

ТРАНСФУЗИЯ СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИЗОЛИРОВАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ.

Толипов Б.Т.

магистр

*кафедры Анестезиологии – реаниматологии,
детской анестезиологии – реаниматологии*

Эргашев Х.М.

ассистент

*кафедры Анестезиологии – реаниматологии,
детской анестезиологии – реаниматологии*

Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация. Материалы и методы: в ретроспективно-проспективное обсервационное исследование включено 160 пациентов 18–59 лет с изолированной ЧМТ в первые 48 ч после травмы. Пациенты оценены по шкале комы Глазго (ШКГ), выделены две исследуемые группы: первая – ШКГ ≤ 8 баллов, вторая – ШКГ ≥ 9 баллов. Всем пациентам проведены анализы стандартной коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена). У 42 – дополнительно выполнялась тромбоэластометрия. Оценены особенности трансфузии СЗП и исходы травмы.

Результаты: согласно стандартной коагулограмме, гипокоагуляция выявлена у 50,6% пациентов, согласно тромбоэластометрии – в 22,7% случаев. Чаще СЗП использовали при тяжелой ЧМТ (83%) при снижении протромбинового индекса.

Заключение: у пациентов в остром периоде изолированной ЧМТ предпочтительна минимизация использования СЗП, изолированное снижение ПТИ не должно являться триггером к трансфузии СЗП.

Ключевые слова: ЧМТ-ассоциированная коагулопатия, черепно-мозговая травма, гемостаз, свежезамороженная плазма.

Abstract. Subjects and methods: a retrospective-prospective observational study included 160 patients aged 18-59 years with isolated TBI in the first 48 hours after injury. Patients were assessed by Glasgow Coma Scale (GCS); patients were divided into two study groups: Group 1 – GCS \leq 8 points, Group 2 – GCS \geq 9 points. All patients underwent hemostatic assessment with standard clotting tests (activated partial thromboplastin time, prothrombin ratio, fibrinogen blood level). In 42 patients, additional thromboelastometry was performed. Specific parameters of FFP transfusion and trauma outcomes were assessed.

Results: according to clotting tests, hypocoagulation was detected in 50.6% of patients; according to thromboelastometry – in 22.7%. FFP was used more often in severe TBI (83%) with a decrease in prothrombin ratio (PR). However, FFP transfusion is associated with an unfavorable outcome: in the case of transfusion, a greater number of deaths and vegetative states were recorded in patients with severe TBI.

Conclusion: in patients in the acute period of isolated TBI, it is preferable to minimize the use of FFP; an isolated decrease in PR should not be a trigger for FFP transfusion.

Key words: TBI-associated coagulopathy, traumatic brain injury, traumatic brain injury, hemostasis, fresh frozen plasma.

Введение. Коагулопатия, ассоциированная с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), признана одним из значимых факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ЧМТ [13, 14]. Рядом исследований демонстрируется связь между наличием у пациента с ЧМТ нарушений гемостаза и возникновением вторичных повреждений головного мозга (ГМ), визуализированных по данным контрольной компьютерной томографии. В то же время в ряде работ показано, что ЧМТ также независимо ассоциирована с повышением риска развития ишемического инсульта, что связано с возникновением микротромбов [2, 8]. Механизм их формирования остается спорным, однако основной гипотезой служит системная или локальная гиперкоагуляция, связанная непосредственно с повреждением ГМ.

В первых работах, посвященных исследованию свертывающей системы при ЧМТ, нарушения гемостаза объясняли развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом). Однако в настоящее время общепринятыми гипотезами патогенеза коагулопатии являются изменения местной и системной коагуляции, связанные с высвобождением тканевого фактора, развитием системного воспалительного ответа, тромбоцитопатией, а также активацией протеина С, связанной с гипоперфузией [1].

В настоящее время отсутствует точное определение коагулопатии, ассоциированной с ЧМТ [1, 16], в связи с чем нет и единого подхода к терапии данного состояния. Целесообразность применения свежезамороженной плазмы (СЗП) в остром периоде ЧМТ также является предметом дискуссий: в то время как раннее эмпирическое использование СЗП является одним из ключевых аспектов терапии тяжелой сочетанной травмы, ее применение у пациентов с изолированной ЧМТ изучено не до конца.

Цель исследования: уточнение особенностей использования СЗП в остром периоде изолированной ЧМТ.

Материалы и методы

Обсервационное исследование выполнено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко и носило смешанный ретроспективно-проспективный характер. В ретроспективную часть работы включено 118 пациентов, госпитализированных с 2008 по 2017 г. У них оценены изменения гемостаза согласно показателям стандартной коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрации фибриногена и уровня тромбоцитов. В проспективную часть исследования включено 42 пациента, госпитализированных с 2017 по 2019 г. Пациентам дополнительно выполняли ротационную тромбоэластометрию.

Все пациенты соответствовали следующим критериям включения: изолированная ЧМТ (Abbreviated Injury Scale (AIS) интракраниально ≤ 5 баллов, AIS экстракраниально не более 1 балла), госпитализация в первые 48 ч с момента травмы, возраст от 18 до 59 лет.

К критериям невключения относили: коагулопатию в анамнезе (у пациентов с ШКГ ≤ 8 баллов или в состоянии медикаментозной седации – анамнез собран со слов ближайших родственников); нарушения функции печени; массивную кровопотерю; гипотермию (менее 35°); наличие ацидоза (рН менее 7,35) по данным КОС; перенесенное нейрохирургическое вмешательство в течение 7 дней до госпитализации; анамнез приема антиагрегантов, антикоагулянтов, антифибринолитиков, нестероидных противовоспалительных средств, введение СЗП, фибринолитиков, криопреципитата, концентрата факторов свертывания в течение 7 дней до госпитализации; беременность.

К критериям исключения из исследования относили: выявление сопутствующего аневризматического субарахноидального кровоизлияния; применение индуцированной гипотермии (катетерное внутривенное охлаждение CoolGard); использование заместительной почечной терапии и соответствующей антикоагуляции.

Все пациенты оценивались по шкале комы Глазго (ШКГ) и были разделены на две группы: 1-я – тяжелая ЧМТ (ШКГ ≤ 8 баллов), 2-я – умеренная (9–13 баллов) и легкая (14–15 баллов) ЧМТ.

Исследования гемостаза выполнены с образцами венозной крови, полученными путем прямой венепункции с помощью вакуумной системы и соответствующих пробирок. Тесты АЧТВ, ПТИ, определение уровня фибриногена по Клауссу проводили на анализаторе «ACL TOP 300 CTS» (Instrumentation laboratory, США). Измерение уровня тромбоцитов выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT 4000i» (Sysmex, США) в клинико-диагностической лаборатории Центра. Ротационную тромбоэластometriю осуществляли на анализаторе «ROTEM Delta» (Pentapharm GmbH, Германия) в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение 3 мин после забора образцов крови, анализ выполняли согласно стандартному протоколу. Проводили следующие тесты: INTEM (характеризует внутренний путь коагуляции), EXTEM (характеризует внешний путь коагуляции) и FIBTEM (позволяет оценить изолированный вклад фибриногена, полностью исключает влияние тромбоцитов).

Гипокоагуляционное состояние определялось наличием одного из показателей, выходящего за пределы референсных значений:

- в стандартной коагулограмме: АЧТВ более 35 с / ПТИ менее 80% / уровень фибриногена менее 1,7 г/дл / уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9/л$;

- или в ротационной тромбоэластometriи: СТ INTEM более 240 с, СТ EXTEM более 79 с, CFT INTEM более 110 с, CFT EXTEM более 159 с, 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.

У всех пациентов оценивали как показания к трансфузии СЗП, так и исходы по шкале исходов Глазго (ШИГ) на момент выписки из стационара.

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-й и 75-й процентиля) – при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна – Уитни, при этом различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С целью определения взаимосвязи исходов по ШИГ с показателями гемостаза провели корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана ($\leq 0,2$ – очень слабая корреляция; $0,2–0,5$ – слабая корреляция; $0,5–0,7$ – средняя корреляция; $0,7–0,9$ – высокая корреляция; более $0,9$ – очень высокая корреляция).

Таким образом, в исследование включено 115 пациентов с тяжелой ЧМТ и 45 – с умеренной и легкой ЧМТ (пациенты с легкой ЧМТ находились в отделении реанимации в связи с наличием выраженных геморрагических очагов по данным компьютерной томографии (КТ) ГМ). Эпидемиологические данные пациентов представлены в табл.1. Группы не отличались по полу и возрасту пациентов.

Результаты и обсуждение

Согласно стандартной коагулограмме на этапе поступления в стационар, признаки гипокоагуляции выявлены у 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ, большинство из них (81,5%) составили пациенты с тяжелой ЧМТ.

Проанализировали наиболее характерные лабораторные признаки гипокоагуляции, а также частоту их возможного сочетания (табл.2): чаще всего отмечалось снижение ПТИ менее 80%, при этом у 15,6% всех пациентов выявили сочетание двух и более признаков.

Согласно более точной методике исследования гемостаза – ротационной тромбоэластометрии, гипокоагуляционные изменения при поступлении пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) регистрировались почти в 2 раза реже – лишь в 22,7% случаев, чаще всего за счет увеличения показателя СТ (табл.3).

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Characteristics of patients enrolled in the study

Показатель	Тяжелая ЧМТ (n = 115)	Умеренная и легкая ЧМТ (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)

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма

Таблица 2. Данные стандартной коагулограммы

Table 2. Results of clotting tests

Показатель	Тяжелая ЧМТ (n = 115)	Умеренная и легкая ЧМТ (n = 45)	Всего (n = 160)
Наличие только одного из показателей			
АЧТВ более 35 с	1 (0,8%)	-	1 (0,6%)
ПТИ менее 80%	35 (30,4%)	9 (20%)	44 (27,5%)
Уровень фибриногена менее 1,7 г/дл	-	-	-
Уровень тромбоцитов менее 150 × 10 ⁹ /л	11 (9,6%)	-	11 (6,9%)
Сочетание показателей			
ПТИ менее 80% + АЧТВ более 35 с	6 (5,2%)	2 (4,4%)	8 (5%)
ПТИ менее 80% + уровень тромбоцитов менее 150 × 10 ⁹ /л	9 (7,8%)	4 (8,9%)	13 (8,1%)
ПТИ менее 80% + АЧТВ более 35 с + уровень тромбоцитов менее 150 × 10 ⁹ /л	4 (3,5%)	-	4 (2,5%)

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс

Таблица 3. Данные ротационной тромбоэластометрии

Table 3. Results of rotation thromboelastometry

Показатель	Тяжелая ЧМТ (n = 27)	Умеренная и легкая ЧМТ (n = 15)	Всего
Гипокоагуляция:	26,7%	14,3%	22,7%
СТ INTEM > 240 с	25%	-	20%
СТ EXTEM > 79 с	75%	100%	80%
MCF EXTEM < 50 мм	-	-	-
MCF FIVTEM < 9 мм	-	-	-
Норма:	73,3%	85,7%	77,3%

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма.

Одним из аспектов терапии пациентов с острой нейрохирургической патологией, сопровождающейся наличием геморрагических очагов, по данным КТ ГМ, является адекватная коррекция признаков гипокоагуляции. Таким образом, из 81 пациента с лабораторными признаками гипокоагуляции, по данным коагулограммы, трансфузия СЗП проведена у 24 (29,6%) пациентов (табл.4).

Выявлено, что все трансфузии СЗП пациентам с изолированной ЧМТ основывались на результатах стандартной коагулограммы и чаще всего проводились в группе тяжелой ЧМТ (83%). Наиболее частым показанием к трансфузии служило снижение ПТИ менее 80% (25%), а также сочетание изменений нескольких показателей – низкого ПТИ в сочетании с тромбоцитопенией (20%), а также комбинации низкого ПТИ, увеличения АЧТВ и тромбоцитопении (20%). У пациентов с умеренной и легкой ЧМТ наиболее частым триггером служило также снижение ПТИ (50%).

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 коагулограммы.

При сравнении данных ШИГ выявлено, что трансфузия СЗП в остром периоде ЧМТ была ассоциирована с неблагоприятным исходом (табл.5): группа пациентов, получивших трансфузию СЗП, характеризовалась большим количеством летальных исходов и вегетативных состояний, процент хорошего восстановления в данной группе был статистически значимо меньше по сравнению с группой пациентов, не получивших СЗП.

Показано, что минимизация трансфузии СЗП не только не ухудшает исходы, но и является одним из звеньев комплексного улучшения качества терапии пациентов с острой изолированной ЧМТ.

По данным проведенного исследования, согласно стандартной коагулограмме, признаки гипокоагуляции выявлены у 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ, а согласно более чувствительным «глобальным» методикам исследования, лишь в 22,7% случаев. Тесты стандартной коагулограммы не отражают коагуляционный потенциал в целом, а дают информацию лишь о времени начала образования сгустка, в то время как методика ротационной тромбоэластометрии предоставляет более полную информацию относительно плотности формируемого сгустка.

Таблица 4. Данные коагулограммы в обеих группах.
Table 4. Results of clotting tests in both groups.

Показатели коагулограммы	СЗП применялась n = 24		СЗП не применялась n = 57	
	тяжелая ЧМТ n = 20	умеренная и легкая ЧМТ n = 4	тяжелая ЧМТ n = 46	умеренная и легкая ЧМТ n = 11
Изменение одного показателя				
АЧТВ более 35 с	1 (5%)	-	-	-
ПТИ менее 80%	5 (25%)	2 (50%)	30 (65,2%)	7 (63,6%)
Уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$	3 (15%)	-	8 (17,4%)	-
Сочетание изменений показателей				
АЧТВ более 35 с + ПТИ менее 80%	3 (15%)	1 (25%)	3 (6,5%)	1 (9,1%)
ПТИ менее 80% + уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$	4 (20%)	1 (25%)	5 (10,9%)	3 (27,3%)
ПТИ менее 80% + АЧТВ более 35 с + уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$	4 (20%)	-	-	-

Примечание: ЧМТ – черепно-мозговая травма, СЗП – свежзамороженная плазма, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс.

Таблица 5. Сравнение данных ШИГ у пациентов, которым выполнена трансфузия СЗП и которым СЗП не назначалась ($\chi^2 = 13,266$; $p = 0,011$)
Table 5. Comparison of data of GCS in the patients who had fresh frozen plasma transfusion and who had no fresh frozen plasma transfusion ($\chi^2 = 13.266$; $p = 0.011$)

ШИГ	СЗП не назначалась (n = 57)	СЗП назначалась (n = 24)
1 – смерть	1 (1,7%)	5 (20,8%)
2 – вегетативное состояние	3 (5,3%)	3 (12,5%)
3 – глубокая инвалидизация	13 (22,8%)	5 (20,8%)
4 – умеренная инвалидизация	18 (31,6%)	8 (33,3%)
5 – хорошее восстановление	22 (38,6%)	3 (12,5%)

Примечание: ШИГ – шкала исходов Глазго, СЗП – свежемороженая плазма.

В результате исследования также обнаружено, 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 [7]. Кроме того, использование СЗП для коррекции ПТИ может быть неэффективным [6]. В исследовании S. Rowell et al. 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) [10]. Авторы приходят к выводу, что практика рутинного переливания СЗП для коррекции МНО должна быть пересмотрена. В связи с вышеописанным трансфузия СЗП у пациентов в остром периоде ЧМТ необходима лишь при наличии геморрагических проявлений.

Второй важный момент заключается в проведении контрольных исследований гемостаза после выполнения трансфузии СЗП для оценки 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 ГМ [11, 12]. Длительность терапии СЗП должна ограничиваться сутками с момента выявления показаний для трансфузии и не должна проводиться ежедневно профилактически из-за возможных опасений появления геморрагических очагов на контрольной КТ ГМ. По данным ряда работ [3, 13], профилактическое введение СЗП у пациентов с ЧМТ не показало эффективности в коррекции коагулопатии или улучшения результата лечения. R. Chang et al. [4] 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 повышение риска развития летального исхода [5, 15]. H. Etemadrezai et al. наблюдали значимое увеличение риска летального исхода у пациентов с тяжелой ЧМТ, получающих раннюю эмпирическую терапию СЗП [5]. Недавнее ретроспективное многоцентровое исследование 618 пациентов в остром периоде ЧМТ [17] выявило значимое увеличение смертности среди пациентов, получивших трансфузию СЗП независимо от тяжести ЧМТ. В работе M. Larocche et al. [9] подчеркивается необходимость введения СЗП только при наличии показаний.

Выводы

1. По данным проведенного исследования, согласно стандартной коагулограмме, признаки гипокоагуляции выявлены у 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ, в то время как при использовании более чувствительных «глобальных» методик исследования – лишь в 22,7% случаев.

2. Изолированное снижение ПТИ не должно являться триггером к трансфузии СЗП; минимизация ее применения не ухудшает исходы пациентов в остром периоде изолированной ЧМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранич А. И., Сычев А. А., Савин И. А. и др. Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т. 16, № 1. – Р. 27–34. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-1-27-34>.

2. Потапов А. А., Крылов В. В., Гаврилов А. Г. и др. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 1. Организация медицинской помощи и диагностика // *«Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко*. – 2015. – Т. 79, № 6. – С. 100–106.

3. Anglin C. O., Spence J. S., Warner M. A. et al. Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 118, № 3. – Р. 676–686. [10.3171/2012.11.JNS12622](https://doi.org/10.3171/2012.11.JNS12622).

4. Chang R., Folkerson L. E., Sloan D. et al. Early plasma transfusion is associated with improved survival after isolated traumatic brain injury in patients with multifocal intracranial hemorrhage // *Surgery*. – 2017. – Vol. 161, № 2. – Р. 538–545. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.08.023>.

5. Etemadrezaie H., Baharvahdat H., Shariati Z. et al. The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury // *Clin. Neuro. Neurosurg.* – 2007. – Vol. 109, № 2. – Р. 166–171 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.09.001>.

6. Holland L., Brooks J. P. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: the effect of plasma transfusion on coagulation test results // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2006. – Vol. 126, № 1. – Р. 133–139. <https://doi.org/10.1309/NQXH-UG7H-ND78-LFFK>.