

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ
ИМ. АКАД. Н.Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Баранич Анастасия Ивановна

Коагулопатии в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы

14.01.20 - Анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Сычёв Александр Анатольевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Захарова Наталья Евгеньевна

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	5
Глава 1. Патолофизиологические механизмы нарушений гемостаза при тяжелой черепно-мозговой травме и современные возможности их мониторинга: обзор литературы.....	12
1.1 Введение.....	12
1.2 Система гемостаза вне патологии.....	13
1.3 Изменения системы гемостаза при ЧМТ.....	20
1.4 Современные методики оценки гемостаза.....	26
1.5 Заключение.....	30
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	31
2.1 Дизайн и общий объем исследования.....	31
2.2 Критерии включения, невключения и исключения.....	33
2.3 Характеристика обследуемых групп.....	34
2.4 Методика проведения исследования.....	37
2.5 Протокол исследования.....	40
2.5.1 Оценка состояния системы гемостаза.....	40
2.5.2 Оценка выраженности кровопотери.....	41
2.5.3 Оценка тяжести интракраниальных повреждений при ЧМТ.....	41
2.5.4 Оценка исходов ЧМТ.....	42
2.5.5 Оценка антикоагулянтной профилактики.....	43
2.5.6 Оценка использования СЗП.....	43
2.6 Статистическая обработка данных.....	43
Глава 3. Результаты проведенного исследования.....	44
3.1 Эпидемиология и характер нарушений гемостаза в остром периоде ЧМТ.....	44

3.2	Влияние выраженности интракраниальных повреждений при ЧМТ на параметры гемостаза.....	59
3.3	Исследование факторов, влияющих на объем кровопотери при выполнении декомпрессивной трепанации черепа у пациентов в остром периоде ЧМТ.....	62
3.4	Оценка особенностей трансфузии СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ.....	65
3.5	Оценка особенностей профилактики венозно-тромбоэмболических осложнений у пациентов с изолированной ЧМТ	67
3.6	Оценка прогностического значения различных вариантов нарушений системы гемостаза у пациентов с ЧМТ.....	71
Глава 4. Обсуждение результатов.....		72
4.1	Признаки ЧМТ-ассоциированной коагулопатии по данным стандартных клоттинговых методов исследования	72
4.2	Признаки ЧМТ-ассоциированной коагулопатии по данным ротационной тромбоэластометрии	75
4.3	Корреляция между наличием коагулопатии и выраженностью интракраниальных повреждений при ЧМТ.....	78
4.4	Факторы, влияющие на объем кровопотери при выполнении ДТЧ у пациентов в остром периоде ЧМТ	80
4.5	Особенности трансфузии СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ	83
4.6	Особенности профилактики венозно-тромбоэмболических осложнений в остром периоде ЧМТ	85
4.7	Прогностическое значение нарушений системы гемостаза у пациентов с ЧМТ.....	89
Заключение		90
Выводы		93
Практические рекомендации		95
Приложение 1. Список пациентов, включенных в исследование		96

Список сокращений и условных обозначений	103
Список литературы	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из ведущих причин смертности и длительной инвалидизации молодого населения во всем мире [7-9].

Рядом исследований демонстрируется связь между наличием у пациента с ЧМТ нарушений свертывающей системы крови и возникновением вторичных повреждений головного мозга, визуализированных с помощью компьютерной томографии (КТ). Stein и соавт. [10] в своей работе выявили, что более чем у 80% пациентов с признаками гипокоагуляции на этапе поступления в стационар формируются вторичные повреждения головного мозга (ГМ), которые при отсутствии гипокоагуляции развивались только в 31% случаев. Allard и соавт. [11] продемонстрировали четырехкратное увеличение риска летального исхода у пациентов с коагулопатией и признаками прогрессирования геморрагических очагов, выявленных при КТ-исследованиях ГМ. Авторы приходят к выводу, что возникновение нарушений системы гемостаза в первые 24 часа после ЧМТ играет значимую роль в прогрессирования геморрагических очагов.

В то же время, в ряде работ показано, что ЧМТ также независимо ассоциирована с повышением риска развития ишемического инсульта, что связано с возникновением в артериолах и венах диаметром от 10 до 600 μm микротромбов (МТ). Механизм их формирования остается спорным, однако основной гипотезой служит системная или локальная гиперкоагуляция, связанная непосредственно с повреждением головного мозга [12]. Stein и соавт. [13] описали связь плотности МТ в сосудах микроциркуляторного русла ГМ и тяжести ишемических повреждений у пациентов с ЧМТ. Авторами было экспериментально продемонстрировано, что возникновение тромбоцитарных МТ в сосудах микроциркуляторного русла связано с немедленным снижением кровотока в периконтузионной зоне при ЧМТ, кроме того, их формирование сохраняется и отсрочено после эпизода ЧМТ. Кроме того, снижение скорости

кровотока инициирует окклюзию сосудов микроциркуляторного русла, МТ ведут к возникновению ишемических очагов и, как следствие, вторичному повреждению ГМ.

Основной задачей интенсивной терапии нейрореанимационных пациентов является профилактика вторичного повреждения ГМ. Поскольку изменения гемостаза при ЧМТ могут привести к возникновению или прогрессии как геморрагических, так и ишемических очагов (и их дальнейшей геморрагической трансформации), представляется актуальным изучение особенностей свертывающей системы крови у пациентов в остром периоде ЧМТ как с помощью стандартных клоттинговых анализов, используемых повсеместно, так и более точных – интегральных методик диагностики патологии гемостаза, в том числе необходимо исследование зависимости изменений гемостаза от степени повреждения паренхимы ГМ. Целесообразность применения свежезамороженной 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. Кроме того, в ряде публикаций сообщается о субъективном отдалении момента назначения антикоагулянтов (АК) в качестве профилактики венозно-тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) или отказе от назначения АК у пациентов в остром периоде ЧМТ из-за опасений увеличения риска прогрессирования геморрагических очагов ГМ, 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 проведено мало исследований, посвященных мониторингу гемостаза, роли СЗП и 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 носит смешанный ретроспективно-проспективный характер.

160 пациентам проводилось исследование изменений гемостаза при ЧМТ согласно показателям стандартных клоттинговых тестов – АЧТВ, ПТИ, концентрации фибриногена, а также уровня тромбоцитов. Из них 42 пациентам дополнительно выполнялась ротационная тромбоэластометрия (ROTEM: тесты INTEM, EXTEM, FIBTEM и APTEM). Кроме того, при поступлении данных пациентов в ОРИТ Центра проводилась оценка основных показателей гомеостаза

(уровни рН артериальной крови, кальция, гемоглобина, гематокрита, а также температура тела). Также, проанализированы данные контрольных КТ исследований ГМ при поступлении пациентов в ОРИТ, тяжесть повреждений оценена согласно классификации Marshall. Все пациенты оценивались по Шкале Комы Глазго (ШКГ) и разделены на две исследуемые группы: первая - «тяжелая» ЧМТ (ШКГ \leq 8 баллам), вторая – «средней тяжести» (9-13 баллов) и «легкая» (14-15 баллов) ЧМТ. Кроме того, оценивались особенности трансфузии СЗП и профилактики ВТЭО, а также исходы травмы по Шкале Исходов Глазго (ШИГ) на момент выписки из стационара. 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 EXTEM.
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 значительно 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

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается изучением достаточного объема научной литературы, системной проработкой проблемы, соответствием используемых методов поставленным в работе целям и задачам, количественным и качественным анализом теоретического и эмпирического материала. Результаты исследований согласуются с опубликованными данными по тематике диссертации. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках в тексте диссертации.

Полученные результаты представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на Форуме анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2020) (Москва, 2020), V Московский городской Съезд анестезиологов и реаниматологов (Москва, 2020), Международной научно-практической конференции "Новые технологии в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии" (Ташкент, Узбекистан, 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, Франция, 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.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 статьи в медицинских периодических изданиях, все из них в российских рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией 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.

ГЛАВА 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИХ МОНИТОРИНГА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

ЧМТ признана одной из лидирующих причин инвалидности и смертности во всем мире [1-3]. В России ЧМТ ежегодно диагностируется более чем у 700 тыс. человек и является одной из основных причин летального исхода и тяжелой инвалидизации лиц молодого и среднего возраста [4]. Распространенность в Европе составляет примерно 235 на 100 000 человек, средняя частота летальных исходов - 15 на 100 000 человек [14]. Более 13 миллионов человек в Европе и США являются инвалидами различной степени тяжести в следствие ЧМТ [15].

В 2000 году экономические последствия ЧМТ в США оценивались в 60,4 миллиарда долларов США, из которых 9,2 миллиарда составили медицинские расходы, а 51,2 миллиарда обуславливались потерей производительности [16]. Этиология ЧМТ варьирует в зависимости от возрастной группы пострадавших: падения являются основной причиной ЧМТ среди пожилой категории населения, в то время как лидирующей причиной ЧМТ у лиц молодого возраста являются дорожно-транспортные происшествия [17, 18].

По данным статистики, за последние десятилетия исходы лечения пациентов с сочетанной травмой значительно улучшились [19], однако у пациентов с ЧМТ частота формирования стойкой инвалидизации остается сравнительно высокой, что можно объяснить возникновением вторичных повреждений ГМ с формированием геморрагических или ишемических очагов, в связи с чем оценка системы гемостаза играет значимую роль в терапии ЧМТ.

1.2 Система гемостаза вне патологии

Система гемостаза состоит из ряда механизмов, обеспечивающих образование тромба, остановку кровотечения и лизис образовавшегося тромба [2]. Данное равновесие поддерживается за счет взаимодействия между сосудистыми белками эндотелия, тромбоцитами и факторами свертывания, присутствующими в плазме крови. Восстановление проходимости сосудов обеспечивается фибринолитической системой. Дефекты числа тромбоцитов или их функции, а также количества и активности факторов свертывания могут привести к появлению кровотечения или протромботическому состоянию [20, 21].

Хотя свертывание крови представляет собой динамическую реакцию, тесно переплетенную из нескольких процессов, его можно рассматривать поэтапно [22]:

1. Повреждение сосудистой стенки и формирование тромбоцитарного тромба.
2. Серийная активация факторов свертывания и образование прочного тромба.
3. Активация антикоагулянтных процессов.
4. Удаление тромба с процессом фибринолиза.

Повреждение сосудистой стенки и формирование тромбоцитарного тромба. Повреждение эндотелия приводит к тому, что циркулирующая кровь взаимодействует с субэндотелиальными элементами, которые в нормальных условиях изолированы от просвета сосуда. В результате данного взаимодействия образуется первичный тромбоцитарный тромб [23].

Этапы формирования тромбоцитарного тромба:

1. Адгезия тромбоцитов.
2. Активация тромбоцитов.
3. Агрегация тромбоцитов.

Существует ряд физиологических стимуляторов тромбоцитов, включая аденозиндифосфат (АДФ), адреналин, тромбин и коллаген. АДФ и адреналин являются относительно слабыми активаторами тромбоцитов, в то время как коллаген и тромбин признаны наиболее мощными [24]. После повреждения в просвете сосуда появляются обрывки коллагена, образующие комплекс с

рецепторами коллагена на поверхности тромбоцитов и фактором фон Виллебранда, после чего тромбоциты претерпевают значительные изменения формы, образуя удлинённые псевдоподии, делающие тромбоциты чрезвычайно адгезивными. После прилипания тромбоцитов к поврежденной стенке сосуда следует активация тромбоцитов, связанная со стимуляцией мембранных рецепторов тромбоцитов и синтезом необходимых для дальнейших процессов веществ [25].

Тромбоциты содержат два типа гранул: альфа-гранулы и плотные гранулы. Альфа-гранулы содержат ряд белков, включая фибриноген, фактор фон Виллебранда, тромбоспондин, тромбоцитарный фактор роста, тромбоцитарный фактор 4 и Р-селектин. Плотные гранулы содержат АДФ, ионизированный кальций, гистамин и серотонин. При стимуляции тромбоциты выделяют из своих гранул следующие вещества:

- АДФ, обеспечивающий агрегацию тромбоцитов;
- серотонин и Тромбоксан А₂, способствующие вазоконстрикции и дальнейшей агрегации тромбоцитов;
- фибронектин и тромбоспондин - белки адгезии, которые могут усиливать и стабилизировать тромбоцитарный тромб;
- фибриноген высвобождается из альфа-гранул тромбоцитов, обеспечивая источник фибриногена в местах повреждения эндотелия в дополнение к присутствующему в плазме;
- факторы роста оказывают мощное митогенное действие на клетки гладких мышц, вероятно, обеспечивая физиологическое восстановление тканей [20, 26-29].

Прокоагулянтная активность тромбоцитов, проявляющаяся в их активации, связана с последующей сборкой ферментных комплексов плазменного гемостаза на поверхности тромбоцитов [30]. Эти комплексы являются важным примером тесной взаимосвязи между активацией тромбоцитов и плазменным гемостазом, которые протекают практически синхронно [31].

Серийная активация факторов свертывания и образование прочного тромба. Основная особенность механизма плазменного гемостаза - последовательная активация ряда проферментов или неактивных белков-предшественников в активные формы, что приводит к значительному усилению гемостатического ответа [32, 33] (например, активация небольшого количества фактора VII активирует значимое количество фактора X, который, в свою очередь, генерирует еще большее количество молекул тромбина, которые затем преобразуют фибриноген в фибрин). В результате данных последовательных реакций происходит генерация фибрина, который охватывает и укрепляет тромбоцитарный тромб.

Все факторы свертывания, за исключением фактора фон Виллебранда (ффВ) и фактора VIII, синтезируются в печени [34-36].

«Каскадная» теория гемостаза. Согласно классической («каскадной») модели гемостаза (Рисунок 1), существуют тесно взаимодействующие между собой внутренний и внешний пути свертывания, объединяющиеся в общий путь, завершающий образование тромба.

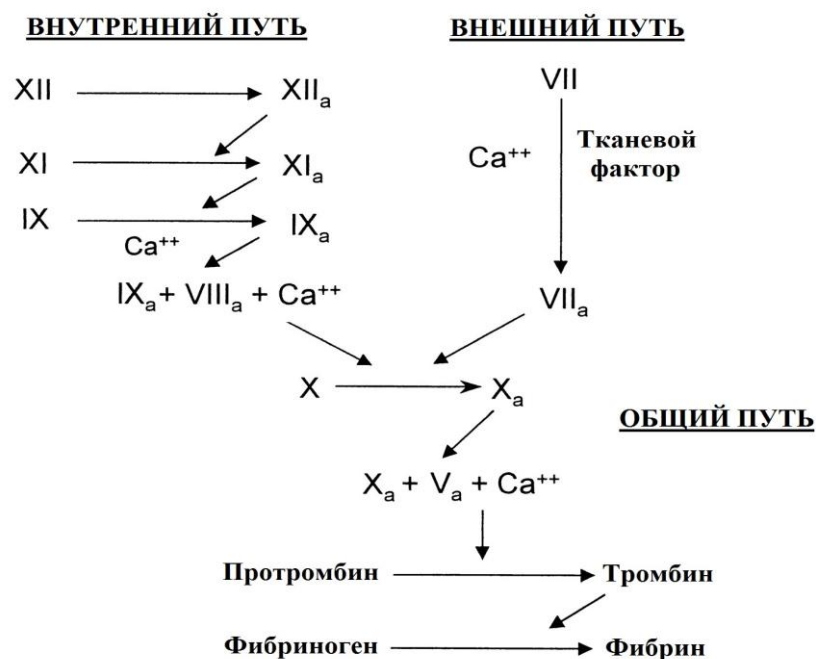


Рисунок 1. «Каскадная» теория гемостаза [37].

Внешний путь начинается с активации фактора VII тканевым фактором (ТФ) (трансмембранным белком, служащим триггером активации системы гемостаза). ТФ экспрессируется клетками, окружающими сосудистую стенку, т.о. эндотелий механически отделяет ТФ от системного кровотока. Нарушение эндотелия приводит к появлению в кровяном русле ТФ и быстрой активации гемостаза [30, 38-40]. Затем активированный фактор VII запускает общий путь, активируя фактор X [41, 42]. Внутренний путь представляет собой последовательную активацию XII, XI затем IX факторов. Вместе со своим кофактором - активированным фактором VIII - фактор IX, непосредственно активирует общий путь [32]. После того, как общий путь инициируется путем активации X фактора при участии активированного фактора V, происходит дальнейшая активация протромбина (II) в тромбин (IIa), который способствует расщеплению фибриногена (фактор I) в нити фибрина. Фибринстабилизирующий фактор (XIII) участвует в формировании тромба, укрепляя волокна фибрина. Кальций является необходимым кофактором для практически всех вышеупомянутых реакций [37, 43]. Хотя классическая модель гемостаза помогает объяснить отклонения от нормы в лабораторных исследованиях, данная теория не описывает реальный процесс свертывания крови в естественных условиях.

«Клеточная» теория гемостаза. Несовершенство «каскадной» теории привело к дальнейшим исследованиям и созданию в 2001 г. «клеточной» модели гемостаза Monroe and Hoffman [29] (Рисунок 2). В настоящее время данная модель признана лучшим описанием процесса гемостаза.

Согласно данной теории, выделяют три основные фазы коагуляции: инициация, усиление и распространение (Рисунок 2).

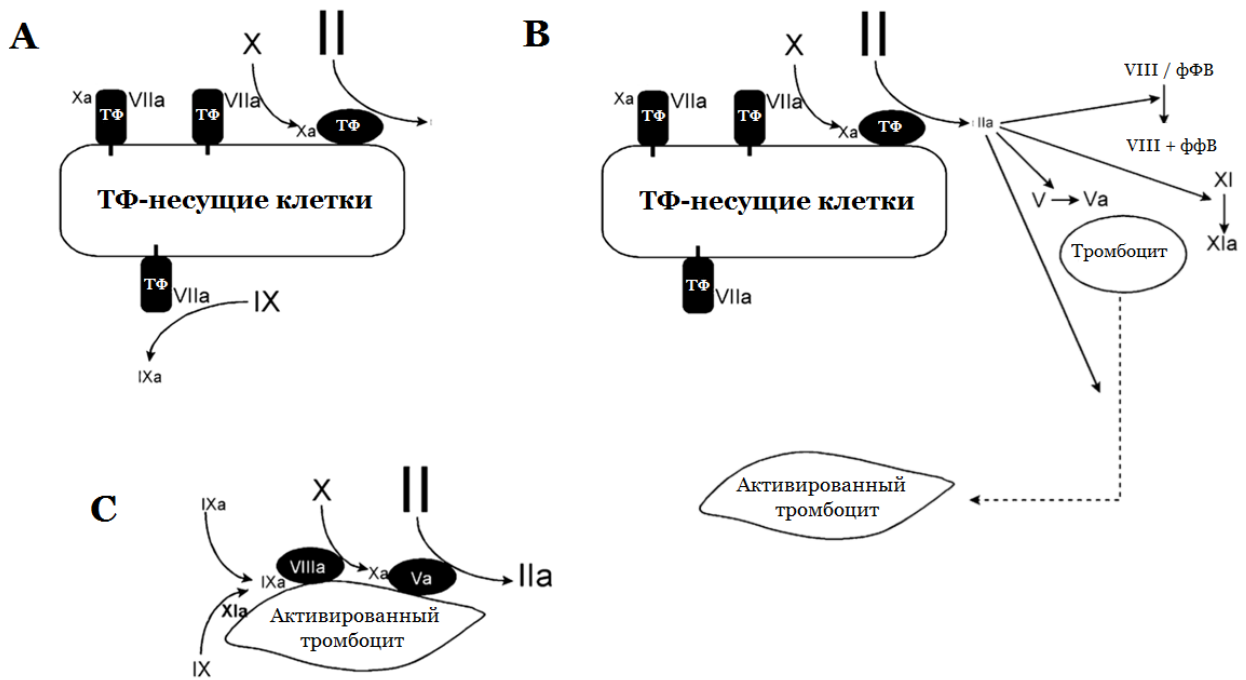


Рисунок 2. «Клеточная» теория гемостаза: А – фаза инициации; В – фаза усиления; С – фаза распространения [31].

Повреждение сосудистой стенки приводит к появлению ТФ внутри сосуда. ТФ связывает циркулирующий фактор VII с образованием комплекса ТФ-VIIa. Этот начальный этап активирует факторы X и IX (петля Джоссо) на поверхности клеток, несущих ТФ клетки. Тромбоциты прикрепляются к сосудистой стенке благодаря механизмам агрегации к субэндотелиальной матрице, опосредованной взаимодействием коллагеном, ффВ и GPIb рецепторами на поверхности тромбоцитов. Во время фазы инициации, активированный фактор X (фХа) генерирует небольшое количество тромбина, однако образовавшегося количества не хватает для формирования стабильного фибринового сгустка, но его количество приводит к активации тромбоцитов и дальнейших ферментных факторов свертывания (XI, VIII и V) во время фазы усиления [44]. Активированная поверхность тромбоцитов высвобождает тромбоксан и содержимое гранул (АДФ, серотонин, фФВ, PF4, кальций и факторы свертывания крови), что приводит к последующей активации и агрегации тромбоцитов. Дальше активация факторов свертывания и последующее образование тромбина происходит на поверхности активированных тромбоцитов в фазу

распространения. Сам тромбин потенцирует собственную генерацию путем активации фактора XI, VIII и V, которые приводят к «тромбиновому взрыву», существенному для активации фибриногена и фактора XIII (фXIII). Активированные мономеры фибрина полимеризуются и сшиваются с помощью фXIII [44, 45]. Таким образом, фибрин и тромбоциты формируют стабильный тромб [29, 37, 46-48].

Антикоагулянтные механизмы. Выделяют три основных антикоагулянтных механизма, участвующих в регуляции свертываемости (Рисунок 3):

1. Антитромбин III.
2. Система протеина С.
3. Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI).

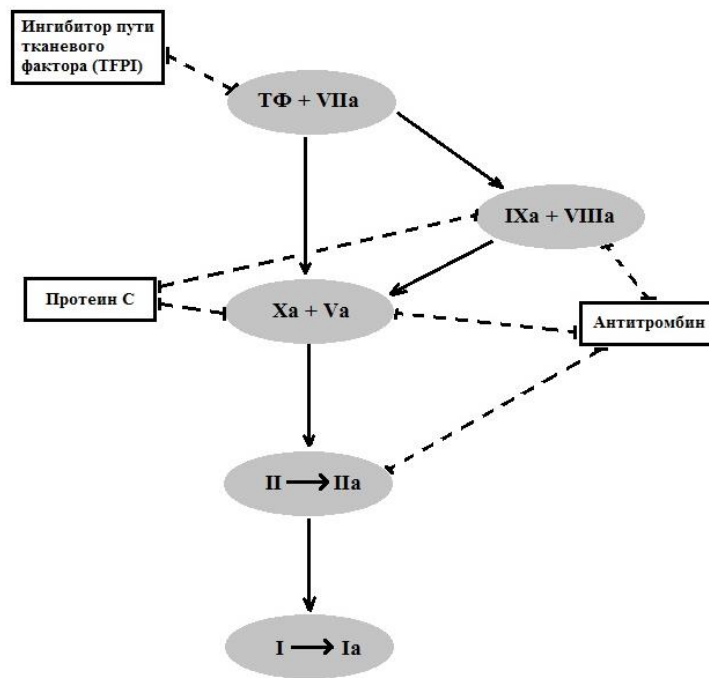


Рисунок 3. Антикоагулянтные механизмы.

Дефицит вышеупомянутых природных антикоагулянтов или их кофакторов, может привести к повышенному риску развития тромбоза.

Антитромбин III является наиболее значимым (80% антикоагулянтной активности плазмы) ингибитором факторов свертывания, воздействуя на XII, XI, IX, X, II факторы. Эндогенный и экзогенный гепарин потенцирует антикоагулянтный эффект АТ, в некоторых случаях в 1000 и более раз. Антитромбин III ингибирует ферментные факторы свертывания, в то время как неферментативные факторы (V и VIII) ингибируются комплексом протеина С [49], включающим непосредственно протеин С, его кофактор протеин S и трансмембранный белок тромбомодулин. Комплекс тромбин-тромбомодулин активирует протеин С, который в комплексе с протеином S инактивирует вышеперечисленные факторы. Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) синтезируется в основном эндотелием сосудов, содержится в плазме и тромбоцитах и ингибирует генерацию тромбина, формируя и блокируя комплекс VIIa-Xa-ТФ [21, 37].

Удаление тромба процессом фибринолиза. После формирования тромба, происходит ограничение его роста, лизис и восстановление проходимости сосудов (Рисунок 4). Тканевой активатор плазминогена (t-РА) и урокиназа (u-РА) активируют плазминоген, превращая его в плазмин [50]: t-РА является главным физиологическим активатором процесса фибринолиза в просвете сосуда, активируя плазминоген по «внешнему пути», u-РА запускает «внутренний путь». Плазмин подвергает деградации фибриновые нити, высвобождая продукты деградации фибрина (D-димер является одним из основных) [51].

Процесс фибринолиза ограничивается его ингибиторами, основные из которых - ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1), активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАFI) и альфа2-антиплазмин. РАI-1 синтезируется клетками эндотелия сосудов, а так же гепатоцитами, усиливается под действием провоспалительных цитокинов и эндотоксинов. Ингибирует тканевой активатор плазминогена и урокиназу, в то время как альфа-2-антиплазмин ингибирует плазмин. Для дальнейшего баланса системы гемостаза, тромбин, плазмин и комплекс тромбин-тромбомодулин могут запускать работу

ТАFІ, который угнетает фибринолиз и защищает тромб от преждевременной деградации под действием пламина [21, 37, 52, 53].

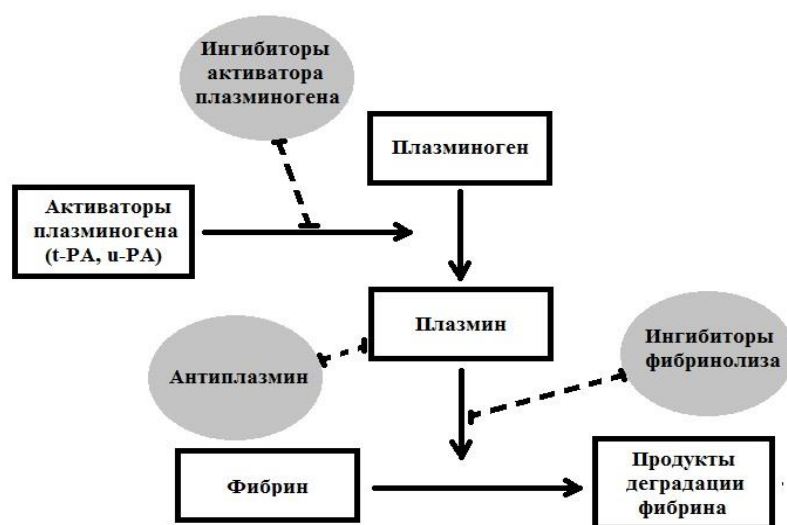


Рисунок 4. Механизмы фибринолиза [23].

В физиологических условиях и при отсутствии провоцирующих раздражителей, антикоагулянтные факторы и фибринолиз преобладают над прокоагулянтными механизмами.

Поддержание баланса между прокоагулянтными, антикоагулянтными и фибринолитическими механизмами в микроциркуляторном русле ГМ играет решающую роль в поддержании нормального мозгового кровотока.

1.3 Изменения системы гемостаза при ЧМТ

Патофизиологические механизмы, ведущие к появлению коагулопатии при ЧМТ, значительно отличаются от таковых при политравме. Классические причины нарушений гемостаза, связанные с сочетанной травмой (кровопотеря, ацидоз, гипотермия и гемодилюция) [54, 55] при изолированной ЧМТ играют менее значимую роль. В ранних исследованиях гемостаза при ЧМТ, нарушения свертывающей системы связывали с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом) [56, 57]. Однако в последние

годы появляются более точные данные о механизмах, лежащих в основе нарушений гемостаза после ЧМТ. Общепринятыми гипотезами являются изменения как местной, так и системной коагуляции, ассоциированные с развитием системного воспалительного ответа, чрезмерной активацией гемостаза связанной с высвобождением ТФ, активацией протеина С, а так же нарушением функциональной активности тромбоцитов (Рисунок 5). Понимание механизмов данной коагулопатии может помочь осуществлению адекватной профилактики прогрессирования как геморрагических, так и ишемических очагов, связанных с ЧМТ.

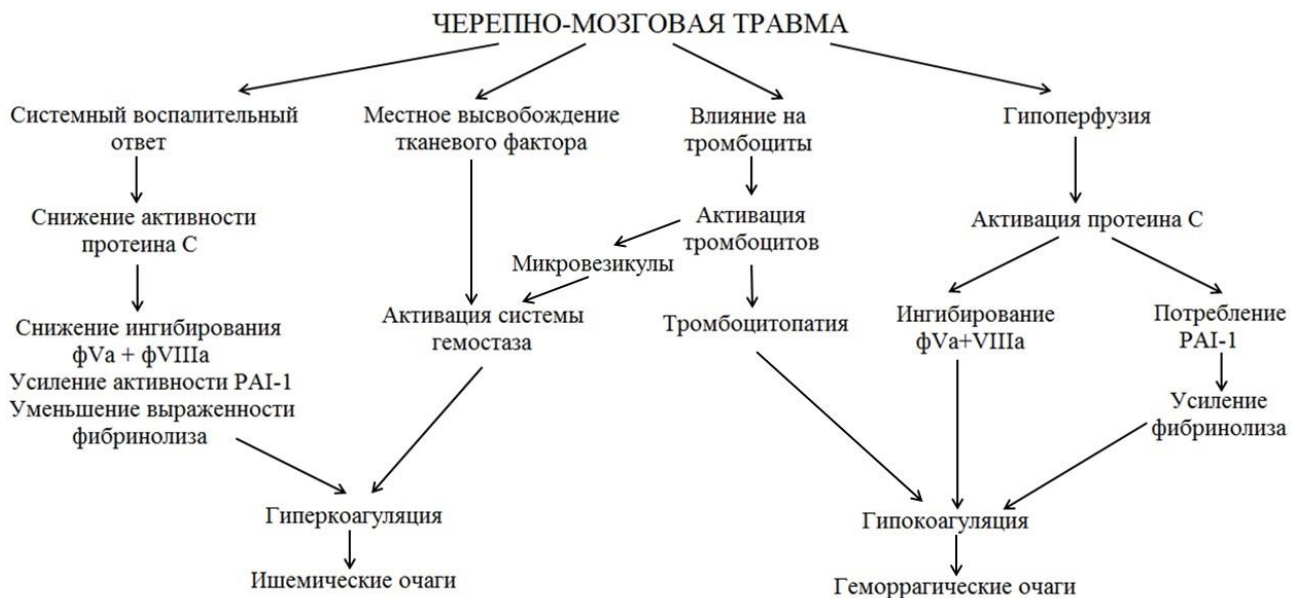


Рисунок 5. Механизмы ЧМТ-ассоциированной коагулопатии.

Вклад тромбоцитарного звена в формирование нарушений гемостаза, связанных с ЧМТ. В ряде работ последних лет появляются данные о связи ЧМТ со снижением функциональной активности тромбоцитов, а также тромбоцитопенией. Продемонстрировано, что снижение числа тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ связано с девятикратным увеличением летальности [58]. С другой стороны, у пациентов с тяжелой ЧМТ признаки тромбоцитопатии, выявляемые уже на этапе госпитализации в стационар, могут быть ассоциированы с

прогрессированием интракраниальных геморрагических проявлений, а также являются независимым предиктором летального исхода при ЧМТ [59, 60].

Вероятные механизмы, лежащие в основе снижения функции тромбоцитов при ЧМТ были описаны впервые в начале 1980-х годов. Согласно ним, в условиях ЧМТ, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и ТФ активируют тромбоциты до уровня истощения и последующей ареактивности. В настоящее время данная теория является по-прежнему преобладающей [60]. В некоторых работах, авторы сообщают, что нельзя исключить активацию неизвестного эндогенного ингибитора тромбоцитов в условиях ЧМТ (например, ингибиторов циклооксигеназы), однако исследования, посвящённые более детальному изучению данного механизма при ЧМТ, отсутствуют.

Роль микровезикул (МВ) в формировании нарушений гемостаза, связанных с ЧМТ. По данным ряда авторов, тромбоциты, лейкоциты и связанные с ними прокоагулянтные МВ являются альтернативными источниками ТФ. МВ являются плазменными мелкими фосфолипидными фрагментами клеток (например, тромбоцитов или эндотелия), формирующихся на фоне стресса или в результате апоптоза [61-63].

В 1967 году был впервые использован термин «тромбоцитарная пыль» для описания МВ - фрагментов тромбоцитов, однако их функциональная значимость долгое время оставалась неясна. В 2016 году М.М.Мооберри и др. [64] в своем исследовании продемонстрировали, что тромбоцитарные МВ содержат фосфатидилсерин, способствующий формированию прокоагулянтных комплексов за счет связывания факторов свертывания с мембранами тромбоцитов. Данные прокоагулянтные комплексы способствуют дальнейшей активации свертывающей системы крови в условиях ЧМТ. Ряд исследований продемонстрировал повышение концентрации циркулирующих МВ, возникающее в ряде сосудистых заболеваний [65]. Некоторые авторы, исследовавшие в своих работах МВ у пациентов с тяжелой ЧМТ, продемонстрировали наличие прокоагулянтных МВ, связанных с тромбоцитами и клетками эндотелия как в периферической крови, так и в спинномозговой жидкости. М.Неклюдов и др. [66] провели исследование

МВ у 16 пациентов в первые 72 ч после ЧМТ, анализируя образцы крови, взятые одновременно из луковицы яремной вены и из периферической артерии. Авторы пришли к выводу, что вскоре после ЧМТ наблюдается семикратное увеличение уровня тромбоцитарных и лейкоцитарных МВ, циркулирующих в кровотоке. Также у пациентов с тяжелой ЧМТ выявлено значимое повышение уровня МВ в мозговом кровотоке, что объясняется непосредственным повреждением ГМ. Кроме того, у данной категории пациентов сохранялся высокий уровень циркулирующих МВ, в 2 раза превышающий уровень МВ, циркулирующих при антифосфолипидном синдроме [67].

Вклад тканевого фактора в ЧМТ-ассоциированную коагулопатию. Ряд иммуногистохимических исследований продемонстрировал, что основным источником тканевого фактора в центральной нервной системе являются астроциты (в том числе астроциты гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [68], что обеспечивает дополнительную защиту от кровоизлияний на уровне сосудов микроциркуляторного русла. Альтернативным источником тканевого фактора являются перициты [69, 70]. Плотные контакты эндотелия капилляров головного мозга составляют основу ГЭБ и обеспечивают значимую защиту от геморрагических явлений (Рисунок 6). Транс- и трансмембранные белки клаудин и окклюдин [71], служащие компонентами плотных контактов, также обеспечивают гемостаз в условиях травмы.

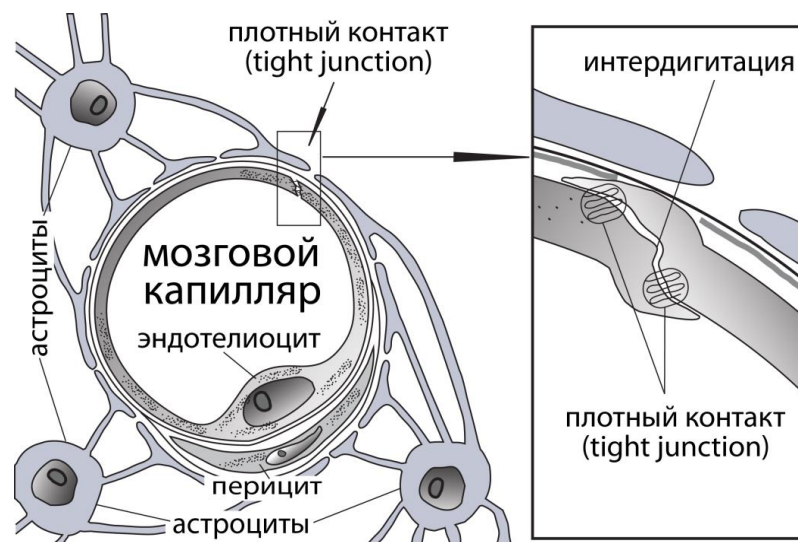


Рисунок 6. Строение мозговых капилляров [6].

В последнее время появляется больше исследований, свидетельствующих об увеличении уровня ТФ при ЧМТ, а так же роли в усилении активации гемостаза после первичного повреждения. Ряд работ демонстрирует, что поврежденная в результате ЧМТ мозговая ткань высвобождает в системный кровоток ТФ, что играет значимую роль в активации гемостаза. Гипотеза о том, что степень активации свертывающей системы коррелирует с количеством ТФ, реализуемого при повреждении ГМ, описывается во многих исследованиях. Однако работы, посвященные количественному измерению уровня высвобождения ТФ у пациентов с ЧМТ, отсутствуют, что, вероятно, связано с техническими трудностями измерения циркулирующего ТФ. В ряде работ авторы предполагали использовать уровень ТФ в качестве возможного прогностического фактора при ЧМТ или маркера повреждения головного мозга, но данные работы были ограничены методологическими сложностями [72].

Роль воспалительного ответа в формировании ЧМТ-ассоциированной коагулопатии. Системная воспалительная реакция, возникающая в ответ на ЧМТ приводит как к регенерации и восстановлению поврежденной ткани ГМ, так и к синтезу и реализации нейротоксических веществ, что может быть связано с дальнейшим повреждением ГМ. По данным ряда авторов, уже через несколько минут после ЧМТ формируется воспалительная реакция, которая может сохраняться в течение нескольких месяцев или даже лет после ЧМТ [73-77]. Реализация молекулярных фрагментов, связанных с повреждением (Damage-associated molecular pattern molecules, DAMP) признана одним из пусковых механизмов (Рисунок 7). Данные фрагменты особенно интенсивно экспрессируются при клеточном стрессе и некротическом клеточном повреждении, воздействуя на иммунную систему и активируя дендритные клетки. Апоптоз клеток вследствие стресса влечет за собой выброс значимого количества DAMP, что активирует системную защитную реакцию. Клетки микроглии реагируют на появление повышенного количества DAMP развитием реакций врожденного иммунитета и формированием воспаления [79-81].

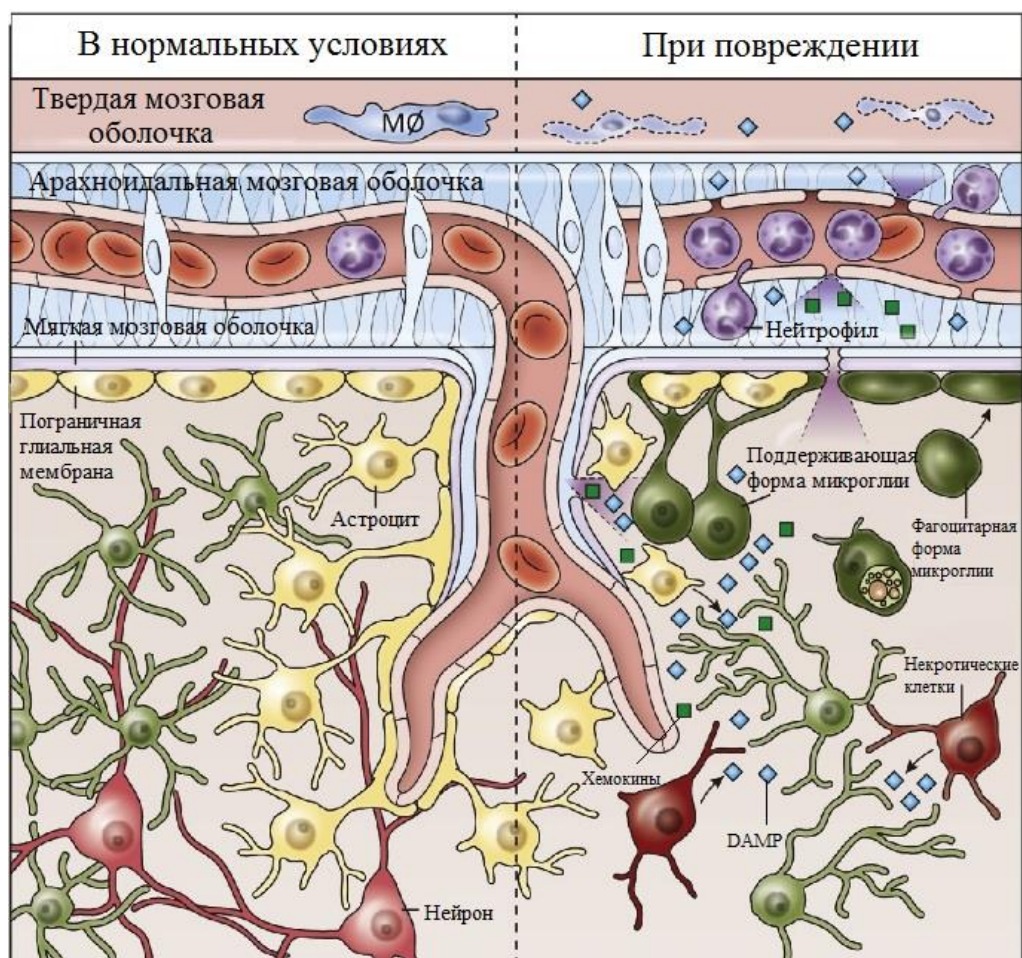


Рисунок 7. Иммунный ответ на повреждение ЦНС: поврежденные в результате ЧМТ клетки реализуют большое количество DAMP, активируя клетки микроглии, которые принимают следующие формы: поддерживающую («honeyscomb», несколько клеток сливаются друг с другом формируя многоядерные гигантские клетки, напоминающие форму пчелиных сот) или фагоцитарную («jellyfish», форму медузы). Нейтрофилы выходят из кровяного русла для участия в воспалительной реакции [82].

Система комплемента (СК) представляет собой важную часть врожденной иммунной системы, обеспечивающую как реализацию фагоцитоза, так и хемотаксическое действие на лейкоциты. Кроме того, СК обеспечивает цитолиз чужеродных или поврежденных клеток за счет образования мембраноатакующего комплекса (Membrane attack complex, MAC). По данным ряда авторов, СК так же связана со свертывающей системой крови [83-87], поскольку MAC вызывает

активацию тромбоцитов, инициируя реализацию микровезикул, и ведет к преобразованию тромбоцитарных мембран, что ведет к усиленной агрегации тромбоцитов. В условиях ЧМТ происходит активация СК по альтернативному пути и аккумуляции МАС в зонах границы здоровой и поврежденной тканей .

Вклад протеина С в возникновение коагулопатии. В ряде работ, формирование комплекса тромбин-тромбомодулин, активирующий протеин С, связано с развитием гипоперфузии в сосудах головного мозга [54, 88, 89]. Активированный протеин С блокирует PAI-1, что ведет к усилению фибринолитических механизмов и снижению активности факторов VIIIa и Va. На фоне системного воспалительного ответа возможно истощение протеина С, ведущее к гиперкоагуляционному состоянию, однако данные механизмы характерны для более поздней стадии ЧМТ.

Фибринолитические механизмы при ЧМТ. В ряде работ показано, что одной из вероятных причин геморрагических проявлений при ЧМТ может являться процесс гиперфибринолиза [90-93]. Фибринолитические механизмы играют ключевую роль в предотвращении чрезмерного тромбообразования и характеризуются отрицательной обратной связью при активации свертывающей системы. Предполагается, что чрезмерная активация системы гемостаза может привести к гиперфибринолизу. В условиях ЧМТ отмечается снижение уровня PAI-1, повышение уровня tPA и продуктов деградации фибриногена (в том числе D-димер). Рядом авторов продемонстрировано, что вышеперечисленные изменения гемостаза являются предиктором неблагоприятного исхода и связаны с тяжестью ЧМТ.

1.4 Современные методики оценки гемостаза

В настоящее время существует ряд методик, позволяющих оценить состояние системы гемостаза, среди которых можно выделить как «классические» скрининговые (клоттинговые) анализы, так и интегральные тесты – тромбоэластографию и ротационную тромбоэластометрию, позволяющие комплексно оценить специфические дефекты гемостаза.

К «стандартным» клоттинговым тестам относятся:

- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ): данный тест характеризует состояние внутреннего пути свертывания, его удлинение наблюдается при дефиците факторов II, XI, IX, VIII, X, V, прекалликреина, фибриногена [82]. При этом значение АЧТВ может не выходить за пределы нормальных значений даже при дефиците 15-30% вышеперечисленных факторов свертывания [1].

- Протромбиновый индекс (ПТИ): отражает состояние К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X) [94]. В клиничко-диагностических лабораториях разных стран используются различные реагенты для определения ПТИ, в связи с чем характеристики данных методов исследований различаются, что обусловило создание международного нормализованного отношения (МНО), целью которого является стандартизация показателя ПТИ. Показатель МНО повсеместно решено принимать во внимание только для контроля терапии антагонистами витамина К.

Результаты анализов ПТИ и АЧТВ могут выявить снижение количества и/или качества факторов, функционирующих во внешнем или внутреннем пути. Данные анализы не чувствительны к ряду наследственных и приобретенных нарушений свертывающей системы крови. Для установления конкретной причины коагулопатии необходимо проведение дальнейших специфических анализов.

- Концентрация фибриногена: фибриноген является самым распространенным фактором свертывания в плазме крови, в связи с чем снижение его функции (дисфибриногенемия) или количества (афибриногенемия или гипофибриногенемия) могут приводить к развитию кровотечения. Снижения содержания фибриногена в плазме (менее 1-1,5 г/л) может являться следствием ряда причин, например потребления при ДВС синдроме, снижения синтеза при повреждении печени, проведении фибринолитической терапии или может обуславливаться наследственным дефицитом. Повышенная концентрация

фибриногена в плазме крови часто связана с воспалительными процессами и ассоциирована с увеличением риска развития тромботических нарушений.

- Число тромбоцитов: данный показатель необходим для оценки первичного гемостаза. Тромбоцитопения представляет собой врожденное или приобретенное состояние, характеризующееся снижением числа тромбоцитов менее 150×10^9 /л. Уровень тромбоцитов менее 50×10^9 /л значительно повышает риск возникновения спонтанных кровотечений [1]. Тромбоцитоз – состояние, при котором число тромбоцитов увеличивается и составляет свыше 400×10^9 /л. Наличие тромбоцитоза может сопровождаться как тромботическими осложнениями, так и увеличением вероятности кровотечений. При этом данный тест не отображает функциональную активность тромбоцитов, которая может быть снижена даже при их нормальном количестве.

К интегральным методикам оценки гемостаза относят в том числе:

- Тромбоэластографию (ТЕG): методика описана Н. Hartert в 1948 г., исследование выполняется с образцом цельной крови, что позволяет оценить изменения эластичности тромба в процессе его формирования, получить характеристики его прочности и стабильности, а так же данные о процессе лизиса. Образец крови помещается в кювету, вращающуюся на $4,45^\circ$ вдоль продольной оси каждые 5 сек. Стержень, погруженный в кювету, расположен неподвижно и фиксирует образование и лизис сгустка. Таким образом, создается единая кривая реакции и автоматический расчёт параметров плотности и кинетических данных тромбообразования при математическом анализе данной кривой. Данная методика является основой быстрой диагностики дефицита факторов, тромбоцитопении, гипо- или афибриногенемии, а так же гиперфиринолиза.

- Ротационную тромбоэластометрию (ROTEM), являющуюся сходной с классической тромбоэластографией методикой, в которой возможно получение нескольких кривых образования сгустка (за счет использования ряда активаторов), что значительно упрощает диагностический поиск [95, 96].

Клоттинговые тесты (АЧТВ, ПТИ, концентрация фибриногена) часто используются в качестве скрининга у пациентов с травмой. Однако данные анализы не отображают коагуляционный потенциал в целом. Основное преимущество методики тромбоэластографии/ротационной тромбоэластометрии по сравнению с классическими клоттинговыми тестами заключается в отображении полной информации относительно плотности формируемого сгустка (в том числе вклад тромбоцитов и последующий фибринолиз). Объем полученной информации может быть сопоставим лишь с данными при одновременном выполнении не только стандартных тестов, но и исследовании функции и числа тромбоцитов, активности коагуляционных факторов, уровня фибриногена, протеинов S и C, а также антитромбина III [97].

Интегральные методики оценки свертывающей системы крови приобрели особое значение у пациентов с сочетанной травмой; они часто используются в качестве «прикроватных» мониторингов системы гемостаза и позволяют подобрать «таргетную» трансфузионную терапию у пациентов с геморрагическими явлениями [98, 99].

Исследование Gonzalez E. и соавт. [100], включившее 111 пациентов в остром периоде сочетанной травмы, продемонстрировало, что использование результатов тромбоэластографии с целью ограничения трансфузионной терапии приводит к статистически значимому снижению смертности при меньшем объеме трансфузии компонентов крови, по сравнению со стандартными клоттинговыми анализами (АЧТВ, ПТИ, уровень фибриногена и тромбоцитов).

Сложные и многофакторные нарушения гемостаза, такие как ЧМТ-ассоциированная коагулопатия, требуют более тщательной диагностики с помощью интегральных методов исследования, а полученные данные этих тестов позволят осуществить оптимальную терапию нарушений гемостаза, а так же выявить более точные предикторы неблагоприятного исхода. Однако в ходе проведения литературного анализа установлено, что рекомендации по мониторингу системы гемостаза в остром периоде ЧМТ отсутствуют.

1.5 Заключение

ЧМТ является одной из ведущих причин смертности и длительной инвалидизации во всем мире. Хотя точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе возникновения нарушений гемостаза при ЧМТ до сих пор изучены не до конца, их вклад в формирование вторичного повреждения головного мозга был продемонстрирован в ряде научных работ. Коагулопатия, связанная с ЧМТ, носит динамический характер и может привести к прогрессии как геморрагических, так и ишемических очагов, что обуславливает необходимость в комплексной оценке гемостаза, которая должна учитывать взаимодействия между тромбоцитарным, плазменным и фибринолитическими звеньями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и общий объем исследования

Исследование выполнено на базе ОРИТ НМИЦ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко и носит смешанный ретроспективно-проспективный характер (Рисунок 8).



Рисунок 8. Дизайн исследования.

Задачей первого этапа научной работы являлось исследование изменений гемостаза при ЧМТ согласно показателям стандартных клоттинговых тестов – АЧТВ, ПТИ, концентрации фибриногена, а также уровня тромбоцитов. В этот этап исследования включены пациенты (соответствующие критериям включения, невключения и исключения из исследования), госпитализированные в ОРИТ Центра нейрохирургии с 2008 г. по 2019 г.

Во второй части работы проанализированы дополнительные данные пациентов, госпитализированных в ОРИТ с 2017 г. по 2019 г. Начиная с 2017 г., в отделении нейрореанимации Центра стала возможной оценка гемостаза с помощью ротационной тромбоэластометрии. В связи с чем, помимо стандартных клоттинговых тестов, данным пациентам дополнительно выполнялась тромбоэластометрия (ROTEM: тесты INTEM, EXTEM, FIBTEM и APTEM). Кроме того, при поступлении данных пациентов в ОРИТ Центра проводилась оценка основных показателей гомеостаза (уровни рН по данным кислотно-щелочного состава (КЩС) артериальной крови, кальция, гемоглобина, гематокрита, а также температура тела) поскольку нормальное функционирование свертывающей системы крови тесно связано с адекватными параметрами гомеостаза. Также проанализированы данные КТ исследований ГМ при поступлении пациентов в ОРИТ, тяжесть повреждений сопоставлена с классификацией Marshall.

Все пациенты оценивались по Шкале Комы Глазго (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 [3].

Все исследуемые пациенты поступали в отделение реанимации и получали лечение согласно международным и российским рекомендациям по терапии острого периода ЧМТ [5, 101]; у пациентов с тяжелой ЧМТ разворачивался инвазивный мониторинг гемодинамики и внутричерепного давления (ВЧД), осуществлялась профилактика вторичных повреждений ГМ, при необходимости выполнялась ранняя декомпрессивная трепанация черепа (ДТЧ).

Кроме того, оценивались особенности трансфузии СЗП и профилактики ВТЭО, а также исходы травмы по ШИГ на момент выписки из стационара.

2.2 Критерии включения, невключения и исключения

Критерии включения:

1. Изолированная ЧМТ (Abbreviated Injury Scale (AIS) _{голова} ≤ 5 баллам, где 5 баллов – критическое повреждение, AIS _{экстракраниально} не более 1 балла, где 1 балл - легкая степень).
2. Госпитализация в первые 48 ч с момента травмы.
3. Возраст пациентов от 18 до 59 лет (молодой и средний возраст).

Критерии невключения:

1. Коагулопатия в анамнезе.
2. Нарушения функции печени.
3. Массивная кровопотеря.
4. Гипотермия (менее 35⁰).
5. Наличие ацидоза (рН менее 7,35) по данным КЩС анализа артериальной крови.
6. Перенесенное нейрохирургическое вмешательство в течение 7 дней до госпитализации в Центр нейрохирургии (в том числе установка датчика ВЧД, наружного вентрикулярного дренажа (НВД) или выполненной декомпрессивной трепанации черепа (ДТЧ)).
7. Препараты, влияющие на систему гемостаза (антиагреганты, антикоагулянты, антифибринолитики, фибринолитики, нестероидные противовоспалительные средства, СЗП, криопреципитат, концентрат факторов свертывания) применялись в течение 7 дней до госпитализации в Центр нейрохирургии.
8. Беременность.

Критерии исключения:

1. Выявление сопутствующего аневризматического субарахноидального кровоизлияния (САК).
2. Применение индуцированной гипотермии (катетерное внутривенное охлаждение CoolGard).

3. Применение заместительной почечной терапии и соответствующей антикоагуляции.

2.3 Характеристика обследуемых групп

Проанализировано 323 истории болезни пациентов в остром периоде ЧМТ, госпитализированных в ОРИТ Центра нейрохирургии с 2008 г. по 2016 г., из них в исследование включены 118 пациентов, соответствовавших установленным критериям. Проспективно из 105 пациентов в остром периоде ЧМТ, госпитализированных с 2017 г. по 2019 г., в исследование включены 42 пациента, соответствующих вышеописанным критериям.

Таким образом, в исследование включено **160** пациентов в возрасте от 18 до 59 лет ($32,1 \pm 10,9$).

Все пациенты, как описывалось выше, были разделены на две исследуемые группы:

1. Тяжелая ЧМТ (ШКГ ≤ 8 баллов) - 115 пациентов (72%).
2. ЧМТ средней тяжести и легкая ЧМТ (ШКГ ≥ 9 баллов) - 45 пациентов (28%) (Рисунок 9).

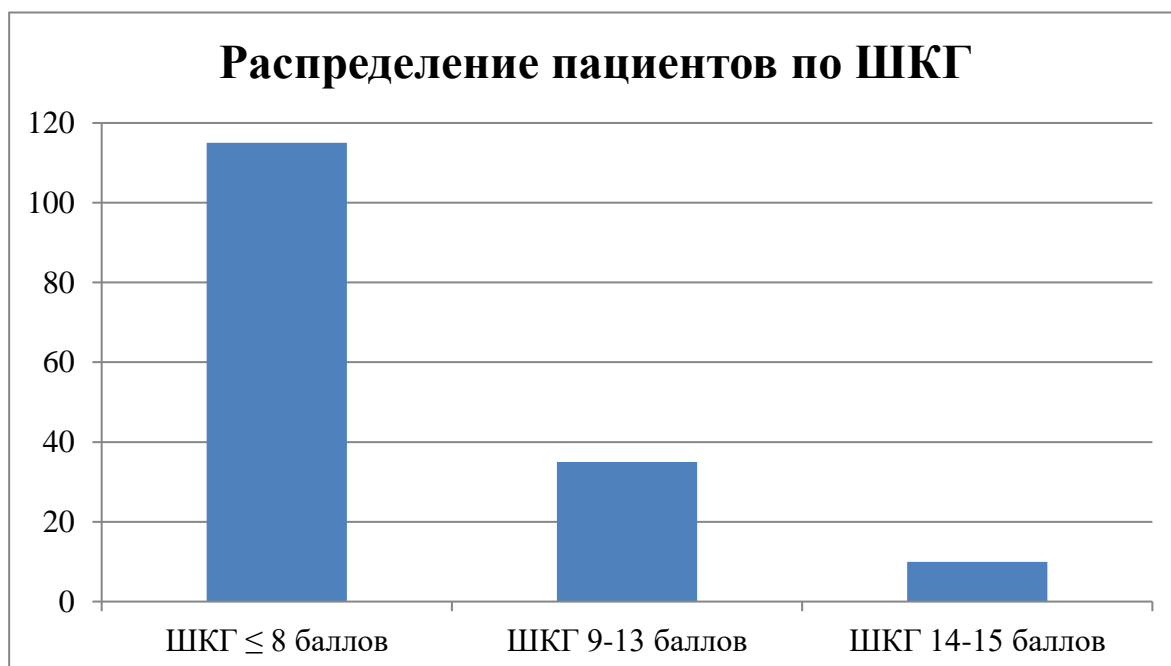


Рисунок 9. Распределение 160 пациентов по ШКГ

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

Таблица 1. Эпидемиологические данные пациентов проспективно-ретроспективной части исследования

Показатель	ШКГ ≤ 8 баллов ($n=115$)	ШКГ ≥ 9 баллов ($n=45$)	Итого ($n=160$)
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)

Сутки поступления в стационар представлены в Таблице 2. Большинство исследованных пациентов (82,5%) госпитализированы в Центр через 24-48 ч после эпизода ЧМТ.

Таблица 2. Сутки перевода в Центр нейрохирургии после ЧМТ

Время с момента ЧМТ	ШКГ ≤ 8 баллов ($n=115$)	ШКГ ≥ 9 баллов ($n=45$)	Итого ($n=160$)
<24 часов	20 (17,4%)	8 (17,8%)	28 (17,5%)
24-48 часов	95 (82,6%)	37 (82,2%)	132 (82,5%)

Дополнительные исследования (в том числе ротационная тромбоэластометрия) выполнялись у 27 пациентов (64,3%) с ШКГ ≤ 8 баллов и 15 пациентов с ШКГ ≥ 9 баллов (35,7%). Средний возраст данных пациентов составил 32,8 \pm 10,3 (от 18 до 56). Их эпидемиологические данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3. Эпидемиологические данные пациентов с дополнительными исследованиями (в т.ч. ротационной тромбоэластометрией).

Показатель	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	Итого (n=42)
Пол (мужчины/ женщины)	24 (88,9%)/ 3 (11,1%)	10 (66,7%)/ 5 (33,3%)	34 (81,0%)/ 8 (19,0%)
Возраст (среднее±SD (мин-макс))	33,1±10,4 (18-56)	32,4±10,4 (18-53)	32,8±10,3 (18-56)
Установка ВЧД	27 (100%)	12 (80%)	39 (92,9%)
Установка НВД	3 (11,1%)	1 (6,7%)	4 (9,5%)
Выполнение ДТЧ	7 (25,9%)	3 (20,0%)	10 (23,8%)

По суткам поступления в стационар вышеописанные пациенты распределялись следующим образом (Таблица 4):

Таблица 4. Сутки перевода в Центр нейрохирургии после ЧМТ

Время с момента ЧМТ	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	Итого (n=42)
<24 часов	15 (55,6%)	7 (46,7%)	22 (52,4%)
24-48 часов	12 (44,4%)	8 (53,30%)	20(47,6%)

С целью дальнейшего определения оптимального времени начала антикоагулянтной профилактики ВТЭО, в данной части исследования дополнительно учитывалась информация о сроке установки датчика ВЧД и НВД, выполнении ДТЧ.

Данные распределялись следующим образом: у пациентов с тяжелой ЧМТ, поступивших в Центр нейрохирургии *в первые 24 ч* с момента травмы, в 100% случаев устанавливался датчик ВЧД; установка НВД – 6,6%; выполнение ДТЧ – 20%. В случае поступления пациентов в течение *24-48 ч* после ЧМТ – установка ВЧД выполнена у 11 из 12 пациентов (91,6%), установка НВД – 0%, выполнение ДТЧ – 33,3%. У 7,4% пациентов НВД был установлен спустя 48 ч с момента ЧМТ.

Пациентам с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ, поступившим в течение *первых 24 ч* с момента травмы датчик ВЧД был установлен в 57,1% случаев; ДТЧ выполнялась у 14,4% пациентов. При поступлении пациентов в течение *24-48 ч* момента травмы установка ВЧД выполнялась в 100% случаев, ДТЧ – 25%. НВД был установлен у 1 пациента (6,6%) спустя 48 ч с момента ЧМТ.

2.4 Методика проведения исследования

Для оценки состояния системы гемостаза пациента были исследованы образцы венозной крови, полученные путем прямой венопункции с помощью вакуумной системы и пробирок с необходимым содержанием цитрата (для коагулограммы и тромбоэластометрии) или этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) (для клинического анализа крови), согласно стандартному протоколу выполнения теста.

Выполнение тестов АЧТВ, ПТИ, определения уровня фибриногена по Клауссу производилось на анализаторе «ACL TOP 300 CTS» («Instrumentation laboratory», США). Определение уровней тромбоцитов, гемоглобина и гематокрита (общий анализ крови) выполнен на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex ХТ 4000i» («Sysmex», США) в клиничко-диагностической лаборатории Центра. КЩС артериальной крови с целью определения уровней рН и кальция выполнялись на анализаторе «ABL800 FLEX» (Radiometer, Дания) в течение 2 минут после забора 1 мл крови шприцами safePICO.

Ротационная тромбоэластометрия выполнялась на анализаторе «ROTEM Delta» («Pentapharm GmbH», Германия) в ОРИТ. Непосредственно перед исследованием проводился контроль качества тестов с помощью стандартизированных материалов (ROTEM ROTROL N и ROTROL P). Сразу после забора пробирка с образцом крови устанавливалась в блок предварительного подогрева образцов в рабочей зоне анализатора ROTEM, таким образом, поддерживалась постоянная температура образца, близкая к 37⁰. В течение 3 минут после забора образцов крови, в интерфейсную программу

вносились основные данные пациента, далее анализ выполнялся согласно стандартному протоколу. В основе методики лежит измерение сгустка в неподвижной цилиндрической чаше и постоянно колеблющейся вертикальной оси (Рисунок 10).

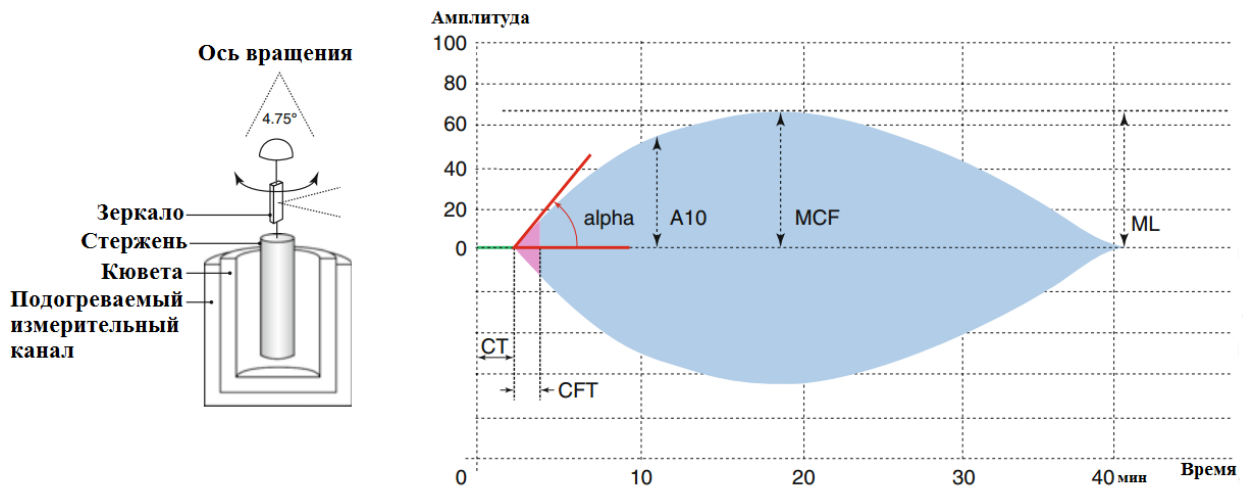


Рисунок 10. Методика ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) [23]

Исследованы следующие показатели:

1. Время свертывания (Clotting time, CT, [с]) - время от момента начала теста до момента достижения амплитуды 2 мм; параметр свидетельствует о скорости образования фибрина и необходимости замещения плазменных факторов коагуляции.
2. Время образования сгустка (Clot formation time, CFT, [с]) - время между амплитудами 2 и 20 мм; описывает динамику образования сгустка активированными тромбоцитами и фибрином; свидетельствует о необходимости восполнения фибриногена или тромбомассой.
3. Угол Альфа (α -angle, α , [$^{\circ}$]) - угол между средней осью и касательной к кривой свертывания в точке амплитуды 2 мм; показатель схож с CFT.
4. Максимальная плотность сгустка (Maximum Clot Firmness, MCF, [мм]) - максимальная амплитуда, которая достигается перед растворением сгустка при фибринолизе; свидетельствует о необходимости восполнения фибриногена или тромбомассой.

5. Индекс лизиса через 30 мин (Lysis index 30min after MCF, LI30, [%]) - процесс фибринолиза через 30 минут после СТ; значение, выходящее за пределы референсных значений, главным образом, указывает на гиперфибринолиз. Свидетельствует о необходимости введения антифибринолитиков.

6. Максимальный лизис (Maximum lysis, ML, [%]) - степень фибринолиза по отношению к максимальной плотности сгустка; свидетельствует о необходимости введения антифибринолитиков..

Выполнены следующие тесты:

- INTEM (реагент, содержащий эллаговую кислоту, фосфолипиды; характеризует внутренний путь коагуляции);
- EXTEM (реагент, содержащий тканевой фактор, фосфолипиды, и гепариназу; характеризует внешний путь коагуляции);
- FIBTEM (реагент, содержащий цитохалазин D + реагент для теста EXTEM; позволяет оценить изолированный вклад фибриногена, полностью исключает влияние тромбоцитов);
- APTEM (реагент, содержащий апротинин + реагент для теста EXTEM; выявление гиперфибринолиза).

Референсные значения каждого из показателей и тестов представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Нормальные показатели ROTEM [19]

	СТ (сек)	CFT (сек)	A 10 (мм)	MCF (мм)	ML (%)
INTEM	100–240	30–110	44–66	50–72	<15
EXTEM	38–79	34–159	43–65	50–72	<15
FIBTEM			8–24	9–25	
APTEM	Сравнивается с EXTEM: наличие сниженной СТ и увеличенного MCF в APTEM по сравнению EXTEM подтверждает гиперфибринолиз				

2.5 Протокол исследования

2.5.1. Оценка состояния системы гемостаза

С целью мониторинга системы гемостаза у всех 160 пациентов при госпитализации в ОРИТ Центра однократно оценивались следующие анализы:

1. Стандартная коагулограмма (АЧТВ, ПТИ, концентрация фибриногена).

2. Клинический анализ крови (число тромбоцитов).

У 42 пациентов, помимо вышеописанных анализов, выполнялась ротационная тромбоэластометрия (ROTEM: тесты INTEM, EXTEM, FIBTEM и APTEM). У данных пациентов вышеперечисленные исследования выполнялись ежедневно в течение первых 7 суток после ЧМТ, после чего был проведен статистический анализ. Дополнительно оценивалось состояние гомеостаза пациента (уровни рН и кальция) по данным КЩС артериальной крови, а также уровень гемоглобина и гематокрита в общем анализе крови.

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

1. Гипокоагуляционное состояние - при наличии одного из показателей:

1.1. 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;

1.2. Ротационная тромбоэластометрия: СТ INTEM более 240 сек, СТ 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

2.1. 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;

2.2. Ротационная тромбоэластометрия: показатели (INTEM, EXTEM, FIBTEM и APTEM) в пределах референсных значений (см.табл);

3. Гиперкоагуляционное состояние - при наличии одного из показателей:

3.1. Ротационная тромбоэластометрия: 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.

2.5.2. Оценка выраженности кровопотери

С целью выявления особенностей гемостаза у пациентов с ЧМТ, предрасполагающих к выраженной кровопотере, по данным анестезиологической карты оценен уровень кровопотери во время проведения нейрохирургического вмешательства (декомпрессивной трепанации черепа) в первые 7 суток после ЧМТ. Данные сопоставлены с классификацией American College of Surgeons (Таблица 6) [102]. В каждом клиническом случае объем кровопотери сопоставлен как с данными клоттинговых тестов пациента, так и результатами ротационной тромбоэластометрии, выполненной перед оперативным вмешательством.

Таблица 6. Классификация кровопотери American College of Surgeons

Показатель	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Кровопотеря (мл)	≤ 750	750-1500	1500-2000	≥2000
Кровопотеря (% ОЦК)	≤ 15	15-30	30-40	≥40
ЧСС (уд в мин.)	< 100	>100	>120	≥140
АД	норма	норма	снижено	снижено
ЧДД (в мин)	14-20	20-30	30-40	>35
Темп диуреза (мл/ч)	≥ 30	20-30	5-10	снижено

Примечание: ОЦК – объем циркулирующей крови, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ЧДД – частота дыхательных движений

2.5.3. Оценка тяжести интракраниальных повреждений при ЧМТ

Для оценки наличия взаимосвязи между тяжестью интракраниальных повреждений и изменениями гемостаза, оценивалось первичное КТ исследование ГМ, выполненное при поступлении пациента в Центр Нейрохирургии. Тяжесть

ЧМТ оценивалась по классификации Marshall (Таблица 7); пациенты с удаленными очагами не входили в исследования согласно критериям невключения, описанным выше. Данные КТ исследования ГМ сопоставлены с данными клоттинговых тестов и ротационной тромбоэластометрии, выполненными при поступлении пациента в Центр.

Таблица 7. Классификация степени тяжести ЧМТ по Marshall.

Тип	Данные КТ
ДАП I	Видимая патология отсутствует
ДАП II	Смещение срединных структур 0 - 5 мм и/или цистерны основания мозга визуализируются; отсутствуют повреждения высокой или смешанной плотности >25 см ³
ДАП III	Смещение срединных структур 0 - 5 мм; цистерны сдавлены или не визуализируются полностью; отсутствуют повреждения высокой или смешанной плотности >25 см ³
ДАП IV	Смещение срединных структур > 5 мм; отсутствуют повреждения высокой или смешанной плотности >25 см ³
Удаленный очаг	Любое хирургически удаленное повреждение мозга
Неудаленный очаг	Повреждения высокой или смешанной плотности > 25 см ³ , неудаленный

Примечание: ДАП – диффузно-аксональное повреждение

2.5.4. Оценка исходов ЧМТ

При выписке пациента из стационара оценены исходы травмы по ШИГ (Таблица 8). Полученные данные сопоставлены с вариантами изменения гемостаза на первые сутки после ЧМТ, фактом применения СЗП, а также особенностями назначения антикоагулянтной профилактики ВТЭО.

Таблица 8. Шкала исходов Глазго

Балл	Исход
1	Смерть
2	Вегетативное состояние
3	Глубокая инвалидизация
4	Умеренная инвалидизация
5	Хорошее восстановление

2.5.5. Оценка антикоагулянтной профилактики

С целью создания алгоритма антикоагулянтной профилактики ВТЭО у пациентов в остром периоде изолированной ЧМТ, проведен анализ назначения антикоагулянтов: сроки начала терапии, суточная дозировка и кратность введения.

2.5.6. Оценка использования СЗП

Для оценки влияния СЗП на исходы травмы, проанализированы данные о сроке начала и длительности терапии СЗП во время лечения пациента в Центре.

2.6 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 χ^2 Пирсона. С целью определения взаимосвязи исходов по ШИГ с показателями гемостаза был проведен 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).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Эпидемиология и характер нарушений гемостаза в остром периоде ЧМТ

Как указывалось в Главе №2, у 160 пациентов с ЧМТ при поступлении в ОРИТ Центра нейрохирургии оценивались АЧТВ, ПТИ, концентрация фибриногена, а также число тромбоцитов. Согласно полученным данным (Таблица 9), у 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ на этапе поступления в стационар выявлены признаки гипокоагуляции, большинство этих пациентов (66 из 81, что соответствует 81,5%) принадлежали к группе тяжелой ЧМТ.

Таблица №9. Варианты изменений гемостаза при ЧМТ по данным стандартной коагулограммы.

Показатель	ШКГ ≤ 8 баллов (n=115)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=45)	Общее число (n=160)
Гипокоагуляция	66 (57,4%)	15 (33,3%)	81 (50,6%)
Норма	49 (42,6%)	30 (66,6%)	79 (49,4%)

Проанализированы наиболее характерные признаки гипокоагуляции, а также частота их возможного сочетания (Таблица 10). В обеих исследуемых группах чаще всего отмечалось снижение ПТИ менее 80%, при этом у ряда пациентов выявлено сочетание двух и более признаков (наиболее часто – сочетание сниженного ПТИ и тромбоцитопении).

Таблица №10. Лабораторные признаки гипокоагуляции и их частота.

Показатель	ШКГ ≤ 8 баллов (n=115)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=45)	Всего (n=160)
Наличие только одного из показателей			
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	-	-	-
Уровень тромбоцитов менее 150 тыс x10 ⁹ /л	11 (9,6%)	-	11 (6,9%)
Сочетание показателей			
ПТИ менее 80% + АЧТВ более 35 сек	6 (5,2%)	2 (4,4%)	8 (5%)
ПТИ менее 80%+ Уровень тромбоцитов менее 150 тыс x10 ⁹ /л	9 (7,8%)	-	9 (5,6%)
ПТИ менее 80% + АЧТВ более 35 сек + Уровень тромбоцитов менее 150 тыс x10 ⁹ /л	4 (3,5%)	-	4 (2,5%)

Так же, между группой тяжелой ЧМТ и средней тяжести/легкой ЧМТ отмечались достоверные отличия (Таблица 11) в средних значениях ПТИ и уровнях тромбоцитов (Рисунок 11).

Таблица №11. Средние значения исследуемых показателей
(медиана и 25%,75% квантили)

Показатель	ШКГ \leq 8 баллов ($n=115$)	ШКГ \geq 9 баллов ($n=45$)	P value – достоверность отличий
АЧТВ, сек	30,2 [24,2; 36,1]	29,9 [24,1; 35,2]	ns
ПТИ, %	80,0 [67,0; 93,0]	87,0 [77,0; 98,0]	<0,05
Фибриноген, г/л	3,5 [2,5; 4,55]	3,3 [3,0; 4,3]	ns
Тромбоциты, тыс $\times 10^9$ /л	157,0 [132,0; 176,0]	212,0 [175,0; 245,0]	<0,05

Примечание: P – достоверность отличий, ns – отсутствие отличий между группами

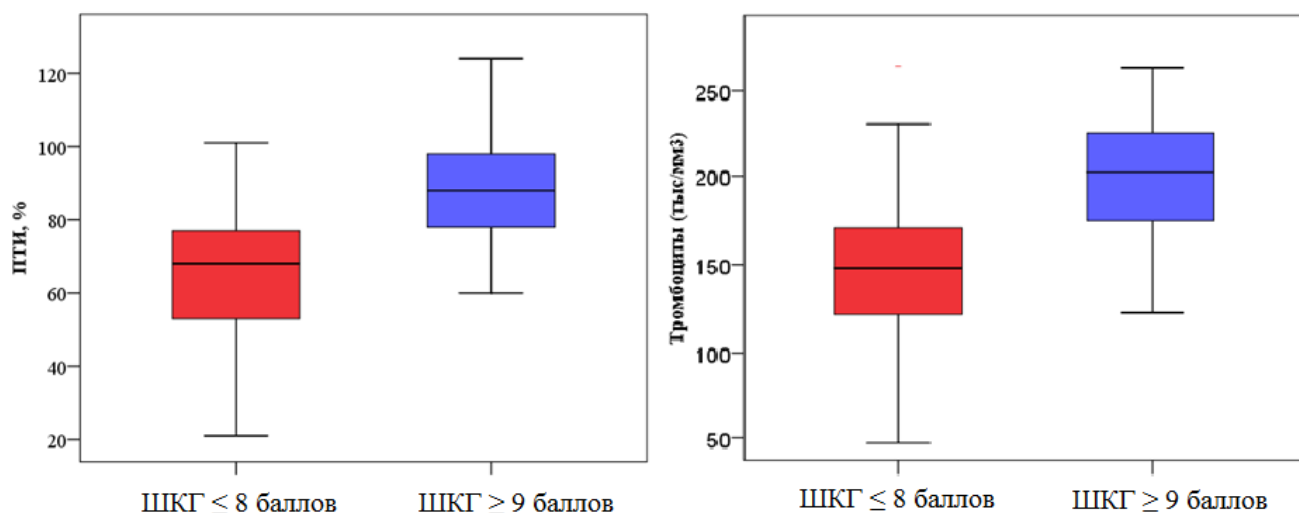


Рисунок №11. Наиболее характерные лабораторные признаки изменений гемостаза (в виде интегративного 95% размаха показателя без экстремальных значений и контуров, срединного диапазона, ограниченного значениями 25% и 75% квантиля, медианы)

С целью анализа динамики изменений гемостаза у пациентов с ЧМТ, в проспективной части исследования у 42 пациентов показатели коагулограммы оценивались в течение 7 суток с момента травмы. Средние значения АЧТВ соответствовали норме за весь период наблюдения (Таблица 12).

Таблица №12. Средние значения АЧТВ в динамике, сек
(медиана и 25%, 75% квантили)

Сутки	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	P value – достоверность отличий
1 (n=22)	32,0 [30,0; 36,1]	30,5 [27,0; 35,2]	ns
2 (n=42)	32,9 [29,6; 36,2]	26,4 [25,3; 27,7]	ns
3 (n=42)	29,9 [29,1; 30,7]	24,5 [22,5; 26,5]	ns
4 (n=42)	27,6 [21,5; 31,7]	27,3 [25,7; 28,9]	ns
5 (n=42)	25,1 [22,3; 33,9]	26,6 [26,3; 26,9]	ns
6 (n=42)	24,8 [23,3; 38,3]	27,6 [26,7; 28,4]	ns
7 (n=42)	22,7 [20,7; 37,7]	24,9 [21,9; 31,9]	ns

Примечание: P – достоверность отличий, ns – отсутствие отличий между группами.

При анализе средних значений ПТИ (Таблица 13), отмечались сниженные значения на 1 сут в обеих исследуемых группах. При этом в течение первых трех суток ПТИ в группе тяжелой ЧМТ был значимо ниже, чем в группе средней/легкой ЧМТ. Нормализация ПТИ в группе ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ наблюдалась на 4 сутки, в то время как в группе тяжелой ЧМТ – лишь на 7.

Таблица №13. Средние значения ПТИ в динамике, %
(медиана и 25%, 75% квантили)

Сутки	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	P value – достоверность отличий
1 (n=22)	71,0 [66,0; 81,0]	79,0 [76,0; 95,0]	<0,05
2 (n=42)	69,0 [63,0; 77,0]	77,0 [69,0; 90,0]	<0,05
3 (n=42)	70,0 [65,0; 82,0]	78,0 [76,0; 85,0]	<0,05
4 (n=42)	75,0 [68,0; 84,0]	81,0 [78,0; 83,0]	ns
5 (n=42)	78,0 [70,0; 87,0]	83,0 [75,0; 85,0]	ns
6 (n=42)	79,0 [70,0; 92,0]	85,0 [80,0; 89,0]	ns
7 (n=42)	82,0 [75,0; 88,0]	87,0 [73,0; 85,0]	ns

Примечание: P – достоверность отличий, ns – отсутствие отличий между группами

При анализе концентрации фибриногена (Таблица 14) отмечается отсутствие сниженных значений (менее 1,7 г/л) в обеих группах на протяжении всего времени наблюдения, что, вероятно, связано с отсутствием выраженной кровопотери на фоне изолированной ЧМТ. С 5-6 сут отмечалось повышение средних значений фибриногена выше референсных значений (4,4 г/л).

Таблица №14. Средние значения фибриногена в динамике, г/л
(медиана и 25%, 75% квантили)

Сутки	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	P value – достоверность отличий
1 (n=22)	2,9 [2,2; 3,1]	2,3 [1,9; 2,5]	ns
2 (n=42)	3,1 [2,7; 3,5]	2,2 [1,8; 2,6]	ns
3 (n=42)	3,9 [3,4; 4,1]	2,7 [2,1; 3,2]	ns
4 (n=42)	4,3 [3,7; 4,8]	3,4 [2,9; 3,8]	ns
5 (n=42)	4,9 [4,6; 5,1]	4,2 [3,9; 4,3]	ns
6 (n=42)	5,4 [4,9; 5,7]	4,9 [4,1; 5,3]	ns
7 (n=42)	6,1 [5,3; 6,4]	5,4 [5,1; 5,8]	ns

Примечание: P – достоверность отличий, ns – отсутствие отличий между группами

При анализе средних значений тромбоцитов (Таблица 15), в группе тяжелой ЧМТ отмечалось сохранение тромбоцитопении на протяжении первых 2 сут, нормализация их уровня отмечалась на 5 сут. В группе ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ средние значения уровня тромбоцитов не выходили за пределы нормы.

Таблица №15. Средние значения тромбоцитов в динамике,

тыс $\times 10^9/\text{л}$ (медиана и 25%, 75% квантили)

Сутки	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	P value – достоверность отличий
1 (n=22)	157,0 [89; 206,5]	225,0 [208,0; 255,0]	<0,05
2 (n=42)	134,0 [116,5; 157,0]	192,0 [163,5; 229,5]	<0,05
3 (n=42)	160,0 [125,0; 174,5]	171,0 [158,0; 232,5]	ns
4 (n=42)	147,0 [122,5; 176,5]	165,0 [151,5; 241,0]	ns
5 (n=42)	177,0 [133,5; 192,0]	194,0 [165,0; 245,0]	ns
6 (n=42)	176,0 [139,5; 195,5]	217,0 [193,0; 247,0]	ns
7 (n=42)	201,0 [175,5; 213,5]	232,0 [227,5; 268,0]	ns

Примечание: P – достоверность отличий, ns – отсутствие отличий между группами

Динамика средних значений АЧТВ, ПТИ, концентрации фибриногена и уровня тромбоцитов за время наблюдения представлена на Рисунке 12.

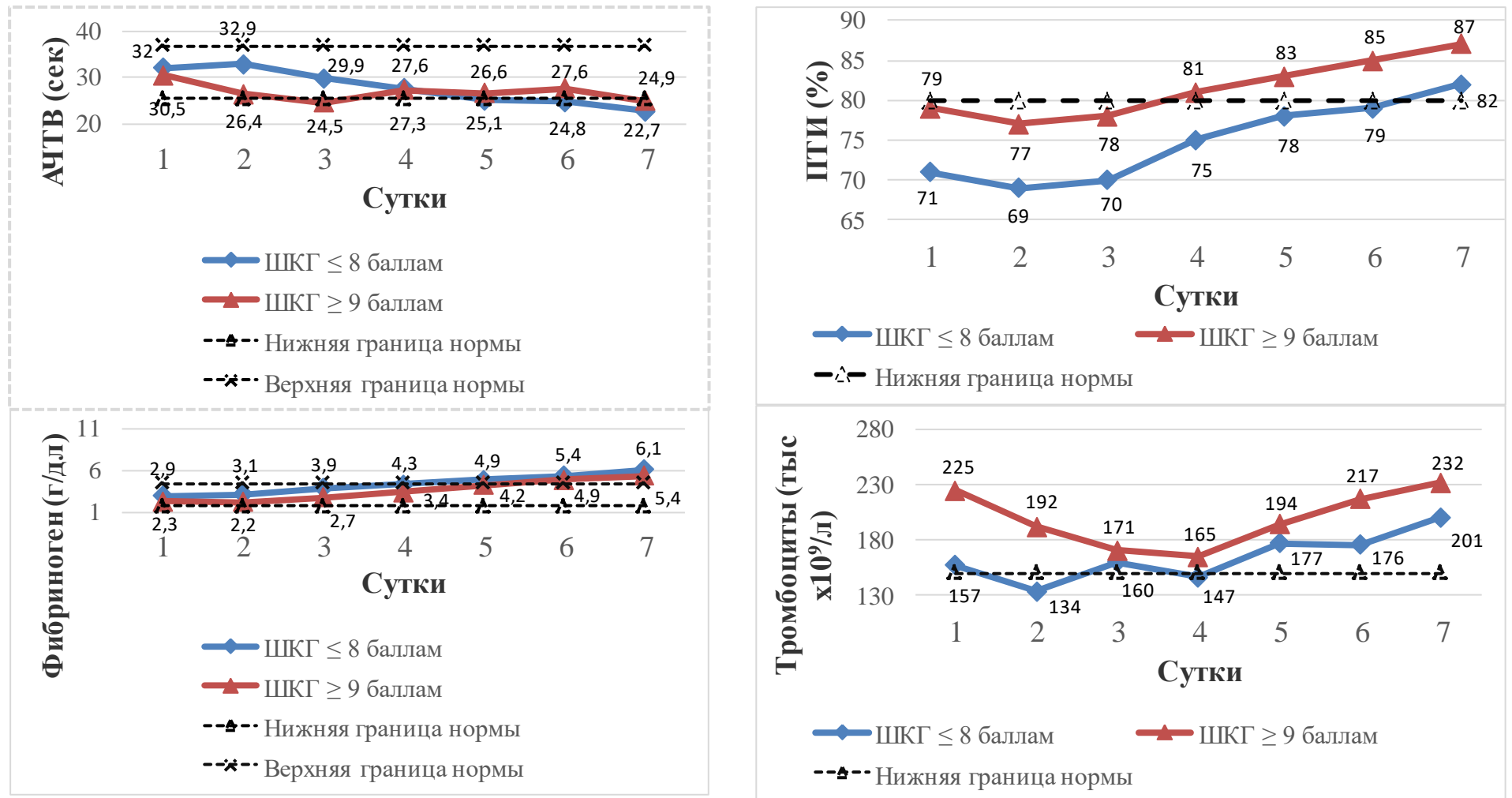


Рисунок №12. Средние значения АЧТВ, ПТИ, концентрации фибриногена и уровня тромбоцитов в динамике

У пациентов с дополнительным объемом исследований оценены также основные показатели гомеостаза (уровни гемоглобина, гематокрита, рН артериальной крови и кальция, а также температура тела) при поступлении пациента в ОРИТ Центра (Таблица 16); значения между группами не отличались.

Таблица №16. Данные параметров гомеостаза исследованных пациентов.

Показатель	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	P value – достоверность отличий
Уровень гемоглобина	10,2 [8,0; 16,2]	11,8 [9,7; 15,4]	ns
Уровень гематокрита	31,8 [24,0; 36,0]	33,0 [26,5; 37,0]	ns
Уровень рН артериальной крови	7,4 [7,38; 7,41]	7,42 [7,42; 7,43]	ns
Концентрация кальция	1,16 [0,79; 1,23]	1,18 [1,17; 1,19]	ns
Температура	36,5 [36,3; 37,2]	36,6 [36,4; 37,0]	ns

Примечание: P – достоверность отличий, ns – отсутствие отличий между группами (при $p > 0,05$)

Анализ данных ротационной тромбоэластометрии в течение 7 суток после ЧМТ представлен в Таблице 17.

В группе тяжелой ЧМТ у 26,7% пациентов отмечались признаки гипокоагуляции, на 2-3 сут отмечалась тенденция к нормализации показателей. Начиная с 4 сут, отмечалось появление гиперкоагуляции у 14,8% пациентов, нормальные значения тромбоэластометрии были характерны для 81,5% пациентов. К 7 сут у 85,2% пациентов состояние гемостаза расценивалось как гиперкоагуляция за счет повышения плотности сгустка (MCF-EХТ).

В группе ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ гипокоагуляционные изменения при поступлении пациента в стационар выявлены в 14,3%

случаев, ко 2 суткам у 93,3% пациентов состояние системы гемостаза соответствовало норме. Начиная с 4 сут отмечается появление гиперкоагуляции (13,3%), достигающей пика к 7 суткам - 53,3% пациентов.

Таблица №17. Эпидемиология, характер нарушений гемостаза и основные показатели ротационной тромбоэластометрии.

Показатель	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	Всего (n=42)
1 сутки (n=22)			
Гипокоагуляция	4 (26,7%)	1 (14,3%)	5 (22,7%)
<i>CT INTEM > 240 сек</i>	1	-	1
<i>CT EXTEM > 79 сек</i>	3	1	4
<i>MCF EXTEM < 50 мм</i>	-	-	-
<i>MCF FIBTEM < 9 мм</i>	-	-	-
Нормокоагуляция	11 (73,3%)	6 (85,7%)	17 (77,3%)
<i>MCF EXTEM 50-60 мм</i>	10	3	13
<i>MCF EXTEM 60-70 мм</i>	1	3	4
2 сутки			
Гипокоагуляция	4 (14,8%)	1 (6,7%)	5 (11,9%)
<i>CT INTEM > 240 сек</i>	1	-	-
<i>CT EXTEM > 79 сек</i>	3	1	3
<i>MCF EXTEM < 50 мм</i>	-	-	-
<i>MCF FIBTEM < 9 мм</i>	-	-	-
Нормокоагуляция	23 (85,2%)	14 (93,3%)	37 (88,1%)
<i>MCF EXTEM 50-60 мм</i>	20	4	24
<i>MCF EXTEM 60-70 мм</i>	3	10	13
3 сутки			
Гипокоагуляция	2 (7,4%)	-	2 (4,8%)
<i>CT INTEM > 240 сек</i>	-	-	-
<i>CT EXTEM > 79 сек</i>	2	-	2
<i>MCF EXTEM < 50 мм</i>	-	-	-
<i>MCF FIBTEM < 9 мм</i>	-	-	-
Нормокоагуляция	25 (92,6%)	15 (100%)	40 (95,2%)
<i>MCF EXTEM 50-60 мм</i>	18	3	21
<i>MCF EXTEM 60-70 мм</i>	7	12	19
4 сутки			
Гипокоагуляция	1 (3,7%)	-	1 (2,4%)
<i>CT INTEM > 240 сек</i>	-	-	-
<i>CT EXTEM > 79 сек</i>	1	-	1
<i>MCF EXTEM < 50 мм</i>	-	-	-

<i>MCF FIBTEM</i> <9 мм	-	-	-
Нормокоагуляция	22 (81,5%)	13 (86,7%)	35 (83,3%)
<i>MCF EXTEM</i> 50-60 мм	8	-	8
<i>MCF EXTEM</i> 60-70 мм	14	13	27
Гиперкоагуляция	4 (14,8%)	2 (13,3%)	6 (14,3%)
CT INTEM<100 сек	-	-	-
CFT INTEM<30сек	-	-	-
A10 INTEM>66 мм	-	-	-
MCF INTEM>72мм	4	2	6
CT EXTEM<38 сек	-	-	-
CFT EXTEM<34 сек	-	-	-
A10 EXTEM>65 мм	-	-	-
MCF EXTEM>72 мм	4	2	6
MCF FIBTEM>25 мм	12	5	17
5 сутки			
Гипокоагуляция	-	-	-
Нормокоагуляция	12 (44,4%)	11 (73,3%)	23 (54,8%)
<i>MCF EXTEM</i> 50-60 мм	1	-	1
<i>MCF EXTEM</i> 60-70 мм	11	11	16
Гиперкоагуляция	15 (56,6%)	4 (26,7%)	19 (45,2%)
CT INTEM<100 сек	-	-	-
CFT INTEM<30сек	-	-	-
A10 INTEM>66 мм	-	-	-
MCF INTEM>72мм	15	4	19
CT EXTEM<38 сек	-	-	-
CFT EXTEM<34 сек	-	-	-
A10 EXTEM>65 мм	-	-	-
MCF EXTEM>72 мм	15	4	19
MCF FIBTEM>25 мм	22	3	25
6 сутки			
Гипокоагуляция	-	-	-
Нормокоагуляция	8 (29,6%)	8 (53,3%)	16 (38,1%)
<i>MCF EXTEM</i> 50-60 мм	-	-	-
<i>MCF EXTEM</i> 60-70 мм	8	8	16
Гиперкоагуляция	19 (70,4%)	7 (46,7%)	26 (61,9%)
CT INTEM<100 сек	-	-	-
CFT INTEM<30сек	-	-	-
A10 INTEM>66 мм	-	-	-
MCF INTEM>72мм	19	7	26
CT EXTEM<38 сек	-	-	-
CFT EXTEM<34 сек	-	-	-
A10 EXTEM>65 мм	-	-	-
MCF EXTEM>72 мм	19	7	26

MCF FIBTEM>25 мм	25	4	29
7 сутки			
Гипокоагуляция	-	-	-
Нормокоагуляция	4 (14,8%)	7 (46,7%)	11 (26,2%)
Гиперкоагуляция	23 (85,2%)	8 (53,3%)	31 (73,8%)
СТ INTEM<100 сек	-	-	-
СТ EXTEM<38 сек	-	-	-
CFT INTEM<30сек	-	-	-
CFT EXTEM<34 сек	23	8	31
A10 INTEM>66 мм	-	-	-
A10 EXTEM>65 мм	-	-	-
MCF INTEM>72мм	-	-	-
MCF EXTEM>72 мм	23	8	31
MCF FIBTEM>25 мм	27	4	31

Проведен анализ средних показателей INT-СТ, EXT-MCF, EXT-MCF, FIBT-MCF в течение 7 сут с момента ЧМТ, результаты представлены в Таблицах 18-21.

В группе тяжелой ЧМТ на 1 сутки средние значения показателя плазменного гемостаза по внутреннему пути INT-СТ характеризовались более высоким уровнем по сравнению с группой ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ; однако, находились в пределах референсных значений (Таблица 18). Средние значения показателя плазменного гемостаза по внешнему пути EXT-СТ в группе тяжелой травмы так же характеризовались более высокими значениями на протяжении первых двух суток (Таблица 19).

Таблица №18. Средние значения INT-СТ в динамике, сек
(медиана и 25%,75% квантили)

Сутки	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	P value – достоверность отличий
1 (n=22)	219,0 [170,0; 244,0]	184,0 [167,0; 219,0]	<0,05
2 (n=42)	186,5 [151,0; 281,0]	188,0 [159,0; 221,0]	ns
3 (n=42)	188,0 [144,0; 207,0]	167,0 [150,0; 203,0]	ns
4 (n=42)	189,5 [147,0; 204,0]	165,0 [152,0; 200,0]	ns
5 (n=42)	176,5 [144,0; 192,0]	173,0 [145,0; 195,0]	ns
6 (n=42)	166,5 [123,0; 180,0]	168,0 [134,0; 187,0]	ns
7 (n=42)	150,5 [102,0; 169,0]	143,0 [102,0; 168,0]	ns

Примечание: P – достоверность отличий, ns – отсутствие отличий между группами

Таблица №19. Средние значения EХТ-СТ в динамике, сек
(медиана и 25%,75% квантили)

Сутки	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	P value – достоверность отличий
1 (n=22)	73,0 [61,0; 85,0]	65,0 [53,0; 80,0]	<0,05
2 (n=42)	61,0 [54,5; 63,5]	55,0 [49,0; 61,0]	<0,05
3 (n=42)	59,0 [59,0; 67,0]	53,5 [52,0; 55,0]	ns
4 (n=42)	66,0 [56,0; 71,5]	51,5 [50,0; 53,0]	ns
5 (n=42)	65,0 [56,5; 70,0]	60,5 [51,0; 70,0]	ns
6 (n=42)	63,0 [56,5; 72,0]	57,0 [55,0; 65,0]	ns
7 (n=42)	53,0 [50,5; 62,0]	50,5 [44,0; 57,0]	ns

Примечание: P – достоверность отличий, ns – отсутствие отличий между группами

Средние значения показателя плотности сгустка EХТ-МСF в течение первых двух суток в группе тяжелой ЧМТ были значимо ниже таковых значений в группе ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ (Таблица 20), при этом средние значения показателя FIBT-МСF (Таблица 21) в группе тяжелой ЧМТ были выше.

Таблица №20. Средние значения EХТ-МСF в динамике, мм

(медиана и 25%, 75% квантили)

Сутки	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	P value – достоверность отличий
1 (n=22)	54,0 [52,0; 60,0]	63,0 [60,0; 67,0]	<0,05
2 (n=42)	56,0 [58,0; 63,0]	65,0 [64,0; 66,0]	<0,05
3 (n=42)	60,0 [59,0; 66,0]	67,0 [66,0; 68,0]	ns
4 (n=42)	68,0 [59,5; 74,0]	68,5 [67,0; 72,0]	ns
5 (n=42)	69,0 [62,5; 76,0]	66,0 [63,0; 73,0]	ns
6 (n=42)	74,0 [64,0; 77,0]	68,5 [65,0; 73,0]	ns
7 (n=42)	76,0 [69,0; 81,0]	72,5 [70,0; 75,0]	ns

Примечание: P – достоверность отличий, ns – отсутствие отличий между группами

Таблица №21. Средние значения FIBT-МСФ в динамике, мм
(медиана и 25%, 75% квантили)

Сутки	ШКГ ≤ 8 баллов (n=27)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)	P value – достоверность отличий
1 (n=22)	17,0 [12,0; 19,5]	11,5 [9,0; 16,0]	<0,05
2 (n=42)	19,0 [13,5; 20,0]	13,5 [15,0; 20,0]	<0,05
3 (n=42)	20,0 [15,5; 22,5]	18,5 [16,0; 21,0]	ns
4 (n=42)	23,0 [18,5; 27,5]	21,0 [18,0; 24,0]	ns
5 (n=42)	27,5 [19,0; 36,0]	26,0 [22,5; 28,5]	ns
6 (n=42)	29,5 [21,0; 38,0]	28,0 [26,0; 29,5]	ns
7 (n=42)	35,0 [23,0; 41,0]	29,0 [26,5; 31,0]	ns

P – достоверность отличий, ns – отсутствие отличий между группами

3.2 Влияние выраженности интракраниальных повреждений при ЧМТ на параметры гемостаза

У 42 пациентов были оценены первичные интракраниальные повреждения по данным КТ при поступлении в ОРИТ Центра. Пациенты разделены на группы согласно классификации Marshall (пациенты с удаленными очагами не входили в исследование), данные сопоставлены с данными клоттинговых тестов и числом тромбоцитов (Таблица 22), а также данными ротационной тромбоэластометрии (Таблица 23).

Выявлены прямая зависимость между тяжестью интракраниальных повреждений по классификации Marshall и концентрацией фибриногена, а так же обратная – между выраженностью ДАП и уровнем тромбоцитов, однако, статистически значимая корреляция не выявлена, что, вероятно, связано с не достаточным объемом выборки.

Таблица №22. Данные показателей коагулограммы у пациентов, классифицированных по Marshall.

Параметр, ед	Классификация Marshall					
	I (n=4)	II (n=14)	III (n=8)	IV (n=4)	Уд. О. (n=0)	Неуд. О. (n=12)
АЧТВ, сек	29,0 [27,2; 30,0]	29,1 [25,1; 30,5]	28,5 [27,3; 30,4]	27,7 [25,7; 30,8]	-	26,6 [23,8; 27,7]
ПТИ, %	78,0 [71,0; 83,0]	84,0 [72,0; 92,0]	68,0 [64,0; 82,0]	92,0 [75,5; 97,0]	-	75,0 [70,0; 96,5]
Фибриноген, г/л	3,48 [2,7; 4,6]	3,7 [3,1; 4,8]	3,8 [3,3; 4,4]	3,9 [3,25; 5,1]	-	3,96 [3,25; 4,5]
Тромбоциты, тыс x10 ⁹ /л	231,0 [205,0; 254,0]	224,0 [192,0; 252,0]	206,6 [159,5; 218,0]	205,3 [140,0; 174,5]	-	173,7 [118,0; 185,5]

Примечание: Уд.О. – удаленный очаг, Неуд.О. – не удаленный очаг

Таблица 23. Данные ротационной тромбоэластометрии у пациентов, классифицированных по Marshall.

Параметр, ед	Классификация Marshall					
	I (n=4)	II (n=14)	III (n=8)	IV (n=4)	Уд. О. (n=0)	Неуд. О. (n=12)
INT-CT, сек	192,0 [153,0;234, 0]	212,0 [199,0; 219,0]	184,5 [148,0; 221,0]	154,0 [146,0; 214,0]	-	238,0 [232,5; 267,0]
INT-CFT, сек	95,0 [64,0; 106,0]	103,0 [94,0; 110,0]	128,5 [103,0; 154,0]	81,0 [77,5; 93,0]	-	118,0 [109,5; 132,5]
INT-a, °	76,0 [71,0; 83,0]	81,0 [76,0; 82,0]	69,0 [65,0; 73,0]	75,0 [73,5; 79,5]	-	76,0 [74,5; 76,5]
INT-A10, мм	51,0 [48,0; 64,0]	63,0 [59,0; 65,0]	47,5 [46,0; 49,0]	56,0 [51,0; 60,5]	-	48,0 [47,0; 54,5]
INT-A20, мм	59,0 [51,0;69,0]	65,0 [57,0; 67,0]	52,5 [52,0; 53,0]	54,0 [53,5; 59,0]	-	67,0 [64,5; 67,0]
INT-MCF, мм	56,0 [52,0; 70,0]	60,0 [58,0; 60,0]	61,0 [60,0; 62,0]	57,0 [56,0; 58,5]	-	55,0 [53,0; 59,0]
INT-ML, %	10,0 [2,0; 13,0]	8,0 [7,0; 10,0]	10,0 [7,0; 12,0]	13,0 [10,0; 13,0]	-	12,0 [10,5; 12,5]
EXT-CT, сек	53,0 [42,0; 74,0]	59,0 [57,0; 67,0]	57,0 [53,0; 61,0]	69,0 [67,5; 69,0]	-	77,0 [69,0; 77,5]
EXT-CFT, сек	97,0 [84,0; 137,0]	88,0 [81,0; 99,0]	102,0 [96,0; 108,0]	84,0 [83,0; 87,0]	-	120,0 [93,5; 121,5]
EXT-a, °	71,0 [64,0; 79,0]	66,0 [64,0; 66,0]	68,5 [66,0; 71,0]	66,0 [65,5; 67,0]	-	75,0 [74,5; 78,0]

EXT-A10, мм	52,0 [46,0; 61,0]	55,0 [55,0; 57,0]	46,0 [45,0; 47,0]	55,0 [50,0; 58,0]	-	59,0 [56,5; 65,5]
EXT-A20, мм	59,0 [52,0; 68,0]	63,0 [59,0; 71,0]	53,5 [53,0; 54,0]	55,0 [53,0; 56,0]	-	57,0 [56,0; 67,0]
EXT-MCF, мм	62,0 [54,0; 71,0]	60,0 [58,0; 60,0]	61,0 [60,0; 62,0]	59,0 [56,0; 60,5]	-	59,0 [55,5; 61,0]
EXT-ML, %	9,0 [4,0; 11,0]	8,0 [7,0; 10,0]	10,0 [7,0; 12,0]	13,0 [10,0; 13,0]	-	12,0 [10,5; 12,5]
FIBT- MCF, мм	10,0 [9,0; 12,0]	13,0 [10,5; 16]	16,0 [11,0; 18,0]	19,0 [15,0; 22,0]	-	25,0 [17,0; 30,0]
APT-ML, %	7,0 [7,0; 9,0]	8,0 [7,0; 10,0]	9,0 [4,0; 14,0]	-	-	10,0 [9,5; 11,5]

Примечание: Уд.О. – удаленный очаг, Неуд.О. – неудаленный очаг

Обнаружена прямая зависимость между тяжестью интракраниальных повреждений при ЧМТ по классификации Marshall и значениями MCF в тесте FIBTEM, однако, статистически значимая корреляция также не выявлена.

3.3 Исследование факторов, влияющих на объем кровопотери при выполнении декомпрессивной трепанации черепа у пациентов в остром периоде ЧМТ

Перспективно проанализован объем кровопотери, связанный с выполнением ДТЧ; оценены данные коагулограммы и уровня тромбоцитов, а также данные ротационной тромбоэластометрии непосредственно перед выполнением нейрохирургического вмешательства.

Из 42 пациентов ДТЧ была выполнена у 10 (23,8%). У данных пациентов объем кровопотери в среднем составил $15,0 \pm 10,3\%$ ОЦК. У большинства пациентов (60%) объем кровопотери не превышал 500 мл (I степень); данные представлены в Таблице 24.

Таблица 24. Объем кровопотери при выполнении ДТЧ.

Объем кровопотери	ШКГ ≤ 8 баллов ($n=7$)	ШКГ ≥ 9 баллов ($n=3$)	Всего ($n=10$)
I степень ($\leq 15\%$ ОЦК)	5 (71%)	1 (33,3%)	6 (60%)
II-III степень ($< 40\%$ ОЦК)	2 (29%)	2 (66,7%)	4 (40%)

Основные отклонения в показателях коагулограммы представлены в Таблице 25; данные тромбоэластометрии – в Таблице 26.

Таблица 25. Основные отклонения в показателях коагулограммы у пациентов до выполнения ДТЧ.

Показатели коагулограммы	ШКГ ≤ 8 баллов (n=7)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=3)	Всего (n=10)
АЧТВ более 35 сек	1	-	1
ПТИ менее 80%	3	1	4
Концентрация фибриногена менее 1,7 г/л	-	-	-
Уровень тромбоцитов менее 150 тыс x10 ⁹ /л	-	-	-

Таблица 26. Данные тромбоэластометрии у пациентов до выполнения ДТЧ

Показатель	ШКГ ≤ 8 баллов (n=7)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=3)	Всего (n=10)
Гипокоагуляция	2 (28,6%)	-	2 (20%)
<i>CT INTEM > 240 сек</i>	1	-	-
<i>CT EXTEM > 79 сек</i>	1	-	-
<i>MCF EXTEM < 50 мм</i>	-	-	-
<i>MCF FIBTEM < 9 мм</i>	-	-	-
Нормокоагуляция	5 (71,5%)	3 (100%)	8 (80%)

У 4 пациентов объем потерянной крови составил 21-30,6% ОЦК и расценивался как кровопотеря II-III степени. При анализе описания хода выполнения нейрохирургического вмешательства, выраженная кровопотеря была связана с особенностями операций, представленными в Таблице 27.

Данные пациенты характеризовались нормокоагуляцией по результатам тромбоэластометрии, у одного из них было незначительное снижение ПТИ.

Таблица 27. Данные пациентов с кровопотерей II-III степени в результате выполнения ДТЧ.

№	Возраст	Тяжесть травмы	Кровопотеря, % от ОЦК	Степень тяжести кровопотери	АЧТВ, сек	ПТИ, %	Фибриноген, г/л	Уровень тромбоцитов, тыс x10 ⁹ /л	Особенности
1	28	Средняя	23,8	II	28	76 ↓	3	152	Одновременная бифронтотемпоропаритетальная ДТЧ
2	37	Средняя	21,0	II	27,5	90	4,6	617	Кровотечение из a.cerebri med
3	18	Тяжелая	30,6	III	26,3	86	1,8	276	Кровотечение из a.meningea med
4	31	Тяжелая	30,4	III	28,8	99	5,4	178	Одновременная бифронтотемпоропаритетальная ДТЧ

3.4 Оценка особенностей трансфузии СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ

Проанализированы имевшиеся у пациентов лабораторные показания к трансфузии СЗП. Из 81 пациента с лабораторными признаками гипокоагуляции по данным клоттинговых тестов, трансфузия СЗП была проведена у 24 пациентов (29,6% всех пациентов) (Таблица 28).

Таблица 28. Данные коагулограммы пациентов, получавших и не получавших СЗП

Показатели клоттинговых тестов	СЗП применялась (n=24)		СЗП не применялась (n=57)	
	Тяжелая ЧМТ (n=20)	Средняя и легкая ЧМТ (n=4)	Тяжелая ЧМТ (n=46)	Средняя и легкая ЧМТ(n=11)
Изменение одного показателя				
АЧТВ > 35 сек	1 (5%)	-	-	-
ПТИ < 80%	5 (25%)	3 (75%)	30(65,2%)	10 (90,9%)
Уровень фибриногена < 1,7 г/дл	-	-	-	-
Уровень тромбоцитов < 150 тыс x10 ⁹ /л	3 (15%)	-	8 (17,4%)	-
Сочетание изменения показателей				
АЧТВ > 35 сек + ПТИ < 80%	3 (15%)	1 (25%)	3 (6,5%)	1 (9,1%)
ПТИ < 80% + Уровень тромбоцитов < 150 тыс x10 ⁹ /л	4 (20%)	-	5 (10,9%)	-
ПТИ < 80% + АЧТВ > 35 сек + Уровень тромбоц. < 150 тыс x10 ⁹ /л	4 (20%)	-	-	-

Чаще всего СЗП использовалась в группе тяжелой ЧМТ (83%), наиболее частым триггером служило снижение ПТИ менее 80%, а также сочетание изменений нескольких показателей – низкого ПТИ в сочетании с тромбоцитопенией; низкого ПТИ, удлинения АЧТВ и тромбоцитопении. Интересно, что изолированная тромбоцитопения послужила триггером к трансфузии СЗП в 15% случаев. У пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ наиболее частым триггером служило так же снижение ПТИ.

Сравнивая исходы травмы у пациентов, получивших и не получивших СЗП, выявлено, что применение СЗП было ассоциировано с неблагоприятным исходом по ШИГ: группа пациентов, получивших трансфузию СЗП, характеризовалась большим количеством летальных исходов и вегетативных состояний, процент хорошего восстановления в данной группе был достоверно ниже по сравнению с группой, не получившей СЗП (Таблица 29).

Таблица 29. Сравнение данных ШИГ у пациентов, которым была выполнена трансфузия СЗП и которым СЗП не назначалась

$$(\chi^2=13,266; p=0,011)$$

ШИГ	СЗП не назначалась (<i>n</i> =57)	СЗП назначалась (<i>n</i> =24)
1	1 (1,7%)	5 (20,8%)
2	3 (5,3%)	3 (12,5%)
3	13 (22,8%)	5 (20,8%)
4	18 (31,6%)	8 (33,3%)
5	22 (38,6%)	3 (12,5%)

3.5 Оценка особенностей профилактики венозно-тромбоэмболических осложнений у пациентов с изолированной ЧМТ

У всех 160 пациентов, включенных в исследование, проанализирована тактика назначения антикоагулянтов (АК): сутки, наиболее часто применяемая дозировка и кратность введения.

При наличии результатов только клоттинговых анализов (118 пациентов), АК лечащими реаниматологами назначались лишь в 78% случаев (92 пациентам), у 26 пациентов АК не использовались. В среднем АК назначались 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). Данные о начале АК представлены в таблице 30.

Таблица 30. Сроки назначения АК у пациентов с ЧМТ при наличии только клоттинговых анализов

Сроки назначения АК (сут)	ШКГ ≤ 8 баллов (n=75)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=17)
2	-	1 (5,9%)
3	1 (1,3%)	1 (5,9%)
4	3 (4,0%)	3 (17,6%)
5	9 (12,0%)	-
6	3 (4,0%)	2 (11,8%)
7	9 (12,0%)	1 (5,9%)
8	5 (6,7%)	1 (5,9%)
9	3 (4,0%)	-
10	5 (6,7%)	1 (5,9%)
11	2 (2,7%)	3 (17,6%)
12	2 (2,7%)	1 (5,9%)
13	8 (10,7%)	-
14	2 (2,7%)	1 (5,9%)
15	2 (2,7%)	-
16	6 (8,0%)	-
17	7 (9,3%)	1 (5,9%)

20	2 (2,7%)	-
21	1 (1,3%)	-
22	2 (2,7%)	1 (5,9%)
24	1 (1,3%)	-
25	1 (1,3%)	-
30	1 (1,3%)	-

У всех пациентов в качестве АК применялся эноксапарин натрия. Средняя суточная дозировка составляла $4239,1 \pm 930,2$ Ед (Таблица 31), кратность введения - $1,11 \pm 0,31$ р/сут (Таблица 32).

Таблица 31. Средняя начальная дозировка АК у пациентов с ЧМТ

Начальная дозировка (ЕД)	ШКГ ≤ 8 баллов (n=75)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=17)
4000	69 (92,0%)	17 (100%)
8000	6 (8,0%)	-

Таблица 32. Средняя начальная кратность АК у пациентов с ЧМТ

Кратность (р/сутки)	ШКГ ≤ 8 баллов (n=75)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=17)
1	68 (90,7%)	14 (82,4%)
2	7 (9,3%)	3 (17,6%)

После внедрения в практику выполнения ротационной тромбоэластометрии и анализа полученных данных, АК назначались чаще: из 42 пациентов АК назначены 41 (97,6%). В среднем АК применялись раньше - на $2,44 \pm 1,8$ сутки после ЧМТ (у пациентов с тяжелой ЧМТ - $3,75 \pm 1,7$, у пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ - $2,13 \pm 2,0$ сутки). Данные о начале АК представлены в таблице 33.

Таблица 33. Сроки назначения АК у пациентов с ЧМТ
(после анализа ротационной тромбоэластометрии)

Сутки назначения	ШКГ ≤ 8 баллов (n=26)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)
1	-	1 (6,7%)
2	1 (3,8%)	8 (53,3%)
3	8 (30,8%)	6 (40,0%)
4	17 (65,4%)	-

У всех пациентов в качестве АК применялся эноксапарин натрия. Средняя начальная суточная дозировка составляла $4195,2 \pm 872,3$ Ед (Таблица 34), кратность введения - $1,56 \pm 0,5$ р/сут (Таблица 35).

Таблица 34. Средняя начальная дозировка АК у пациентов с ЧМТ

Начальная дозировка (ЕД)	ШКГ ≤ 8 баллов (n=26)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)
4000	24 (92,3%)	15 (100%)
8000	2 (7,7%)	-

Таблица 35. Средняя начальная кратность АК у пациентов с ЧМТ

Кратность (р/сутки)	ШКГ ≤ 8 баллов (n=26)	ШКГ ≥ 9 баллов (n=15)
1	12 (46,2%)	6 (40,0%)
2	14 (53,8%)	9 (60,0%)

Группа пациентов, получавших АК в первые 5 суток с момента травмы, характеризовалась большей частотой хорошего восстановления, частота развития глубокой инвалидизации была сравнима с группой пациентов, получавших АК спустя 6 сут с момента ЧМТ. Глубокая инвалидизация так же реже встречалась у пациентов, получавших АК в первые 5 суток с момента ЧМТ (Таблица 36).

Таблица 36. Сравнение исходов по ШИГ у пациентов, получавших АК
($\chi^2 - 39,720, p < 0,0001$)

ШИГ	АК назначили в первые 5 суток (n=63)	АК назначили на 6-7 сутки (n=28)	АК назначили после 7 суток (n=42)
1 – Смерть	-	1 (3,6%)	2 (4,8%)
2 – Вегетативное состояние	7 (11,1%)	4 (14,3%)	4 (9,5%)
3 – Глубокая инвалидизация	14 (22,2%)	10 (35,7%)	14 (33,3%)
4 – Умеренная инвалидизация	25 (39,7%)	10 (35,7%)	15 (35,7%)
5 – Хорошее восстановление	17 (27,0%)	3 (10,7%)	7 (16,7%)

3.6 Оценка прогностического значения различных вариантов нарушений системы гемостаза у пациентов с ЧМТ

Для исследования взаимосвязи исходов по ШИГ и показателями АЧТВ, ПТИ был применен коэффициент корреляции Пирсона, данные представлены в Таблице 37. Корреляция с концентрацией фибриногена в данной части работы не была анализирована в связи с его нормальными значениями при поступлении пациента в ОРИТ Центра.

Корреляционная взаимосвязь между сниженными значениями ПТИ и неблагоприятными исходами после ЧМТ не обнаружена. Выявлена корреляционная взаимосвязь слабой силы между ШИГ и уровнями тромбоцитов ($\chi^2=23,742$, $p<0,001$), а также между ШИГ и значениями АЧТВ ($\chi^2=7,22$, $p=0,027$).

Таблица №37. Взаимосвязь между исходами по ШИГ и уровнем тромбоцитов, АЧТВ и ПТИ

Показатель	ШИГ			χ^2 р
	1 балл	2-3 балла	4-5 баллов	
Тромбоциты				
<100 тыс $\times 10^9$ /л	11 (64,7%)	10 (15,6%)	9 (8,7%)	$\chi^2=23,742$ р<0,001
≥ 100 тыс $\times 10^9$ /л	6 (35,3%)	54 (84,4%)	94 (91,3%)	
АЧТВ				
>35 секунд	3 (33,3%)	3 (5,5%)	7 (7,4%)	$\chi^2=7,22$ р=0,027
<35 секунд	6 (66,7%)	52 (94,5%)	88 (92,6%)	
ПТИ				
<80%	4 (50%)	25 (47,2%)	40 (43%)	$\chi^2=0,763$ р=0,683
>80%	4 (50%)	28 (52,8%)	53 (57%)	

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Признаки ЧМТ-ассоциированной коагулопатии по данным стандартных клоттинговых методов исследования

У 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ при поступлении в ОРИТ были выявлены признаки нарушения гемостаза, носящие гипокоагуляционный характер.

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. Однако, как описывалось выше, 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. Кроме того, при ЧМТ наблюдается значимое увеличение уровня прокоагулянтных микровезикул, которые могут не только являться альтернативным источником тканевого фактора, но также содержат фосфатидилсерин, способствующий образованию прокоагулянтных комплексов. Так же одним из возможных механизмов данной коагулопатии является усиление фибринолиза [103].

В большинстве работ, критериями ЧМТ-ассоциированной коагулопатии являются гипокоагуляционные изменения как минимум одного лабораторного показателя оценки гемостаза (удлинение АЧТВ, снижение ПТИ или тромбоцитопения) (Таблица 38).

Таблица 38. Критерии ЧМТ-ассоциированной коагулопатии по данным ряда публикаций.

Исследование	Число пациентов	Определение коагулопатии	Частота коагулоп.	Летальн. исходы
Dekker et al., 2016	52	АЧТВ>40 / МНО>1,2/ ур.тромбоц.<120x10 ⁹	42 %	45,5 %
De Oliveira et al., 2015	48	АЧТВ>60 / МНО>1,5/ ур.тромбоц.<100x10 ⁹	12,5 %	66 %
Epstein et al., 2014	1718	МНО ≥ 1,3	7,7 %	45,1 %
Joseph et al ., 2014	591	АЧТВ>40 / МНО>1,5/ ур.тромбоц.<100x10 ⁹	13,3 %	23 %
Epstein et al., 2014	7037	-	35,2 %	17-86 %
Alexiou et al., 2013	149	АЧТВ>40 / МНО>1,2/ ур.тромбоц.<120x10 ⁹	14,8 %	-
Franschman et al., 2012	226	АЧТВ>40 / МНО>1,2/ ур.тромбоц.<120x10 ⁹	25 %	33 %
Greuters et al., 2011	107	АЧТВ>40 / МНО>1,2/ ур.тромбоц. <120x10 ⁹	24 %	42 %

Полученные нами результаты демонстрируют, что наиболее частым признаком коагулопатии по данным клоттинговых тестов является снижение уровня ПТИ менее 70% (у 30,4% пациентов группы тяжелой ЧМТ, у 28,8% - легкой и средней), для тяжелой ЧМТ также характерно развитие

тромбоцитопении менее $150 \text{ тыс } \times 10^9/\text{л}$ (9,6%). Сходные данные получены в исследовании Wafaisade и соавт., включившем 3114 пациентов с изолированной ЧМТ. Авторы так же указывают, что снижение числа тромбоцитов и уровня ПТИ являются наиболее характерными признаками нарушений гемостаза при ЧМТ [104].

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%). 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 ГМ (ШКГ менее 8 баллов) одним из независимых рисков формирования коагулопатии [105].

Интересно, что при анализе динамики средних значений концентрации фибриногена (Таблица 14) обращало на себя внимание отсутствие сниженных значений в обеих группах на протяжении всего времени наблюдения. С 5 сут отмечалось повышение средних значений фибриногена выше 4,4 г/л, что, вероятно, было связано с выраженной системной воспалительной реакцией на фоне ЧМТ. Воспалительные цитокины (такие как интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 (IL-1)), уровень которых повышается после ЧМТ, также участвуют в синтезе фибриногена.

К сожалению, как указывалось ранее, стандартные клоттинговые анализы не всегда отображают реальное состояние системы гемостаза, поскольку выполняются в образце плазмы. Основное отличие интегральных методик оценки гемостаза заключается в отображении полной информации относительно плотности формируемого сгустка; преимущество их использования в диагностике коагулопатии при ЧМТ обсуждается далее.

4.2 Признаки ЧМТ-ассоциированной коагулопатии по данным ротационной тромбозластометрии

По данным ротационной тромбозластометрии, признаки гипокоагуляции отмечались у 22,7% исследованных пациентов. У этих же пациентов по результатам стандартных клоттинговых тестов 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 13), чаще всего за счет удлинения показателя СТ EXTEM более 79 сек. На 2-3 сут отмечалась тенденция к нормализации данного показателя, начиная с 4 сут у 14,8% пациентов с тяжелой ЧМТ отмечалось появление гиперкоагуляции за счет повышения плотности сгустка (МСФ EXTEM более 72 мм) за счет вклада фибриногена (МСФ FIBTEM у данных пациентов превышал 25 мм), к 7 сут данные изменения были характерны для 85,2% пациентов с тяжелой ЧМТ.

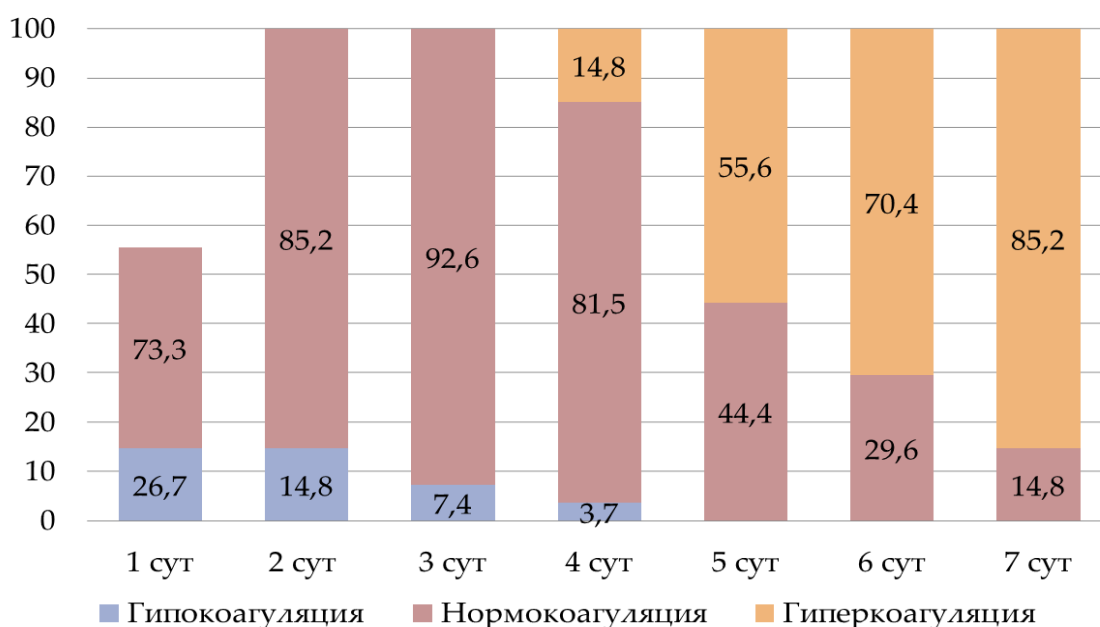


Рисунок 13. Данные ротационной тромбозластометрии у пациентов с ШКГ ≤ 8 баллов (55,6% - госпитализированы в первые 24 ч; 44,4% - в первые 48 ч).

В группе пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ гипокоагуляционные изменения при поступлении в стационар выявлены лишь в 14,3% случаев (Рисунок 14), ко 2 суткам у 93,3% пациентов состояние системы гемостаза соответствовало норме. Начиная с 4 сут у 13,3% пациентов отмечается появление гиперкоагуляции (так же за счет повышения плотности сгустка за счет вклада фибриногена), достигающей пика к 7 суткам - 53,3% пациентов.

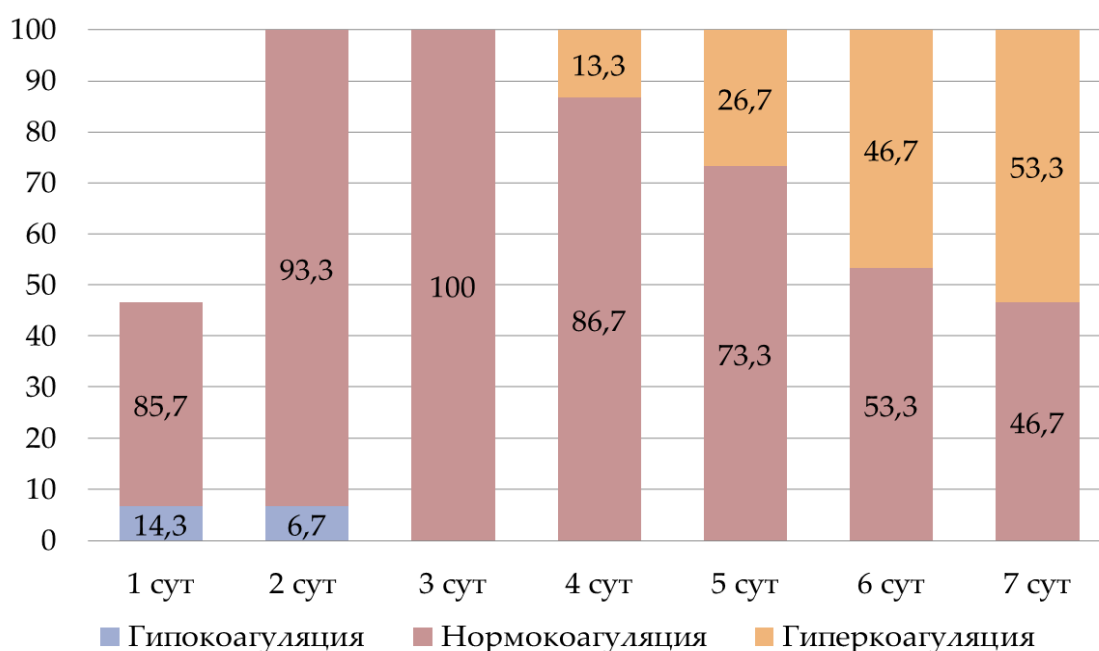


Рисунок 14. Данные ротационной тромбоэластометрии у пациентов с ШКГ ≥ 9 баллов (46,7% - госпитализированы в первые 24 ч; 53,3% - в первые 48 ч).

Интересно, что, при поступлении пациента, показатель MCF характеризовался более высокими значениями в группе ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ. Вероятнее всего, за счет сравнительно высокого уровня тромбоцитов.

Кроме того, несмотря на наличие у ряда пациентов тромбоцитопении менее $150 \times 10^9/\text{л}$, 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.

В работе E.Midura и др. [106], посвященной исследованию феномена формирования гиперкоагуляции после ЧМТ, авторы оценивали активность тромбоцитов и МВ в экспериментальных моделях ЧМТ, используя, помимо анализа отслеживания наночастиц (Nanoparticle Tracking Analysis) и функционального анализа активности МВ ZYMUPHEN, также ротационную тромбоэластометрию и подсчет числа тромбоцитов. Авторы демонстрируют данные, сходные с полученными нами: увеличение MCF EXTEM и MCF FIBTEM через 24 ч после эпизода ЧМТ. Полученные данные показывают, что, несмотря на снижение вклада тромбоцитов, общая плотность сгустка остается неизменной. Это ключевой момент в вопросе как минимизации объема трансфузии компонентов крови, так и раннего начала антикоагулянтной профилактики ВТЭО у данной категории пациентов.

4.3 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 (Рисунок №15), что вероятно связано с выраженной активацией гемостаза при повреждении ГМ. Так же выявлена обратная зависимость между выраженностью ДАП и уровнем тромбоцитов, что можно объяснить их чрезмерной стимуляцией при повреждении ткани ГМ и активации гемостаза с последующим истощением их числа. Однако статистически значимая корреляция не выявлена, что, вероятно, можно объяснить не достаточным объемом выборки.

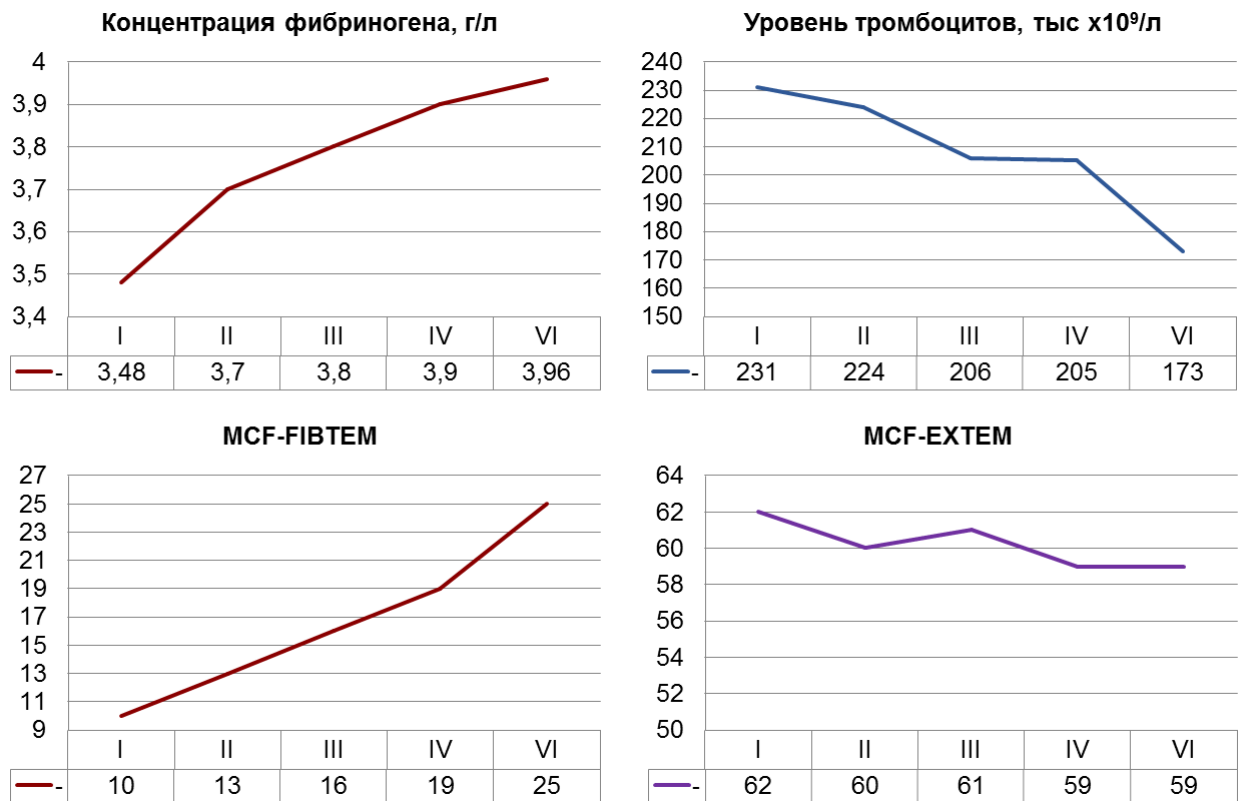


Рисунок 15. Данные показателей гемостаза у пациентов, классифицированных по Marshall.

Интересно, что отсутствовала зависимость между тяжестью интракраниальных повреждений при ЧМТ по классификации Marshall и

значениями интегрального показателя MCF EXTEM, состоящего как из вклада фибриногена, так и тромбоцитов. При этом обнаружена прямая зависимость между тяжестью повреждений и значениями MCF в тесте FIBTEM, однако, статистически значимая корреляция также не выявлена.

В исследовании Martin и др. [107], авторы ретроспективно анализируют данные тромбоэластографии у 534 пациентов со слепым (91%) и проникающим (9%) ранением ГМ. Несмотря на отсутствие каких-либо значимых различий в показателях МНО и уровня тромбоцитов между группами, у пациентов с проникающими ранениями головы были более выражены признаки коагулопатии. В работе Shrestha и соавт. [108], посвященной исследованию факторов, обуславливающих риск развития коагулопатии при ЧМТ, авторы демонстрируют, что признаки коагулопатии чаще диагностировались у пациентов с более высокой степенью ДАП в соответствии с классификацией Marshall (КТ выполнялось непосредственно перед операцией, в связи с чем пациенты уже удаленными (в первичном стационаре) очагами отсутствовали). Среди 25 пациентов с ДАП I и II степени у 44% выявлены признаки коагулопатии, тогда как среди 75 пациентов с ДАП III-IV степени и неудаленными очагами у 69,3% диагностирована гипокоагуляция ($P = 0,032$).

4.4 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% ОЦК и расценивался как кровопотеря II-III степени.

Ниже представлен клинический случай пациента с выявленными признаками гипокоагуляции на этапе поступления в стационар, потребовавшего экстренного нейрохирургического вмешательства (ДТЧ).

Пациент К. 40 лет поступил в Центр нейрохирургии с диагнозом закрытая ЧМТ. По данным медицинской документации, травма получена накануне вечером (менее суток назад) в результате падения с мотоцикла. Выполнено КТ исследование ГМ (Рисунок 16), полученные данные интерпретированы как ДАП IV по Marshall.

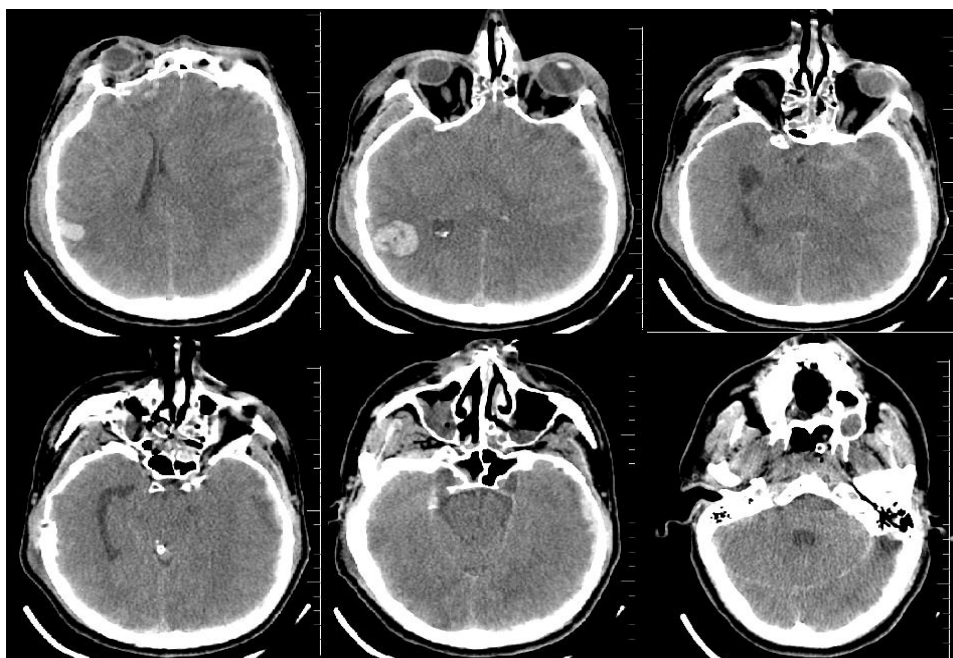


Рисунок 16. Данные первичного КТ исследования ГМ при поступлении.

Неврологический статус невозможно оценить в связи с проводимой медикаментозной седацией; при этом на фоне седации попытка локализации

боли, левосторонний гемипарез, активные движения в правых конечностях. Зрачки равные, узкие. Результаты КТ обсуждены с лечащими и дежурными нейрохирургами, принято решение о выполнении ДТЧ. При поступлении пациента в стационар также исследовано состояние гемостаза: АЧТВ 30,0 сек, ПТИ 104%, концентрация фибриногена 5,2 г/л, уровень тромбоцитов – 182 тыс $\times 10^9$ /л; по данным ротационной тромбоэластометрии выявлена незначительная гипокоагуляция в интервале СТ – INTEM, данные представлены на Рисунке 18. При этом какие-либо геморрагические проявления у пациента отсутствовали. Трансфузия СЗП не проводилась. Пациенту выполнена поэтапная ДТЧ с двух сторон с установкой датчика ВЧД. Интраоперационно отмечалось отсутствие геморрагических признаков; этап гемостаза проходил без технических трудностей. Таким образом, ДТЧ сопровождалась кровопотерей в пределах 500 мл, что составило 8,9% ОЦК и было интерпретировано как кровопотеря I степени. После нейрохирургического вмешательства выполнено контрольное КТ исследование ГМ (Рисунок 16), отмечалось отсутствие геморрагических осложнений.

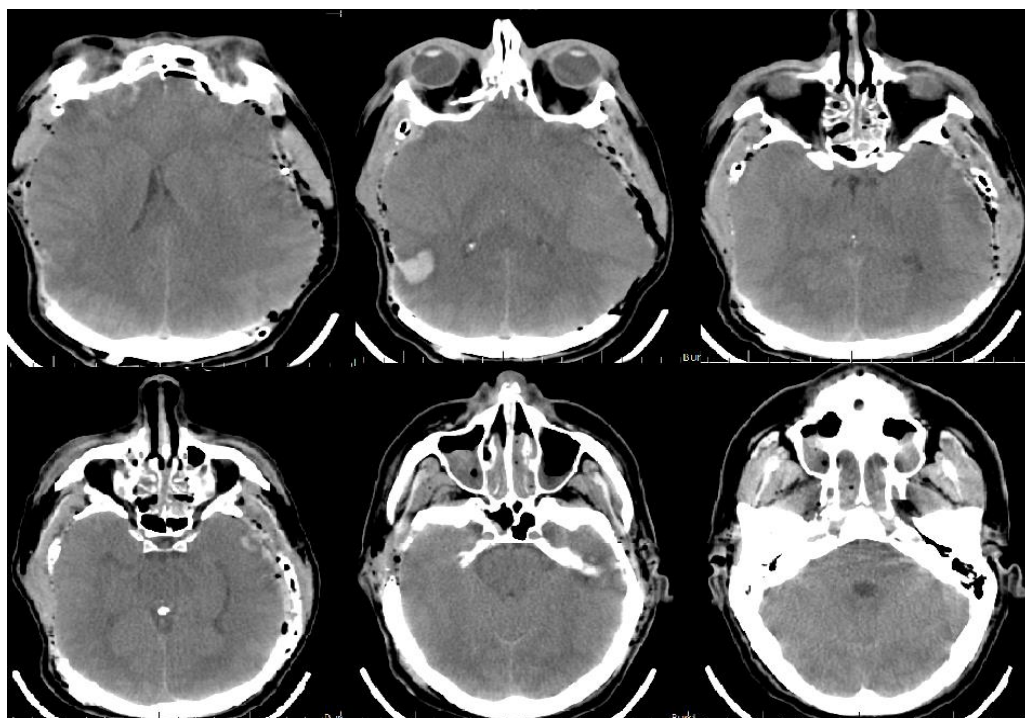


Рисунок 17. Данные контрольного КТ исследования ГМ после ДТЧ.

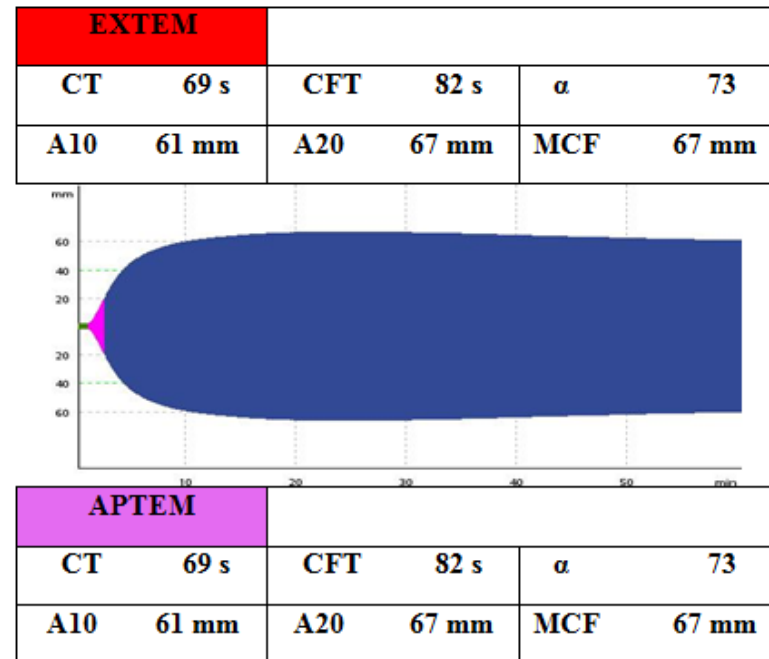
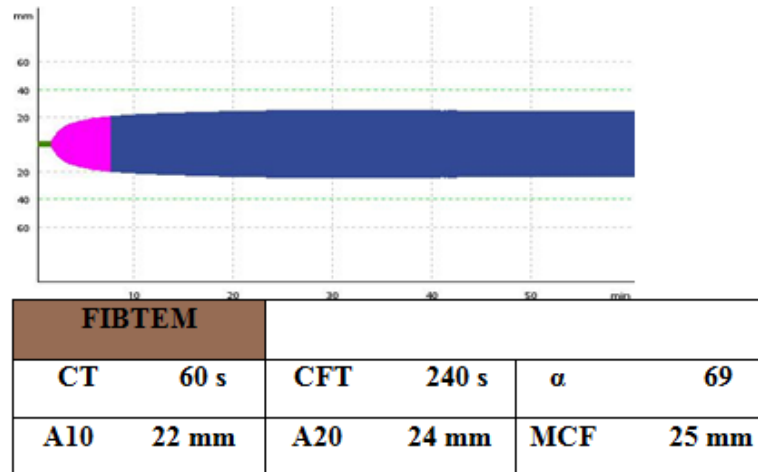
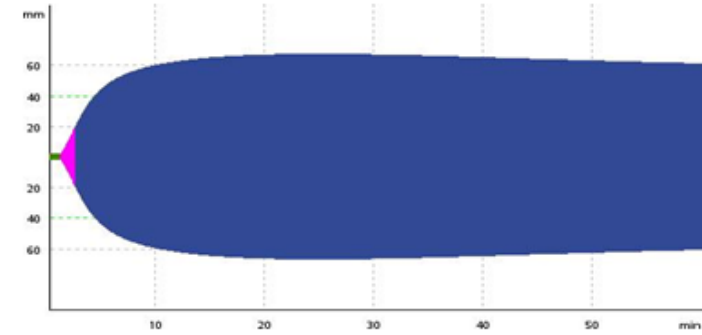
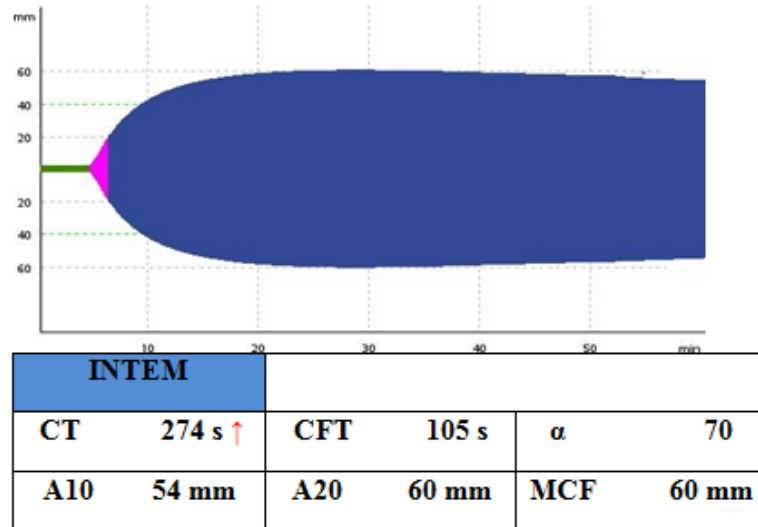


Рисунок 18. Данные ротационной тромбоэластометрии пациента К (выявлена гипокоагуляции за счет удлинения CT в тесте INTEM (плазменные факторы)).

4.5 Особенности трансфузии СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ

Из 81 пациента с лабораторными признаками гипокоагуляции по данным клоттинговых тестов, трансфузия СЗП была проведена у 24 пациентов (29,6% всех пациентов). Чаще всего трансфузия СЗП проводилась в группе тяжелой ЧМТ (83%), наиболее частым триггером служило снижение ПТИ менее 80%, а также сочетание изменений нескольких показателей – низкого ПТИ в сочетании с тромбоцитопенией; низкого ПТИ, удлинения АЧТВ и тромбоцитопении. Изолированная тромбоцитопения послужила триггером к трансфузии СЗП у 3 пациентов с тяжелой ЧМТ. У пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ наиболее частым триггером служило так же снижение ПТИ.

С внедрением в ежедневную работу ОРИТ методики ротационной тромбоэластометрии трансфузию СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ не выполняли, даже при наличии признаков коагулопатии по результатам клоттинговых тестов.

Полученные нами данные показывают, что трансфузия СЗП в остром периоде ЧМТ была ассоциирована с неблагоприятным исходом по ШИГ: группа пациентов, получивших трансфузию СЗП, характеризовалась большим количеством летальных исходов и вегетативных состояний, процент хорошего восстановления в данной группе был достоверно ниже по сравнению с группой, не получившей СЗП.

Вероятно, это связано с двумя моментами. Во-первых, как описывалось ранее, стандартные клоттинговые тесты не отражают коагуляционный потенциал в целом, а дают информацию лишь о времени начала образования сгустка, в то время как методика ротационной тромбоэластометрии дает более полную информацию относительно плотности формируемого сгустка. По данным проведенного нами исследования, согласно клоттинговым тестам, признаки гипокоагуляции были выявлены у 50,6% пациентов в остром

периоде ЧМТ, в то время как, согласно более чувствительным «глобальным» методикам исследования, почти в 2 раза реже – лишь в 22,7% случаев.

В результате нашего исследования выявлено, что наиболее частым триггером к трансфузии СЗП служило снижение ПТИ. Известно, что умеренное снижение ПТИ связано с небольшим дефицитом факторов свертывания крови, что может быть клинически незначимо [109]. Кроме того, использование СЗП для коррекции ПТИ может быть не эффективным [110]. В исследовании S.Rowell и соавт. [111], продемонстрировано, что у пациентов с ЧМТ с МНО>1,4 проведение нейрохирургических вмешательств часто откладывалось до момента нормализации показателя с помощью трансфузии СЗП (в то время как умеренно повышенные значения МНО не коррелировали с нарушениями гемостаза по данным тромбоэластографии). В связи с вышеописанным, практика рутинного переливания СЗП для коррекции ПТИ должна быть пересмотрена.

Второй важный момент заключается в оценке эффективности проведенной терапии и минимизации объема вводимой СЗП. Целью терапии должно стать достижение нормокоагуляции; стоит избегать чрезмерного использования СЗП и развития гиперкоагуляции из-за возможного формирования микротромбов и развития отсроченной ишемии головного мозга [112, 113]. Трансфузия СЗП не должна проводиться профилактически из-за возможного опасения появления геморрагических очагов на контрольной КТ ГМ. По данным ряда работ [114, 115], профилактическое введение СЗП у пациентов с ЧМТ не показало эффективности в коррекции коагулопатии или улучшения результата лечения. Chang и соавт. [116] продемонстрировали, что раннее эмпирическое использование СЗП у пациентов с ЧМТ не улучшает выживаемость пациентов.

Кроме того, в ряде работ отмечено не только отсутствие положительного эффекта от использования СЗП, но и увеличения риска развития летального исхода [117, 118]. Etemadrezaie и соавт. [118] также

наблюдали значимое увеличение риска летального исхода у пациентов с тяжелой ЧМТ, получающих раннюю эмпирическую терапию СЗП. Недавнее ретроспективное многоцентровое исследование 618 пациентов в остром периоде ЧМТ [119] выявило значимое увеличение смертности среди пациентов, получивших трансфузию СЗП независимо от тяжести ЧМТ. В работе Laroche и др. [120] подчеркивается необходимость введения СЗП только при наличии показаний.

4.6 Особенности профилактики венозно-тромбоэмболических осложнений в остром периоде ЧМТ

В ряде работ [121, 122] ЧМТ признана независимым фактором риска развития ВТЭО, в том числе в связи с проведением медикаментозной седации и, как следствие, неподвижным положением тела пациента [123]. К предикторам развития ВТЭО у пациентов с ЧМТ так же относят возраст более 55 лет ($p < 0,001$), мужской пол ($p = 0,04$), $ISS \geq 15$ ($p = 0,014$), наличие травм нижних конечностей ($p = 0,001$) и САК ($p = 0,006$) [121]. В работе Massaro и соавт. [124] представлены данные тромбоэластографии 25 пациентов в остром периоде ЧМТ, результаты работы продемонстрировали формирование гиперкоагуляции на 5 сутки с момента травмы у всех исследованных пациентов. Кроме того, коррекция гипокоагуляции, выявленной при поступлении пациента в стационар, может также вносить вклад в увеличение риска формирования тромбозов [125].

По результатам нашего исследования, при наличии данных лишь клоттинговых анализов, АК назначались лишь у 92 (78%) из 118 пациентов в остром периоде ЧМТ, у 26 пациентов АК не применялись. В среднем АК назначались 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). Чаще всего применялся эноксапарин натрия в средней суточной дозировке 40 мг однократно.

Полученные данные сопоставимы с результатами исследования западных коллег. В ряде публикаций сообщается о субъективном отдалении момента назначения АК или отказе от назначения АК у пациентов с ЧМТ из-за опасений увеличения риска прогрессирования геморрагических очагов ГМ [123, 126]. Небольшое ретроспективное исследование 88 пациентов с ЧМТ показало, что только у 42% пациентов применялись АК, а среднее время до начала терапии составляло 14 дней [127]. Аналогичным образом, многоцентровое ретроспективное исследование пациентов с ЧМТ показало, что у 25% пациентов АК не назначались как минимум в течение первых 7 сут с момента ЧМТ [128]. Таким образом, факт начала и сроки антикоагулянтной профилактики у данной категории пациентов остаются неопределенными и у большинства пациентов профилактика ВТЭО реализуется более консервативными и менее эффективными методами, такими как компрессионные чулки и прерывистая пневматическая компрессия [123].

Очевидно, что существуют явные риски как отказа от назначения, так и применения АК для профилактики ВТЭО у пациентов с ЧМТ. В ряде работ [125, 129] предполагается, что тщательное рассмотрение всех факторов риска может способствовать рациональному разделению пациентов с ЧМТ на группы высокого и низкого риска развития ВТЭО, что является основой индивидуального подхода.

Действительно, 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 САК и относительно высоким уровнем бодрствования по ШКГ, так и пациенты с выраженным ДАП, диффузным отеком, дислокацией, необходимостью выполнения ДТЧ и мультимодальным мониторингом. 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 ротационной тромбоэластометрии антикоагулянтная профилактика ВТЭО проводилась значительно чаще: из 42 исследованных пациентов АК назначены у 41 (97,6%). 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. Препаратом выбора являлся эноксапарин натрия; чаще всего - 40 мг 1-2 р/сут (средняя кратность $1,56 \pm 0,5$). При этом отсутствовала прогрессия геморрагических признаков по данным КТ, факта отмены очередной дозы АК так же не выявлено.

Вышеописанный подход в целом укладывается в следующий алгоритм принятия решения о назначении АК в остром периоде ЧМТ (Рисунок 19).

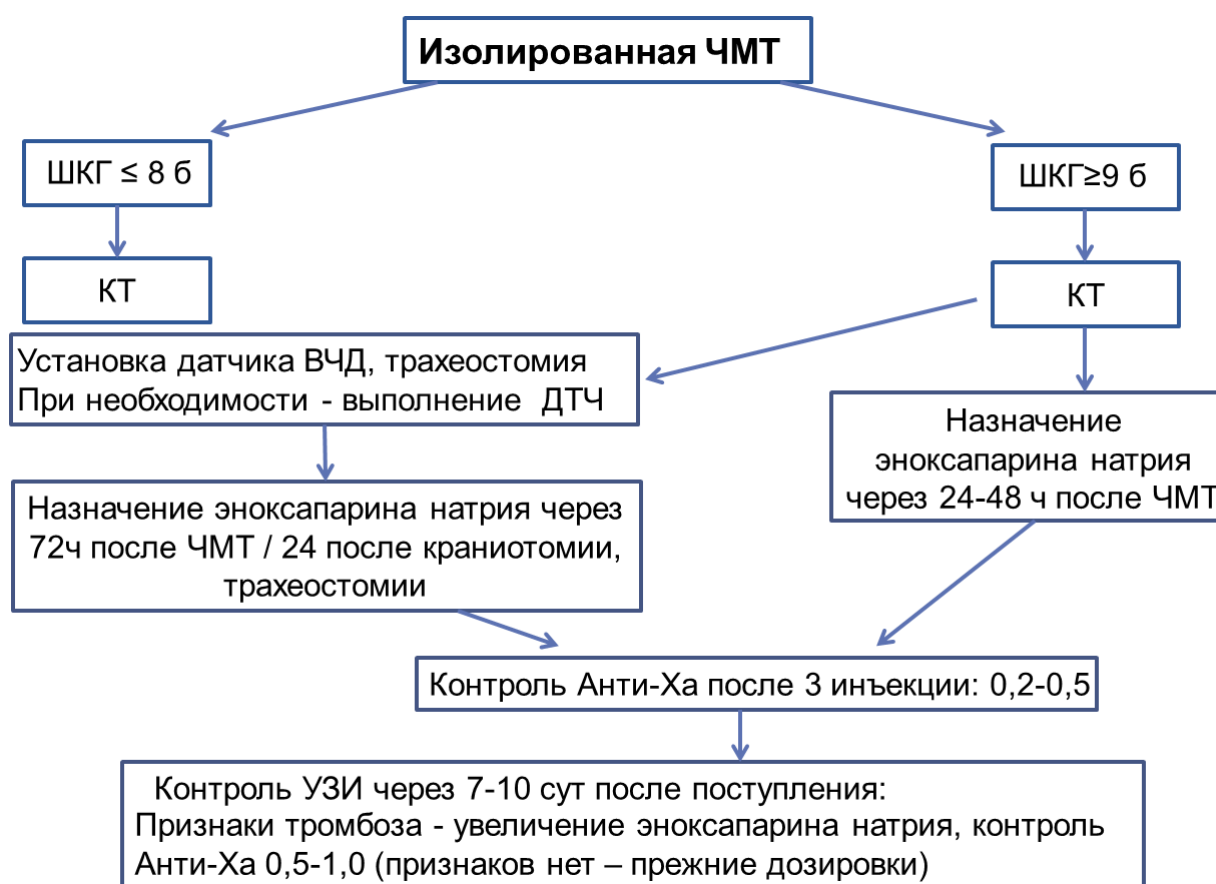


Рисунок 19. Алгоритм принятия решения о назначении АК в остром периоде ЧМТ

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 нашим данным, 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.

При этом, безусловно, к факторам, которые могут привести к отказу от назначения АК, относятся использование антикоагулянтной или антиагрегантной терапии до поступления пациента в стационар, известные существующие фоновые коагулопатии, активное кровотечение [125], отсутствие нормальных параметров гомеостаза (гипотермия менее 35°C, ацидоз, гипокальциемия и т.д.), в этих случаях вопрос о начале АК должен решаться, основываясь на клинических данных каждого конкретного пациента.

В качестве оптимального АК используется эноксапарин натрия, как и в большинстве работ об аспектах АК у пациентов с ЧМТ [130]. Проведены два крупных мета-анализа, посвященных выбору оптимального АК и его дозы [131, 132]. В обоих обзорах сделан вывод о неэффективности нефракционированного гепарина (НФГ) (5000 Ед вводимые каждые 12 ч характеризовались отсутствием эффективности; однако увеличение дозировки связано с большей частотой геморрагических проявлений). Обе работы демонстрируют превосходство низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (и особенно – эноксапарина натрия), использование которого также связано со снижением частоты кровотечений.

Кроме того, учитывая самое высокое соотношение активности анти-Ха к анти-IIa (4:1) среди НМГ [133], эффект эноксапарина натрия можно

достаточно точно определить с помощью теста анти-Ха активности, что позволяет подобрать оптимальную дозировку для каждого конкретного пациента. Начиная с 2015 г. в ОРИТ Центра проводился анализ анти-Ха активности через 3-4 ч после введения эноксапарина натрия (на фоне максимальной активности препарата,; на основе чего проводится коррекция дозировки эноксапарина натрия; эти данные не приводятся в данном исследовании.

4.7 Прогностическое значение нарушений системы 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 значительно реже.

В ряде работ продемонстрировано, что тромбоцитопения и вероятная тромбоцитопатия вносят значимый вклад в формирование коагулопатии, ассоциированной с ЧМТ [134, 135]. Было показано, что снижение числа тромбоцитов менее $175 \text{ тыс} \times 10^9/\text{л}$ достоверно увеличивает риск прогрессирования геморрагических очагов, в то время как тромбоцитопения менее $100 \text{ тыс} \times 10^9/\text{л}$ девятикратно увеличивает риск летального исхода [136, 137]. По данным Sun и др. [138], тромбоцитопения и тромбоцитопатия могут быть диагностированы даже через несколько дней после эпизода травмы.

Заключение

Выявлено, что ЧМТ приводит к изменениям гемостаза с ранним формированием гипокоагуляции и последующим развитием гиперкоагуляционного состояния. По данным проведенного нами исследования, согласно клоттинговым тестам, признаки гипокоагуляции были выявлены у 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ, в то время как, согласно более чувствительным «глобальным» методикам исследования, гипокоагуляционные изменения при поступлении пациента в ОРИТ регистрировались почти в два раза реже – лишь в 22,7% случаев.

Чаще всего коагулопатии наблюдались в группе тяжелой ЧМТ, что, вероятно, можно объяснить потенциально более значимым повреждением мозговой ткани: у 30,4% пациентов группы тяжелой ЧМТ отмечалось снижение уровня ПТИ, у 9,6% выявлена тромбоцитопения менее $150 \times 10^9/\text{л}$, еще для 16,5% было характерно сочетание данных признаков. По данным ротационной тромбоэластометрии отмечалось удлинение показателя СТ EXTEM более 79 сек.

Интересно, что при анализе динамики средних значений уровня фибриногена обращало на себя внимание отсутствие сниженных значений в обеих группах как на момент поступления (вероятно из-за отсутствия выраженной кровопотери на фоне изолированной ЧМТ), так и на протяжении всего времени наблюдения.

В результате нашего исследования впервые изучена взаимосвязь интракраниальных повреждений при ЧМТ и изменениями гемостаза. Выявлена прямая зависимость между тяжестью интракраниальных повреждений по классификации Marshall и концентрацией фибриногена, что вероятно связано с выраженной активацией гемостаза при повреждении ГМ. Так же выявлена обратная зависимость между выраженностью ДАП и уровнем тромбоцитов, что можно объяснить 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 одним из факторов риска выраженной кровопотери является одномоментное выполнение двусторонней ДТЧ. Исследованные пациенты с II-III степенью кровопотери характеризовались нормокоагуляцией.

Выявлено, что из 81 пациента с лабораторными признаками гипокоагуляции по данным клоттинговых тестов, трансфузия СЗП была проведена у 24 пациентов (29,6% всех пациентов). Чаще всего трансфузия СЗП проводилась в группе тяжелой ЧМТ (83%), наиболее частым триггером служило снижение ПТИ менее 80%, а также сочетание изменений нескольких показателей – низкого ПТИ в сочетании с тромбоцитопенией; низкого ПТИ, удлинения АЧТВ и тромбоцитопении. Изолированная тромбоцитопения послужила триггером к трансфузии СЗП у 3 пациентов с тяжелой ЧМТ. У пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой ЧМТ наиболее частым триггером служило так же снижение ПТИ.

Внедрение в ежедневную работу ОРИТ методики ротационной тромбоэластометрии позволило оптимизировать трансфузионную терапию в пользу минимизации применения СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ, переливание СЗП не проводилось даже при наличии показаний по результатам клоттинговых тестов.

Используя данную методику мы выявили гиперкоагуляцию, которая часто не диагностируется стандартными клоттинговыми тестами: начиная с 4 сут у 14,8% пациентов с тяжелой ЧМТ отмечалось появление гиперкоагуляции за счет повышения плотности сгустка (МСF EXTEM более 72 мм) за счет вклада фибриногена (МСF FIBTEM у данных пациентов превышал 25 мм), к 7 сут данные изменения были характерны для 85,2% пациентов с тяжелой ЧМТ. У пациентов с ЧМТ средней тяжести и легкой

ЧМТ гиперкоагуляция начинается с 4 сут (13,3% пациентов), так же за счет повышения плотности сгустка за счет вклада фибриногена, достигает пика к 7 суткам - 53,3% пациентов.

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 ротационной тромбоэластометрии, 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 ротационной тромбоэластометрии, 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.

Приложение 1. Список пациентов, включенных в исследование

№	ФИО	№ и/б
1	Т-ко А.Н.	140/08
2	Б-ов В.С.	4686/08
3	К-ий А.А.	705/08
4	Д-ин А.В.	3721/08
5	М-ко Н.С.	3938/08
6	Х-ев Р.В.	2386/08
7	Д-ва А.А.	4332/08
8	П-ов В.С.	2826/08
9	М-ва Э. Б.	125/09
10	Б-ва Л.А.	1437/09
11	М-ов М.В.	1498/09
12	И-ая Л.Г.	1550/09
13	Л-на М.В.	1585/09
14	Д-ев Д.К.	1892/09
15	С-ов М.Т.	2125/09
16	С-ов В.К.	2680/09
17	Р-ий А.Ю.	2909/09
18	А-ов К.Р.	2928/09
19	С-ов А.В.	3125/09
20	К-ов В.В.	3320/09
21	Д-зе Г.Я.	4052/09
22	Е-ов А.В.	4167/09
23	К-ев В.В.	5517/09

24	А-ов Ч.С.	2991/11
25	Б-ев М.С.	1846/11
26	Р-ин Д.Н.	488/11
27	Г-ик О.А.	1277/11
28	Д-ов М.А.	6008/11
29	А-ов Э.Н.	2283/11
30	С-ев А.Н.	5236/11
31	Б-ва Г.Т.	3494/11
32	Е-ва Н.О.	4058/11
33	Н-ва Е.В.	3169/11
34	К-ий М.Г.	755/11
35	К-ов А.К.	3223/11
36	К-ря Н.Ф.	383/11
37	М-ва И.П.	3751/11
38	Ф-ов Л.В.	4123/11
39	Г-ов Ю.И.	339/11
40	Г-ов Г.М.	1675/11
41	Ф-ев С.Е.	6604/11
42	З-ов И.В.	0003/12
43	М-нг И.В.	1535/12
44	Д-ов В.П.	1470/12
45	Н-ев В.В.	1770/12
46	Б-ов В.И.	2043/12
47	Д-ов А.М.	5349/12
48	М-иев А.В.	2554/12
49	К-ов А.А.	2633/12

50	С-ев Е.В.	2533/12
51	Л-ов С.А.	3034/12
52	П-ан Е.А.	3127/12
53	К-ер М.А.	3261/12
54	Г-ко А.А.	3744/12
55	Б-ов Д.Ю.	3577/12
56	Ф-ов Н.В.	4435/12
57	А-ов А.А.	4349/12
58	П-ов М.А.	4040/12
59	С-ов Д.А.	5015/12
60	Н-ва Ю.А.	5203/12
61	Ш-ва Д.И.	5907/12
62	К-ин В.Н.	5883/12
63	Ш-ин Е.В.	5815/12
64	Д-ия В.З.	3381/12
65	Г-ий В.С.	2551/13
66	Б-ов А.А.	3015/13
67	И-ва О.Г.	3990/13
68	Ш-ов М.А.	6794/13
69	М-ва О.Ю.	370/13
70	Г-йн Л.А	279/13
71	К-ин Л.Г	1424/13
72	Ш-ов Р.М.,	1579/13
73	Г-ук Е.В	1785/13
74	Л-ев В.Е.	976/13
75	Н-ов С.А.	2290/13

76	А-ва - Ш-ук А.А.	2867/13
77	Н-на Ю.М	2554/13
78	Г-ок А.А.	3090/13
79	Б-ус Д.Ф.	4147/13
80	А-ко Н.В.	4110/13
81	Ю-ов Р.Ю.	3685/13
82	Ш-ев О.В	4654/13
83	Н-ева О.В	5710/13
84	И-ов В.А.	6113/13
85	Н-ва Ю.М.	6178/13
86	П-ау В.В.	6490/13
87	Х-ов З.Х.	6617/13
88	О-ва С.А.	0416/14
89	Е-ин А.А.	2252/14
90	Е-ва В.В.	2399/14
91	К-ва Е.Е.	994/14
92	П-ин А.Ю.	3233/14
93	К-ев А.В.	3154/14
94	Г-ин И.А.	3992/14
95	Г-ев В.З.	4418/14
96	М-ва И.А.	4386/14
97	З-ев М.П.	5734/14
98	К-ев С.Д.	5672/14
99	И-ов В.В.	6937/14
100	К-ва Д.С.	1194/14
101	М-ва Д.В.	6739/15

102	С-ин В.Н	1161/15
103	Т-ев А.А	2120/15
104	Ч-ов И.А	2290/15
105	Ш-ов А.С.	2249/15
106	Ч-ов Е.А	2624/15
107	А-ко В.В	3774/15
108	К-ий А.С.	4558/15
109	О-ян Т.Л.	4406/15
110	П-ая Е.А.	6401/15
111	К-ин В.Н.	7211/15
112	Л-на А.А	672/16
113	Ш-ин В.А.	1476/16
114	К-ов И.К.	3151/16
115	С-ва А.А.	4474/16
116	А-ян Е.Ю.	5488/16
117	Е-ва Е.А	0636/16
118	Ц-ян Д.Г.	2067/16
119	К-ин Е.Э.	339/17
120	М-да П.В.	3159/17
121	Р-ов А.С	4231/17
122	К-ва О.И.	4498/17
123	Т-ов В.С.	4709/17
124	А-ов Б.Д.	5084/17
125	Ш-ов С.А.	6369/17
126	К-ов С.А	6221/17
127	А-ва Н.Ю	6029/17

128	Ю-ов Д.А.	6538/17
129	П-ев Л.М.	8577/17
130	П-ин М.И.	8009/17
131	М-ов С.С.	1996/18
132	М-ин П.А.	3809/18
133	Д-ко Д.А.	3446/18
134	Ш-ов О.В.	3042/18
135	Я-уб А.Е.	3894/18
136	Г-ев А.М.	4850/18
137	Ч-ев С.В.	4774/18
138	Ш-ва Т.Б.	6201/18
139	М-ов М.С.	6045/18
140	Е-ин М.А.	5665/18
141	Р-ша В.Н.	5484/18
142	Ф-ий Д.А.	6571/18
143	Ч-ян Е.Д.	6271/18
144	В-ов А.А.	5671/18
145	Л-ов А.В.	7020/18
146	М-ев К.Е.	7472/18
147	С-ов А.А.	7594/18
148	З-ва Е.О.	7691/18
149	А-ин А.Д.	8539/18
150	Ш-ва З.З.	8662/18
151	П-ев А.В.	8932/18
152	Р-ва В.С.	1842/19
153	К-ов Л.А.	2594/19

154	К-ов Ю.В.	2676/19
155	С-на А.С.	3455/19
156	М-ов А.В.	3506/19
157	П-ов А.А.	3876/19
158	Г-ев Д.Г.	4171/19
159	К-ец О.В.	4478/19
160	А-ов Р.Р.	4729/19

Список сокращений и условных обозначений:

AIS	–	Abbreviated Injury Score
CFT	–	время образования сгустка, Clot Formation Time
CT	–	время свертывания, Clotting Time
DAMP	–	молекулярные фрагменты связанные с повреждением, Damage-associated molecular pattern molecules
IL-1	–	интерлейкин 1
IL-6	–	интерлейкин – 6
LI30	–	индекс лизиса через 30 мин, Lysis Index after 30
MAC	–	мембраноатакующий комплекс, Membrane attack complex
MCF	–	максимальная плотность сгустка, Maximum Clot Firmness
ML	–	максимальный лизис, ML
PAI-1	–	ингибитор активатора плазминогена 1 типа
ТАФИ	–	ингибитор фибринолиза активируемый тромбином
TFPI	–	ингибитор пути тканевого фактора
t-PA	–	тканевой активатор плазминогена
u-PA	–	урокиназный активатор плазминогена
АД	–	артериальное давление
АДФ	–	аденозиндифосфат
АК	–	антикоагулянты
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время

ВТЭО	–	венозно-тромбоэмболические осложнения
ВЧД	–	внутричерепное давление
ГМ	–	головной мозг
ГЭБ	–	гематоэнцефалический барьер
ДАП	–	диффузно-аксональное повреждение
ДВС	–	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДТЧ	–	декомпрессивная трепанация черепа
КТ	–	компьютерная томография
КЩС	–	кислотно-щелочной состав
МВ	–	микровезикулы
МТ	–	микротромбы
НВД	–	наружный вентрикулярный дренаж
НМГ	–	низкомолекулярные гепарины
НФГ	–	нефракционированный гепарин
ОЦК	–	объем циркулирующей крови
ПТИ	–	протромбиновый индекс
САК	–	субарахноидальное кровоизлияние
СЗП	–	свежезамороженная плазма
СК	–	система комплемента
ТФ	–	тканевой фактор
ФАТ	–	фактор активации тромбоцитов

ффВ	–	фактор фон Виллебранда
ЧДД	–	частота дыхательных движений
ЧМТ	–	черепно-мозговая травма
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ШИГ	–	Шкала Исходов Глазго
ШКГ	–	Шкала Комы Глазго

Список литературы:

1. Бломбек М. Нарушения свертывания крови // Москва: Медицинская литература, 2014 – с. 203.
2. Галстян Г.М., Суханова Г.А. Введение в гемостаз, современные препараты крови и их влияние на коагуляцию // Медицинский Совет - 2013 - №5-6 – 11-16 с.
3. Лихтерман Л.Б. Классификация Черепно-мозговой травмы. Часть II. Современные принципы классификации ЧМТ // Судебная медицина – 2015 – Т.1 - №3 - 37-48 с.
4. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б, Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Солодов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 1. Организация медицинской помощи и диагностика // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2015 – Т.79 – №6 - 100-106 с.
5. Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Сычев А.А., Александрова Е.В., Солодов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2016 – Т.80 – №1 - 98-106 с.
6. Савин И.А., Горячев А.С., Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации // Москва, 2017, с.98.
7. Stein D.M., Traumatic Brain Injury Advances // Crit Care Clin, 2017. 33(1): с. 1-13.
8. Vella M.A., Acute Management of Traumatic Brain Injury // Surg Clin North Am, 2017. 97(5): с. 1015-1030.
9. Jinadasa S. Controversies in the Management of Traumatic Brain Injury // Anesthesiol Clin, 2016. 34(3): с. 557-75.

10. Stein S.C., Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury // *Neurosurgery*, 2004. 54(3): c. 687-91.
11. Allard C.B., Abnormal coagulation tests are associated with progression of traumatic intracranial hemorrhage // *J Trauma*, 2009. 67(5): c. 959-67.
12. Kobeissy F.H., *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects* // CRC Press Taylor & Francis by Taylor & Francis Group, LLC: Boca Raton (FL), 2015
13. Stein S.C., Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury // *J Neurosurg*, 2002. 97(6): c. 1373-7.
14. Crompton E.M., Meta-Analysis of Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury in Adult and Pediatric Patients // *Crit Care Med*, 2017. 45(4): c. 575-583.
15. Stocchetti N., Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit // *Lancet Neurol*, 2017. 16(6): c. 452-464.
16. L Santiago Medina *Evidence-Based Imaging // Improving the Quality of Imaging in Patient Care*. 2011: Springer-Verlag New York. c. 680.
17. Dixon K.J. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury // *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2017. 28(2): c. 215-225.
18. Bown D., Post-traumatic stress disorder and self-reported outcomes after traumatic brain injury in victims of assault // *PLoS One*, 2019. 14(2): c. e0211684.
19. Galgano M., Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors // *Cell Transplant*, 2017. 26(7): c. 1118-1130.
20. Hamilton M.G., *Handbook of Bleeding and Coagulation for Neurosurgery* // Thieme, 2015: c.424.
21. Curnow J., Why Do Patients Bleed? // *Surg J (N Y)*, 2016. 2(1): c. 29-43.
22. Furie B, Mechanisms of thrombus formation // *N Engl J Med*. 2008; 359(9): c.938-949.
23. Ranucci M., *Point-of-Care Tests for Severe Hemorrhage* // Springer; 2016.

24. Shen J., Coordination of platelet agonist signaling during the hemostatic response in vivo // *Blood Adv*, 2017. 1(27): c. 2767-2775.
25. Hou Y., Platelets in hemostasis and thrombosis: Novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis // *J Biomed Res*, 2015. c.29.
26. Periyah M.H., Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis // *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2017. 11(4): c. 319-327.
27. Xu X.R., Platelets, immune-mediated thrombocytopenias, and fetal hemorrhage // *Thromb Res*, 2016. 141 Suppl 2: c. S76-9.
28. Hoffman R., *Hematology: Basic Principles and Practice* // 7th Edition. Elsevier, 2018: c.2374.
29. Marcucci C.E., *Perioperative Hemostasis. Coagulation for Anesthesiologists* // Springer, Berlin, Heidelberg 2015: c.256.
30. Ivanciu L., New insights into the spatiotemporal localization of prothrombinase in vivo // *Blood*, 2014. 124(11): c. 1705-14.
31. Bezinover D., Perioperative Coagulation Management in Liver Transplant Recipients // *Transplantation*, 2018. 102(4): c. 578-592.
32. Kamikubo Y., Selective factor VIII activation by the tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex // *Blood*, 2017. 130(14): c. 1661-1670.
33. Long A.T., Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity // *J Thromb Haemost*, 2016. 14(3): c. 427-37.
34. Pan J., Patterns of expression of factor VIII and von Willebrand factor by endothelial cell subsets in vivo // *Blood*, 2016. 128(1): c. 104-9.
35. Fahs S.A., A conditional knockout mouse model reveals endothelial cells as the principal and possibly exclusive source of plasma factor VIII // *Blood*, 2014. 123(24): c. 3706-13.

36. Everett L.A., Murine coagulation factor VIII is synthesized in endothelial cells // *Blood*, 2014. 123(24): c. 3697-705.
37. Lichtin A., *The Coagulation Consult. A Case-Based Guide* // Springer, New York, NY. 2014: c.279.
38. Cimmino G., Tissue factor: newer concepts in thrombosis and its role beyond thrombosis and hemostasis // *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018. 8(5): c. 581-593.
39. Witkowski M., Tissue factor as a link between inflammation and coagulation // *Trends Cardiovasc Med*, 2016. 26(4): c. 297-303.
40. McVey J.H., The role of the tissue factor pathway in haemostasis and beyond // *Curr Opin Hematol*, 2016. 23(5): c. 453-61.
41. Furukawa S., Potential role of activated factor VIII (FVIIIa) in FVIIa/tissue factor-dependent FXa generation in initiation phase of blood coagulation // *Int J Hematol*, 2019. 109(4): c. 390-401.
42. Gajsiewicz J.M., Structure-Function Relationship of the Interaction between Tissue Factor and Factor VIIa // *Semin Thromb Hemost*, 2015. 41(7): c. 682-90.
43. Geddings J.E., New players in haemostasis and thrombosis // *Thromb Haemost*, 2014. 111(4): c. 570-4.
44. Buller H.R., Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis // *N Engl J Med*, 2015. 372(3): c. 232-40.
45. Aleman M.M., Factor XIII activity mediates red blood cell retention in venous thrombi // *J Clin Invest*, 2014. 124(8): c. 3590-600.
46. Olie R.H., The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies // *Res Pract Thromb Haemost*, 2018. 2(2): c. 188-198.
47. Bitto N., Coagulation, Microenvironment and Liver Fibrosis // *Cells*, 2018 Aug; 7(8): c. 85.

48. Aleman M.M., Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis // *Thromb Res*, 2014. 133 Suppl 1: c. S38-40.
49. Griffin J.H., Activated protein C: biased for translation // *Blood*, 2015. 125(19): c. 2898-907.
50. Hur W.S., Coagulation factor XIIIa is inactivated by plasmin // *Blood*, 2015. 126(20): c. 2329-37.
51. Chapin J.C., Fibrinolysis and the control of blood coagulation // *Blood Rev*, 2015. 29(1): c. 17-24.
52. Vazquez-Garza E., Venous thromboembolism: thrombosis, inflammation, and immunothrombosis for clinicians // *J Thromb Thrombolysis*. 2017 Oct;44(3): c. 377-385.
53. Griffin J.H., Activated protein C, protease activated receptor 1, and neuroprotection // *Blood*, 2018. 132(2): c. 159-169.
54. Gando S., Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock // *Crit Care*, 2015. 19: c. 72.
55. Simmons J.W., Acute traumatic coagulopathy: pathophysiology and resuscitation // *Br J Anaesth*, 2016. 117(suppl 3): c. iii31-iii43.
56. Oshiro A., Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation // *Crit Care*, 2014. 18(2): c. R61.
57. Hayakawa M., Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy: disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype // *J Intensive Care*, 2017. 5: c. 14.
58. Furay E., Goal-directed platelet transfusions correct platelet dysfunction and may improve survival in patients with severe traumatic brain injury // *J Trauma Acute Care Surg*, 2018. 85(5): c. 881-887.
59. Lindblad C., Assessment of Platelet Function in Traumatic Brain Injury-A Retrospective Observational Study in the Neuro-Critical Care Setting // *Front Neurol*, 2018. 9: c. 15.

60. Saillant N.N., Platelet dysfunction in injured patients // *Mol Cell Ther*, 2014. 2: c. 37.
61. Melki I., Platelet microvesicles in health and disease // *Platelets*, 2017. 28(3): c. 214-221.
62. Zaldivia M.T.K., Platelet-Derived Microvesicles in Cardiovascular Diseases // *Front Cardiovasc Med*, 2017. 4: c. 74.
63. Bakhshandeh B., A Comprehensive Review on Exosomes and Microvesicles as Epigenetic Factors // *Curr Stem Cell Res Ther*, 2017. 12(1): c. 31-36.
64. Mooberry M.J., Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis // *Cytometry A*, 2016. 89(2): c. 111-22.
65. Burnier L., Cell-derived microparticles in haemostasis and vascular medicine // *Thromb Haemost*, 2009. Mar; 101(3): c.439-51.
66. Nekludov M., Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe isolated traumatic brain injury // *J Neurotrauma*, 2014. 31(23): c. 1927-33.
67. Vikerfors A., Studies of microparticles in patients with the antiphospholipid syndrome (APS) // *Lupus*, 2012. Jun;21(7): c. 802-5.
68. Wang S., Astrocyte tissue factor controls CNS hemostasis and autoimmune inflammation // *Thromb Res*, 2016. 141 Suppl 2: c. S65-7.
69. Bodnar R.J., Pericytes: A newly recognized player in wound healing // *Wound Repair Regen*, 2016. 24(2): c. 204-14.
70. Ferland-McCollough D., Pericytes, an overlooked player in vascular pathobiology // *Pharmacol Ther*, 2017. 171: c. 30-42.
71. Rong Pan K.Y., Blood Occludin Level as a Potential Biomarker for Early Blood Brain Barrier Damage Following Ischemic Stroke // *Sci Rep*. 2017; 7: c.40331.
72. Takahashi H., Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate. *J Neurosurg*, 1997. May;86(5): c.768-72.

73. Corrigan F., Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation // *J Neuroinflammation*, 2016. 13(1): c. 264.
74. Jassam Y.N., Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: Time for a Paradigm Shift // *Neuron*, 2017. 95(6): c. 1246-1265.
75. Corps K.N., Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury // *JAMA Neurol*, 2015. 72(3): c. 355-62.
76. Russo M.V., Inflammatory neuroprotection following traumatic brain injury // *Science*, 2016. 353(6301): c. 783-5.
77. Chiu C.C., Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury // *J Neurosci Methods*, 2016. 272: c. 38-49.
78. Wilkins H.M., Mitochondria-Derived Damage-Associated Molecular Patterns in Neurodegeneration // *Front Immunol*, 2017. 8: c. 508.
79. Alvarez K., Damage-associated molecular patterns and their role as initiators of inflammatory and auto-immune signals in systemic lupus erythematosus // *Int Rev Immunol*, 2017. 36(5): c. 259-270.
80. Rai V., The role of damage- and pathogen-associated molecular patterns in inflammation-mediated vulnerability of atherosclerotic plaques // *Can J Physiol Pharmacol*, 2017. 95(10): c. 1245-1253.
81. Roh J.S., Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases // *Immune Netw*, 2018. 18(4): c. e27.
82. Winter W.E., Coagulation Testing in the Core Laboratory // *Lab Med*, 2017. 48(4): c. 295-313.
83. Moreno-Hagelsieb G., The Membrane Attack Complex/Perforin Superfamily // *J Mol Microbiol Biotechnol*, 2017. 27(4): c. 252-267.
84. Bayly-Jones C., The mystery behind membrane insertion: a review of the complement membrane attack complex // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017. 372: c.1726.

85. Morgan B.P., Molecular cell biology of complement membrane attack // *Semin Cell Dev Biol*, 2017. 72: c. 124-132.
86. Morgan B.P., The membrane attack complex as an inflammatory trigger // *Immunobiology*, 2016. 221(6): c. 747-51.
87. Serna M., Structural basis of complement membrane attack complex formation // *Nat Commun*, 2016. 7: c. 10587.
88. Davenport R.A., Cause of trauma-induced coagulopathy // *Curr Opin Anaesthesiol*, 2016. 29(2): c. 212-9.
89. Palmer L., Traumatic coagulopathy-part 1: Pathophysiology and diagnosis // *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2014. 24(1): c. 63-74.
90. Hayakawa M., Hyperfibrinolysis in severe isolated traumatic brain injury may occur without tissue hypoperfusion: a retrospective observational multicentre study // *Crit Care*, 2017. 21(1): c. 222.
91. Wada T., Disseminated intravascular coagulation with increased fibrinolysis during the early phase of isolated traumatic brain injury // *Crit Care*, 2017. 21(1): c. 219.
92. Leeper C.M., Trending Fibrinolytic Dysregulation: Fibrinolysis Shutdown in the Days After Injury Is Associated With Poor Outcome in Severely Injured Children // *Ann Surg*, 2017. 266(3): c. 508-515.
93. Samuels J.M., Severe traumatic brain injury is associated with a unique coagulopathy phenotype // *J Trauma Acute Care Surg*, 2019. 86(4): c. 686-693.
94. Adcock D.M., The danger of relying on the APTT and PT in patients on DOAC therapy, a potential patient safety issue // *Int J Lab Hematol*, 2017. 39 Suppl 1: c. 37-40.
95. Teruya J., Management of Bleeding Patients // Springer International Publishing, 2016: c.54-57

96. Solomon C., Can the viscoelastic parameter α -angle distinguish fibrinogen from platelet deficiency and guide fibrinogen supplementation? // *Anesth Analg*. 2015;121(2): c.289–301.
97. Kreitzer N.P., Review of Thromboelastography in Neurocritical Care // *Neurocrit Care*, 2015. 23(3): c. 427-33.
98. Gonzalez E., Management of Trauma-Induced Coagulopathy with Thrombelastography // *Crit Care Clin*, 2017. 33(1): c. 119-134.
99. Spahn D.R., The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*, 2019. 23(1): c. 98.
100. Gonzalez, E., Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays // *Ann Surg*, 2016. 263(6): c. 1051-9.
101. Carney N., Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition // *Neurosurgery*. 2017;80(1): c.6-15.
102. Cannon J.W., Hemorrhagic Shock // *N Engl J Med*, 2018. 378(4): c. 370-379.
103. Kushimoto S., Implications of excessive fibrinolysis and alpha(2)-plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury // *Neurosurgery*, 2001. 49(5): c. 1084-90.
104. Wafaisade A., Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury // *Neurocrit Care*, 2010. 12(2): c. 211-9.
105. Talving P., Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study // *J Trauma*, 2009. 66(1): c. 55-61.
106. Midura E.F., Microparticles impact coagulation after traumatic brain injury // *J Surg Res*, 2015. 197(1): c. 25-31.
107. Martin G., Relationship of Coagulopathy and Platelet Dysfunction to Transfusion Needs After Traumatic Brain Injury // *Neurocrit Care*, 2018. 28(3): c. 330-337.

108. Shrestha A., Contributing Factors for Coagulopathy in Traumatic Brain Injury // *Asian J Neurosurg*, 2017. 12(4): c. 648-652.
109. Holland L., Should Plasma Be Transfused Prophylactically Before Invasive Procedures? // *Curr Opin Hematol*. 2006 Nov;13(6): c.447-51.
110. Holland L., Toward Rational Fresh Frozen Plasma Transfusion: The Effect of Plasma Transfusion on Coagulation Test Results // *Am J Clin Pathol*. 2006 Jul;126(1): c.133-9.
111. Rowell S.E., Moderate elevations in international normalized ratio should not lead to delays in neurosurgical intervention in patients with traumatic brain injury // *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Dec; 77(6): c.846–851.
112. Stein, S.C., Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury // *Neurosurgery*, 2004. 54(3): c. 687-91.
113. Wilson M.H., Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure // *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016. 36(8): c. 1338-50.
114. Anglin C.O., Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses // *J Neurosurg*, 2013. 118(3): c. 676-86.
115. Stolla M., Current state of transfusion in traumatic brain injury and associated coagulopathy // *Transfusion*, 2019. 59(S2): c. 1522-1528.
116. Chang R., Early plasma transfusion is associated with improved survival after isolated traumatic brain injury in patients with multifocal intracranial hemorrhage // *Surgery*, 2017. 161(2): c. 538-545.
117. Winter J.P., Early fresh frozen plasma prophylaxis of abnormal coagulation parameters in the severely head-injured patient is not effective // *Ann Emerg Med*, 1989. 18(5): c. 553-5.
118. Etemadrezaie H., The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury // *Clin Neurol Neurosurg*, 2007. 109(2): c. 166-71.

119. Zhang L.M., Increased Transfusion of Fresh Frozen Plasma is Associated with Mortality or Worse Functional Outcomes After Severe Traumatic Brain Injury: A Retrospective Study // *World Neurosurg*, 2017. 104: c. 381-389.
120. Laroche M., Coagulopathy after traumatic brain injury // *Neurosurgery*, 2012. 70(6): c. 1334-45.
121. Ekeh A.P., Incidence and risk factors for deep venous thrombosis after moderate and severe brain injury // *J Trauma*, 2010. 68(4): c. 912-5.
122. Shen X., A Systematic Review of the Benefits and Risks of Anticoagulation Following Traumatic Brain Injury // *J Head Trauma Rehabil*, 2015. 30(4): c. 29-37.
123. Scales D.C., Prophylactic anticoagulation to prevent venous thromboembolism in traumatic intracranial hemorrhage: a decision analysis // *Crit Care*, 2010. 14(2): c. 72.
124. Massaro A.M., Thromboelastography defines late hypercoagulability after TBI: a pilot study // *Neurocrit Care*, 2015. 22(1): c. 45-51.
125. Maegele M., Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management // *Lancet Neurol*, 2017. 16(8): c. 630-647.
126. Scales D.C., Prophylaxis against venous thromboembolism in neurointensive care patients: survey of Canadian practice // *J Crit Care*, 2009. 24(2): c. 176-84.
127. Denson K., Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury // *Am J Surg*, 2007. 193(3): c. 380-3.
128. Nathens A.B., The practice of venous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient // *J Trauma*, 2007. 62(3): c. 557-62.
129. Foreman P.M., Chemoprophylaxis for venous thromboembolism in traumatic brain injury: a review and evidence-based protocol // *Clin Neurol Neurosurg*, 2014. 123: c. 109-16.

130. Ecklund J., Neurotrauma // Management for the Severely Injured Polytrauma Patient Springer, Cham. 2017: c.89-93.
131. Teasell R.W., Venous thromboembolism after spinal cord injury // Arch Phys Med Rehabil, 2009. 90(2): c. 232-45.
132. Chen H.L., Heparin for venous thromboembolism prophylaxis in patients with acute spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis // Spinal Cord, 2013. 51(8): c. 596-602.
133. Fareed J., Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin: implications for clinical practice // Clin Pharmacokinet, 2003. 42(12): c. 1043-57.
134. Castellino F.J., 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): c. 1169-76.
135. Briggs A., Platelet dysfunction and platelet transfusion in traumatic brain injury // J Surg Res, 2015. 193(2): c. 802-6.
136. Joseph B., Acquired coagulopathy of traumatic brain injury defined by routine laboratory tests: which laboratory values matter? // J Trauma Acute Care Surg, 2014. 76(1): c. 121-5.
137. Schnuriger B., The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage // J Trauma, 2010. 68(4): c. 881-5.
138. Sun Y., 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): c. 363-8.