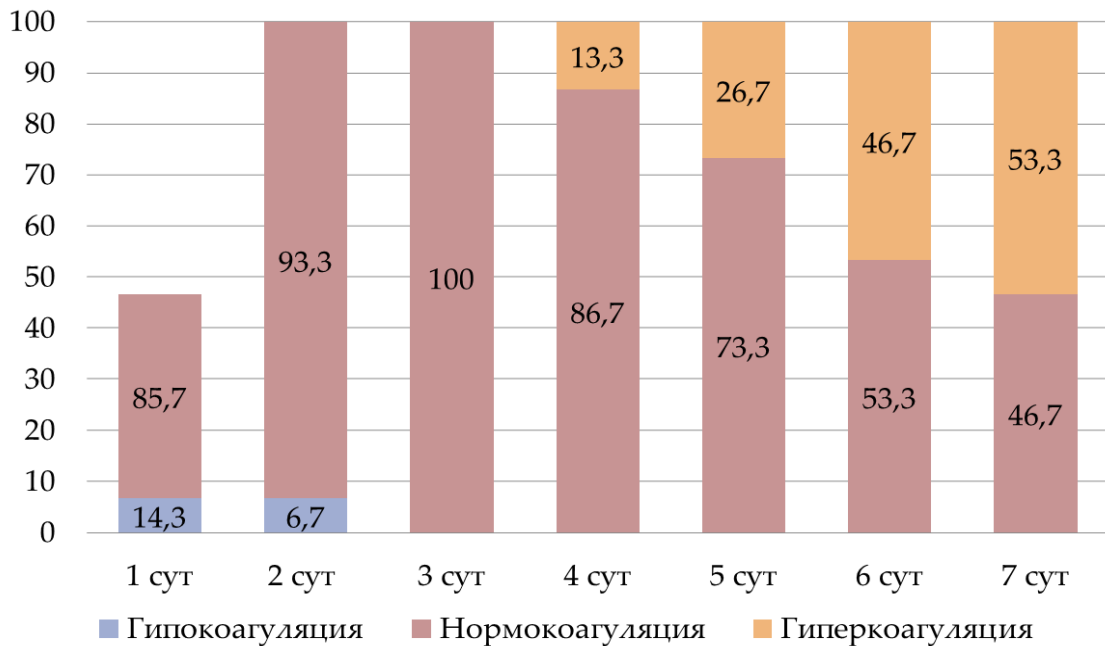


Рисунок 3 – Данные РТ у пациентов с ШКГ  $\geq 9$  баллов  
(46,7% - госпитализированы в первые 24 ч; 53,3% - в первые 48 ч)

### **Корреляция между наличием коагулопатии и выраженностью интракраниальных повреждений при ЧМТ**

В результате нашего исследования выявлены прямая зависимость между тяжестью интракраниальных повреждений по классификации Marshall и концентрацией фибриногена, показателем MCF в тесте FIBTEM (Рисунок №4), что вероятно связано с выраженной активацией гемостаза при повреждении ГМ. Так же выявлена обратная зависимость между выраженностью повреждений и уровнем тромбоцитов, что можно объяснить их чрезмерной стимуляцией при повреждении ткани ГМ и с последующим истощением их числа. При этом отсутствовала зависимость между тяжестью интракраниальных повреждений при ЧМТ по классификации Marshall и значениями интегрального показателя MCF EXTEM, отражающего вклад фибриногена и тромбоцитов в плотность

сгустка. Однако статистически значимая корреляция не выявлена, что, вероятно, можно объяснить не достаточным объемом выборки.

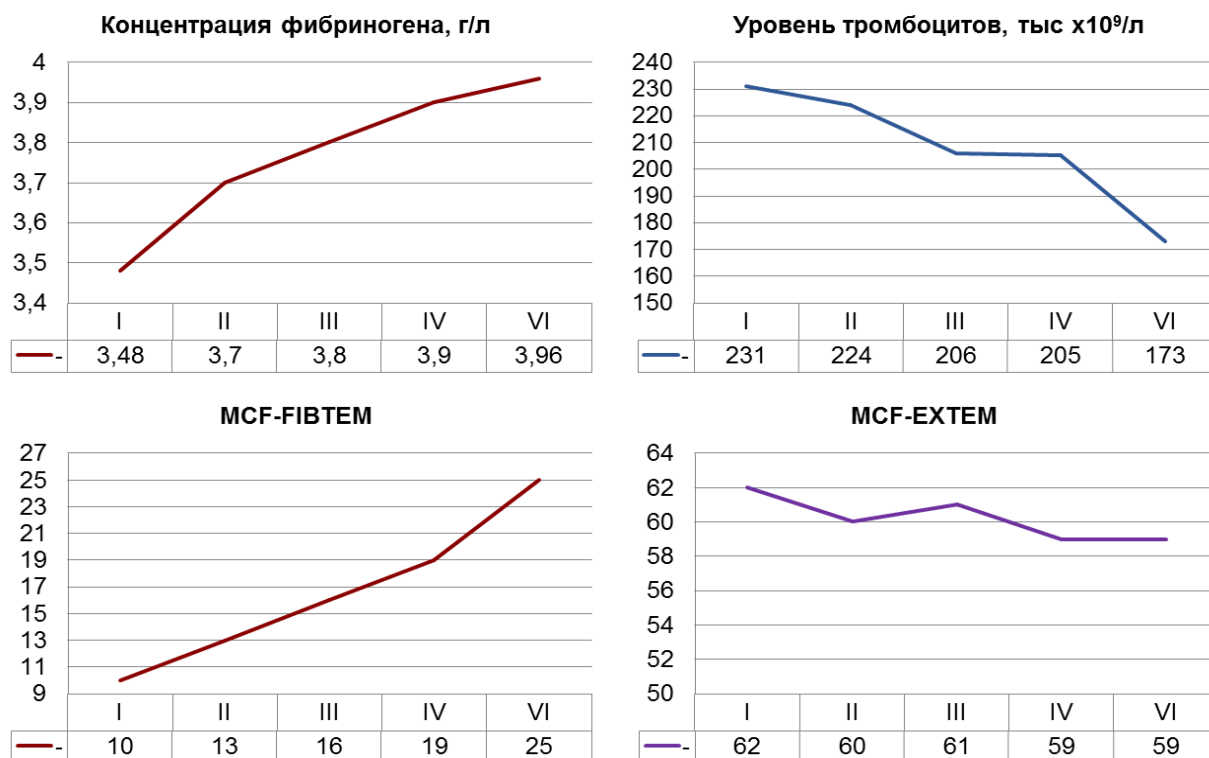


Рисунок 4 – Данные показателей гемостаза у пациентов, классифицированных по Marshall

### **Факторы, влияющие на объем кровопотери при выполнении ДТЧ у пациентов в остром периоде ЧМТ**

В исследовании проанализированы критерии гемостаза, связанные с возникновением выраженной кровопотери при выполнении ДТЧ. Несмотря на то, что у большинства пациентов (60%) объем кровопотери не превышал 500 мл (I степень), у 4 пациентов объем потерянной крови составил 21-30,6% объема циркулирующей крови и расценивался как кровопотеря II-III степени. Данные пациенты в предоперационном периоде характеризовались нормокоагуляцией по результатам тромбоэластометрии, у одного из них было незначительное снижение ПТИ. При анализе описания хода выполнения нейрохирургического вмешательства, выраженная кровопотеря была связана с особенностями операций: у двух пациентов - одновременная бифронтно-темпоро-париетальная

ДТЧ, у одного - кровотечение из a.cerebri med, у одного - кровотечение из a.meningea med.

### **Особенности трансфузии СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ**

Из 81 пациента с лабораторными признаками гипокоагуляции по данным коагулограммы, трансфузия СЗП была проведена у 29,6% пациентов. Чаще всего трансфузия СЗП проводилась в группе тяжелой ЧМТ (83%). В обеих исследованных группах наиболее частым триггером служило снижение ПТИ менее 80%. Ориентируясь на данные РТ, трансфузию СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ не выполняли.

Полученные нами данные показывают, что трансфузия СЗП в остром периоде ЧМТ была ассоциирована с неблагоприятным исходом по ШИГ. В группе пациентов, получивших трансфузию СЗП, было выявлено большее количество летальных исходов и вегетативных состояний. Данные коагулограммы не отражают коагуляционный потенциал в целом, а дают информацию лишь о времени начала образования сгустка, в то время как методика РТ дает более полную информацию относительно плотности формируемого сгустка. По данным проведенного нами исследования, признаки гипокоагуляции, согласно РТ, выявлены почти в 2 раза реже. Кроме того, наиболее частым триггером к трансфузии СЗП служило снижение ПТИ. Умеренное снижение ПТИ связано с небольшим дефицитом факторов свертывания крови, что может быть клинически незначимо, а использование СЗП для коррекции ПТИ характеризуется низкой эффективностью. Кроме того, необходима оценка эффективности проведенной терапии и минимизации объема вводимой СЗП. Трансфузия СЗП не должна проводиться профилактически из-за возможного опасения появления геморрагических очагов на контрольной КТ ГМ.



## **Особенности профилактики венозно-тромбоэмболических осложнений в остром периоде ЧМТ в анализируемых наблюдениях**

Ориентируясь на результаты стандартной коагулограммы, АК назначались лишь у 78% пациентов в остром периоде ЧМТ. В среднем - на  $7,37 \pm 5,4$  сутки после ЧМТ (у пациентов с тяжелой ЧМТ -  $7,58 \pm 5,6$  сутки, у пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ -  $6,69 \pm 4,8$  сутки).

Рассматривая вопрос об оптимальном времени начала АК, в большей части работ мы увидели повторяющийся подход: пациентов с ЧМТ обычно рассматривали как однородную группу. Однако, острый период ЧМТ представляет собой спектр состояний, куда могут входить как пациенты с небольшим травматическим субарахноидальным кровоизлиянием и относительно высоким уровнем бодрствования по ШКГ, так и пациенты с диффузным отеком, дислокацией и необходимостью выполнения ДТЧ. В связи с чем, единый подход к назначению АК у данной категории пациентов не оправдан. Полученные нами данные, описанные выше, свидетельствуют о разных состояниях системы гемостаза у пациентов с тяжелой ЧМТ и легкой/средней ЧМТ.

С учетом данных РТ, АК применялись значимо чаще: 97,6% случаев. У пациентов с тяжелой ЧМТ АК назначались на 3-4 сут после ЧМТ, в то время как у пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ – чаще всего на 2-3. Вышеописанный подход в целом укладывается в следующий алгоритм принятия решения о назначении АК в остром периоде ЧМТ (Рисунок №5).

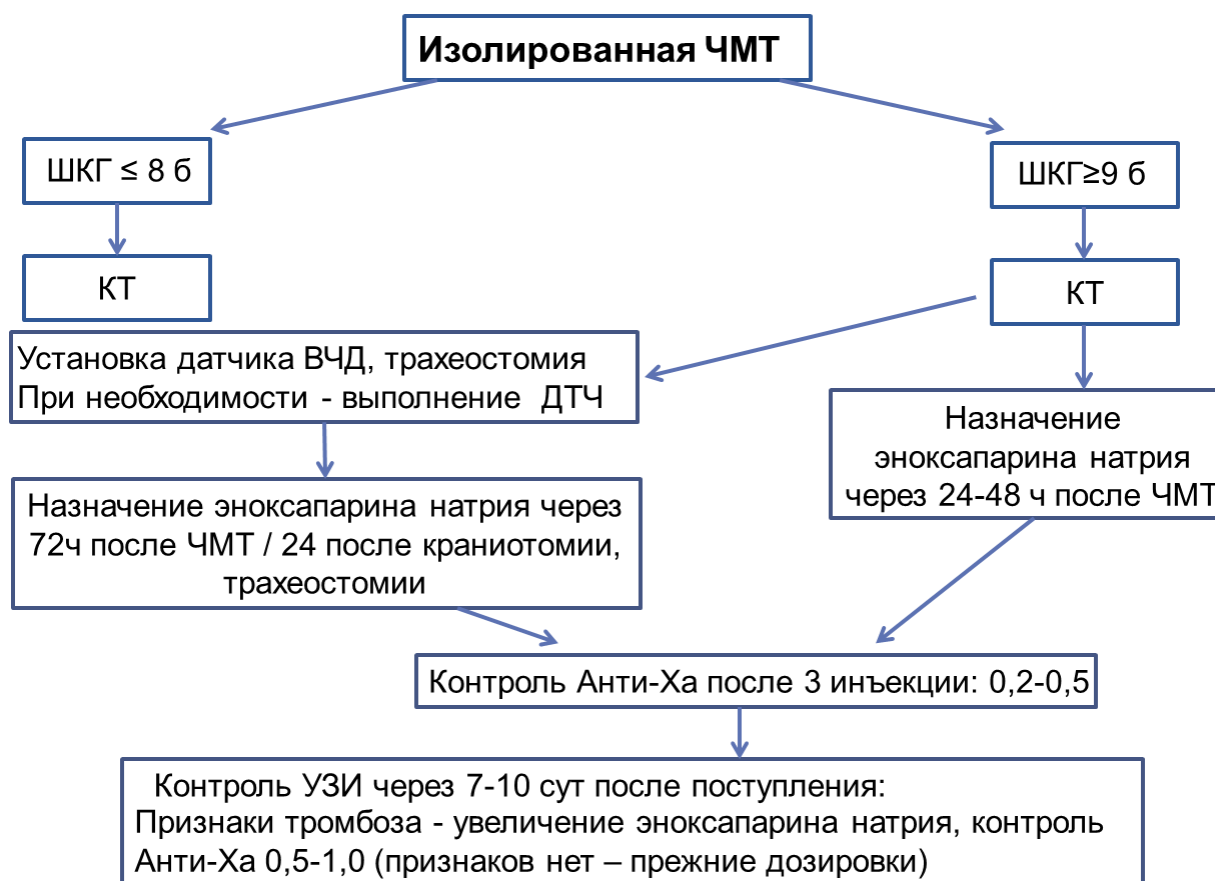


Рисунок 5 – Алгоритм принятия решения о назначении АК в остром периоде ЧМТ

Для всех пациентов с тяжелой ЧМТ необходимо создание 72 часового окна без АК из-за необходимости выполнения инвазивных вмешательств - всем пациентам с тяжелой ЧМТ показана установка датчика ВЧД, трахеостомия, в ряде случаев – ДТЧ. Кроме того, согласно нашим данным, признаки гипокоагуляции, выявление которых возможно на этапе поступления пациента, регрессируют на 3-4 сут, что делает назначение АК достаточно безопасным.

При этом, безусловно, к факторам, которые могут привести к отказу от назначения АК, относятся использование антикоагулянтной или антиагрегантной терапии до поступления пациента в стационар, фоновые коагулопатии, активное кровотечение, отсутствие нормальных параметров гомеостаза, в этих случаях вопрос о начале АК должен решаться, основываясь на клинических данных каждого конкретного пациента.

В качестве оптимального АК используется эноксапарин натрия: учитывая самое высокое соотношение активности анти-Ха к анти-Па (4:1) среди низкомолекулярных гепаринов, эффект эноксапарина натрия можно достаточно точно определить с помощью теста анти-Ха активности, что позволяет подобрать оптимальную дозировку для каждого конкретного пациента.

### **Прогностическое значение нарушений гемостаза у пациентов с ЧМТ**

Для исследования взаимосвязи исходов по ШИГ и уровнями тромбоцитов был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона, выявлена корреляционная взаимосвязь слабой силы между ШИГ и уровнями тромбоцитов ( $\chi^2=23,742$ ,  $p<0,001$ ), а также между ШИГ и значениями АЧТВ ( $\chi^2=7,22$ ,  $p=0,027$ ): в условиях тромбоцитопении и при повышенных значениях АЧТВ хорошее восстановление (ШИГ 4-5 баллов) наблюдалось значимо реже.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Выявлено, что ЧМТ приводит к изменениям гемостаза с ранним формированием гипокоагуляции и последующим развитием гиперкоагуляционного состояния. По данным проведенного нами исследования, согласно данным коагулограммы, признаки гипокоагуляции были выявлены у 50,6% пациентов, в то время как, согласно более чувствительным «глобальным» методикам исследования, почти в два раза реже—22,7% случаев. Чаще всего коагулопатии наблюдались в группе тяжелой ЧМТ, что, вероятно, связано с более значимым повреждением мозговой ткани.

Выявлена прямая зависимость между тяжестью интракраниальных повреждений по классификации Marshall и концентрацией фибриногена, что вероятно связано с выраженной активацией гемостаза при повреждении ГМ. Также выявлена обратная зависимость между выраженностью повреждений и уровнем тромбоцитов, что связано с их чрезмерной стимуляцией при

повреждении ткани ГМ и активации гемостаза с последующим истощением их числа.

При анализе особенностей гемостаза у пациентов при выполнении ДТЧ в остром периоде ЧМТ, выявлено, что основным фактором риска выраженной кровопотери является одномоментное выполнение двусторонней ДТЧ.

Чаще всего трансфузия СЗП проводилась в группе тяжелой ЧМТ (83%), наиболее частым триггером служило снижение ПТИ менее 80%. Внедрение в ежедневную работу ОРИТ методики РТ позволило минимизировать применение СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ.

Полученные данные позволяют оптимизировать подходы к назначению АК, снизив тем самым риск развития ВТЭО, что, безусловно, подчеркивает клиническую значимость использования тромбоэластометрии у данной категории пациентов.

## **ВЫВОДЫ**

1. По данным стандартной коагулограммы, у 50,6% всех пациентов в остром периоде ЧМТ выявлены признаки гипокоагуляции. Наиболее частыми признаком является снижение уровня ПТИ менее 70%, для тяжелой ЧМТ также характерно развитие тромбоцитопении. Гипокоагуляция в группе тяжелой ЧМТ наблюдалась сравнительно чаще (57,4%). По данным РТ, признаки гипокоагуляции отмечались реже - у 22,7% пациентов с тяжелой ЧМТ (наиболее частый признак - удлинение интервала СТ в EXTEM).
2. Выявлены прямая зависимость между выраженностью повреждений ГМ и концентрацией фибриногена, значениями MCF в тесте FIBTEM, а так же обратная – между тяжестью повреждений и уровнем тромбоцитов.
3. Основным фактором риска выраженной кровопотери при выполнении ДТЧ является её одномоментное двустороннее выполнение.
4. Раннее, трансфузия СЗП проводилась в группе тяжелой ЧМТ (83%), основным триггером являлось снижение ПТИ менее 80%. Трансфузия СЗП была

ассоциировано с неблагоприятным исходом по ШИГ: процент хорошего восстановления в данной группе был достоверно ниже. Благодаря использованию более чувствительной методики оценки гемостаза (тромбоэластометрии), трансфузия СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ не выполнялась.

5. На основании данных коагулограммы, АК назначались в 78% случаев на  $7,37 \pm 5,4$  сутки после ЧМТ (при тяжелой ЧМТ -  $7,58 \pm 5,6$  сутки, при ЧМТ средней тяжести и легкой -  $6,69 \pm 4,8$  сутки). С учетом данных РТ, антикоагулянтная профилактика ВТЭО проводилась значимо чаще – в 97,6% случаев: при тяжелой ЧМТ на 3-4 сут после ЧМТ, при ЧМТ средней тяжести и легкой – на 2-3. У пациентов, получавших АК в первые 5 сут с момента ЧМТ, частота хорошего восстановления была достоверно выше. При этом отсутствовала прогрессия геморрагических признаков по данным КТ, факта отмены очередной дозы АК так же не выявлено.

6. Выявлена корреляционная взаимосвязь слабой силы между ШИГ и уровнями тромбоцитов ( $\chi^2=23,742$ ,  $p<0,001$ ), а также между ШИГ и значениями АЧТВ ( $\chi^2=7,22$ ,  $p=0,027$ ). Показано, что в условиях тромбоцитопении и при повышенных значениях АЧТВ хорошее восстановление (ШИГ 4-5 баллов) наблюдалось значимо реже.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Интегральные методики оценки свертывающей системы предпочтительны в условиях таких сложных и многофакторных нарушений гемостаза, как ЧМТ-ассоциированная коагулопатия, и должны использоваться в мониторинге системы гемостаза с момента поступления пациента с ЧМТ в стационар.

2. Признаки гипокоагуляции более характерны для пациентов с тяжелой ЧМТ и выраженными интракраниальными повреждениями в соответствии с классификацией Marshall.

3. У пациентов в остром периоде ЧМТ необходимо рациональное использование СЗП: трансфузия не должна проводиться при изолированном снижении ПТИ (на фоне отсутствия приема АК), а также профилактически из-за возможного опасения появления или прогрессии геморрагических очагов на контрольном КТ исследовании ГМ.

4. Для всех пациентов с тяжелой ЧМТ необходимо создание 72 часового окна без АК. Во-первых: из-за необходимости выполнения инвазивных вмешательств: всем пациентам с тяжелой ЧМТ показана установка датчика ВЧД, трахеостомия, в ряде случаев – ДТЧ. Во-вторых, согласно результатам исследования, признаки гипокоагуляции, выявление которых возможно на этапе поступления пациента, регрессируют на 3-4 сут, что делает назначение АК достаточно безопасным. Для пациентов с ШКГ более 9 баллов, АК возможно назначить через 24-48 ч после ЧМТ при относительно стабильной КТ картине, не требующей инвазивных манипуляций.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. **Баранич А.И.** Нарушения системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы. **А. И. Баранич, А. А. Сычев, И. А. Савин, А.А. Полупан, А.В. Ошоров, А.А. Потапов // Общая реаниматология.** – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 85-95
2. **Баранич А.И.** Изменения гемостаза в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы. **А. И. Баранич, А. А. Сычев, И. А. Савин, А.А. Полупан, А.В. Ошоров, А.А. Потапов // Материалы XXI Всероссийской конференции с международным участием Жизнеобеспечение при критических состояниях; Москва 15-16 ноября 2019 г., ISBN 978-5-9500921-6-9. – ФГБНУ ФНКЦ РР Москва, 2019. – С. 22-23.**
3. **Баранич А.И.** Роль интегральных методик оценки гемостаза в терапии пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы. **А. И. Баранич, А. А. Сычев, Н. Е. Захарова, И.А. Савин, А.В. Ошоров, А.А.**

Полупан, Я.А. Латышев, А.А. Потапов // Материалы XXII Всероссийской конференции с международным участием Жизнеобеспечение при критических состояниях. – ФГБНУ ФНКЦ РР Москва, 2020. – С. 16-17.

4. **Баранич А. И.** 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 // **Общая реаниматология.** – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 27-34

5. **Баранич А. И.** Трансфузия свежзамороженной плазмы у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы. **А. И. Баранич**, А. А. Сычев, Н. Е. Захарова, И.А. Савин, А.В. Ошоров, А.А. Полупан, Я.А. Латышев, А.А. Потапов // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 40-46

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:**

AIS	–	Abbreviated Injury Score
CFT	–	время образования сгустка, Clot Formation Time
СТ	–	время свертывания, Clotting Time
MCF	–	максимальная плотность сгустка, Maximum Clot Firmness
АК	–	антикоагулянты
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
ВТЭО	–	венозно-тромбоэмболические осложнения
ВЧД	–	внутричерепное давление
ГМ	–	головной мозг
ДТЧ	–	декомпрессивная трепанация черепа
КТ	–	компьютерная томография
НВД	–	наружный вентрикулярный дренаж
РТ	–	ротационная тромбоэластометрия
ПТИ	–	протромбиновый индекс
СЗП	–	свежезамороженная плазма
ЧМТ	–	черепно-мозговая травма
ШИГ	–	Шкала Исходов Глазго
ШКГ	–	Шкала Комы Глазго