

Інтенсивна терапія індукованої травмою коагулопатії

В. О. Іванова¹, С. О. Ганикіна¹, К. П. Гержик²¹Одеський національний медичний університет,
²Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, м. Одеса

Intensive therapy of coagulopathy, induced by trauma

V. O. Ivanova¹, S. O. Ganykina¹, K. P. Gerzhyk²¹Odesa National Medical University,
²Military-Medical Clinical Centre of the Southern Region, City of Odesa

Реферат

Мета. Дослідити стан системи гемостазу та оцінити ефективність раннього призначення антифібринолітичної терапії у хворих з травматичними ураженнями.

Матеріали і методи. Вивчено вихідний стан системи гемостазу у 88 хворих з політравмою (множинна скелетна травма, закритий багатоуламковий перелом стегнової кістки, закритий перелом таза). Проведена комплексна оцінка системи регуляції агрегатного стану крові (РАСК) із застосуванням методу низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії (НПТЕГ). Пацієнти (n=44), які отримували стандартну терапію, склали 1-шу групу, пацієнти (n=44), яким у складі інтенсивної терапії призначали введення транексамової кислоти 1000 мг внутрішньовенно болюсно під час госпіталізації та 15 мг/кг кожні 6 год протягом 3 діб – 2-гу групу.

Результати. Представлені результати досліджень щодо хворих з множинною скелетною травмою як моделлю, за якої виникають виражені порушення агрегатного стану крові, де основним компонентом гемостатичних розладів є активація фібринолітичної системи на тлі гіперагрегації та помірної гіпокоагуляції. Референтні значення індексу ретракції та лізису згортка (ІРЛЗ) – (16,45 ± 0,40)%. На момент госпіталізації хворих до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) він становив (52,18 ± 0,47)%, тобто був майже в 2,5 разу вище норми. У пацієнтів 1-ї групи ІРЛЗ залишався підвищеним через 72 год на 114,71%, у пацієнтів 2-ї групи фібринолітична активність відновлювалась через 48 год інтенсивної терапії. У пацієнтів 1-ї групи мінімальний цільовий рівень діурезу спостерігали через 3 год – (0,51 ± 0,03) мл/кг/год. У пацієнтів 2-ї групи на 2-гу год інтенсивної терапії рівень діурезу становив (0,56 ± 0,02) мл/кг/год. Темпи відновлення рівня діурезу були вищими у пацієнтів 2-ї групи та становили (1,11 ± 0,03) мл/кг/год через 72 год порівняно з пацієнтами 1-ї групи – (1,02 ± 0,04) мл/кг/год. Між рівнями лактату у пацієнтів 2-ї і 1-ї груп протягом 72 год різниця була достовірною (p < 0,05).

Висновки. Раннє призначення антифібринолітичних засобів хворим з множинними травматичними ураженнями при вихідній активації фібринолізу позитивно впливає на їх загальний стан, про що свідчать підвищені темпи відновлення рівня діурезу та зниження рівня лактату.

Ключові слова: травма; транексамова кислота; фібриноліз; гемостаз.

Abstract

Objective. To investigate a hemostasis system state and to estimate the efficacy of early administration of antifibrinolytic therapy in patients with traumatic injuries.

Materials and methods. The initial state of hemostasis system was studied in 88 patients with polytrauma (multiple skeletal trauma, closed multicomminuted fracture of femur, closed pelvic fracture). Complex estimation of system of the blood aggregate state regulation was conducted, using the method of a low-frequency piezoelectric thromboelastography. The patients (n=44), who have obtained the standard therapy, constituted a Group I, and the patients (n=44), to whom while admittance to hospital an acidum tranexamicum intravenous bolus of 1000 mg and then in 15 mg/kg dose every 6 h during 3 days was administered in the intensive therapy content – a Group II.

Results. The investigation results adduced, concerning the patients with multiple skeletal trauma as a pattern, witnessing occurrence of pronounced disorders in the blood aggregate state, in which the fibrinolytic system activation on background of hyperaggregation and moderate hypocoagulation constitutes the main component of hemostatic disorders. Referent values of index of the clot retraction and lysis (ICRL) – (16,45 ± 0,40)%. While admittance of the patients into The Intensive Care Department it have constituted (52,18 ± 0,47)%, thus it exceeded the norm value almost in 2,5 times. In patients of Group I the ICRL have persisted enhanced in 72 h by 114,71%, and in patients of Group II fibrinolytic activity have restored in 48 h through the intensive therapy conduction. In patients of Group I a minimal targeted level of diuresis was observed in 3 h – (0,51 ± 0,03) ml/kg/h. In patients of Group II on the second hour of the intensive care conduction the diuresis level have constituted (0,56 ± 0,02) ml/kg/h. The restoration rates for the diuresis level were higher in patients of Group II and have constituted (1,11 ± 0,03) ml/kg/h in 72 h, comparing with patients of Group I – (1,02 ± 0,04) ml/kg/h. Between levels of lactate in these two groups of patients during 72 h the difference have appeared trustworthy (p < 0.05).

Conclusion. Early administration of antifibrinolytic preparations to patients with multiple traumatic injuries in initial activation of fibrinolysis impacts their state positively, what is witnessed by the enhanced rates of diuresis restoration and a lactate level lowering.

Key words: trauma; acidum tranexamicum; fibrinolysis; hemostasis.

Незважаючи на численні дослідження патогенезу гемостатичних порушень при політравмі, розвитку поліорганної недостатності, покращення реанімаційної страте-

гії протягом останнього десятиліття, все ще немає можливості за допомогою інтенсивної терапії попереджувати та адекватно лікувати індуковану травмою коагулопатію

та коагулопатичну кровотечу, ефективно запобігати розвитку поліорганної недостатності у хворих з політравмою. У дослідженнях J. L. Kashuk і співавторів показано, що фібринолітична система активується дуже рано (менш ніж за годину від моменту отримання травми), що зумовлює необхідність раннього початку патогенетичної терапії з тим, щоб значно знизити потребу у трансфузії препаратів крові [1]. Смерть половини пацієнтів після травматичних уражень спричиняє кровотеча, яка здебільшого виникає протягом 6 год після травми. Геморагічний шок після травми індукує дисфункцію згортання крові протягом декількох хвилин. Рання індукована травмою коагулопатія може загострити кровотечу, що призводить до більш високої смертності [2, 3].

Мета дослідження: вивчити стан системи гемостазу та оцінити ефективність раннього призначення антифібринолітичної терапії у хворих з травматичними ураженнями.

Матеріали і методи дослідження

Вивчено стан системи гемостазу у 88 хворих (жінок та чоловіків) з політравмою (множинна скелетна травма, закритий багатоуламковий перелом стегнової кістки, закритий перелом таза) у віці 18 – 44 роки на початку лікування у ВІТ Миської клінічної лікарні №1 І. Проведена комплексна оцінка системи РАСК із застосуванням методу НПТЕГ.

Досліджували такі показники: А0 – вихідний показник агрегатного стану крові, відн. од.; R(t1) – час контактної фази коагуляції, хв; ІКК – інтенсивність контактної фази коагуляції, відн. од.; КТА – константа тромбінової активності, відн. од.; ЧЗК – час згортання крові, хв; ІКД – інтенсивність коагуляційного драйву (інтенсивність утворення згортка), відн. од.; ІПЗ – інтенсивність полімеризації згортка, відн. од.; МА – максимальна щільність згортка (фібрин–тромбоцитарна константа крові), відн. од.; ІРЛЗ – індекс ретракції і лізису згортка (показник літичної активності), %.

Про стан судинно–тромбоцитарного гемостазу судили за показниками А0, R(t1) та ІКК; коагуляційного – за показниками КТА, ЧЗК, ІКД, ІПЗ та МА, про фібринолітичну активність системи РАСК – за показником ІРЛЗ.

Усіх хворих розподілили на дві групи в залежності від методу профілактики та комплексної корекції: 1–ша група (n=44) – пацієнти, яким у складі інтенсивної терапії не призначали введення антифібринолітичних препаратів; 2–га група (n=44) – пацієнти, яким у складі інтенсивної терапії призначали введення транексамової кислоти 1000 мг внутрішньовенно болюсно під час госпіталізації до стаціонару та 15 мг/кг кожні 6 год протягом 3 діб.

Критеріями невключення в дослідження були: відмова пацієнта від участі в дослідженні, відмова пацієнта від призначення будь–яких компонентів рандомізованої схеми лікування; показання до хірургічного лікування; активні чи в стадії ремісії захворювання, які безпосередньо впливають на систему гемостазу; наявність в анамнезі або з активним перебігом гострого інфаркту міокарда, гострого порушення мозкового кровообігу, тромбозу глибоких вен, тромбоемболії легеневої артерії, тромбозу іншої локалізації, варикозної хвороби нижніх кінцівок, ожиріння, онкопатології, інших факторів ризику виникнення тромбо-

зу і геморагії, тяжкої супутньої патології, хронічної недостатності функції органів і систем у термінальній стадії. Хворі, залучені до дослідження, були порівнянні за віком, статтю та наявною супутньою патологією.

Усім хворим застосовували інструментальні, лабораторні дослідження, оцінювали загальний стан, частоту серцевих скорочень, частоту дихання, артеріальний та центральний венозний тиск, сатурацію кисню, температуру тіла, величину діурезу, проводили повний обсяг загальноклінічних лабораторних досліджень, а також у динаміці досліджували концентрацію лактату крові для визначення рівня перфузії та оксигенації периферичних тканин. Інтенсивну терапію хворих з політравмою проводили згідно з основними напрямками концепції Advanced trauma life support (ATLS). Тяжкість травматичних уражень визначали за оновленою шкалою NISS (New Injury Severity Score), обчислюючи суму квадратів трьох найбільш значущих індивідуальних анатомічних уражень (скорочена шкала травм – Abbreviated Injury Scale, AIS). На момент госпіталізації до ВІТ стан хворих за шкалою NISS було оцінено в $(27,15 \pm 1,2)$ бала. Хворі були рівномірно розподілені в обох групах.

Результати

Показники НПТЕГ, що характеризують стан системи РАСК у хворих з політравмою до початку лікування, істотно відрізнялися від нормальних значень. За даними НПТЕГ виявлено збільшення амплітуди й інтенсивності агрегації та скорочення її часу, що вказує на достовірне ($p < 0,05$) збільшення агрегації тромбоцитів у хворих з політравмою. Що стосується характеристики коагуляційної ланки, то виявлено зниження амплітудних та підвищення хронометричних показників НПТЕГ у порівнянні з референтними значеннями. Ці зміни характеризують вихідний (до лікування) стан гемокоагуляції у хворих з множинною скелетною травмою, яка супроводжується вираженими порушеннями агрегатного стану крові, де основним компонентом гемостатичних розладів є активація фібринолітичної системи на тлі гіперагрегації та помірної гіпокоагуляції (див. таблицю).

Ми порівняли зміни у системі РАСК за показниками НПТЕГ у хворих з множинною скелетною травмою в динаміці: до лікування, на 1, 2 та 3–тю добу лікування. На 1–шу добу лікування показники стану системи РАСК в обох групах мали позитивну динаміку. Через 24 год від моменту госпіталізації до ВІТ у пацієнтів 1–ї групи у системі гемостазу не виявлено статистично достовірних відхилень у порівнянні з вихідним станом та зберігались гіперагрегація – підвищення показників А0, ІКК та зниження R(t1), гіпокоагуляція – підвищення показників ІКД, КТА, ІПЗ, ЧЗК та зниження показника МА зі значною активацією фібринолізу. У пацієнтів 2–ї групи через 24 год показники стану гемокоагуляції статистично достовірно відрізнялись від референтних значень, зберігались порушення у всіх ланках гемостазу, але у порівнянні з показниками на момент госпіталізації до ВІТ спостерігали статистично достовірну позитивну динаміку. Через 48 год у пацієнтів 1–ї групи фіксували статистично достовірні відхилення від норми показників у всіх ланках гемостазу, а через 72 год – коа-

Характеристика змін у системі РАСК

Показник	Референтні значення	Вихідний стан системи гемостазу	Групи					
			1-ша			2-га		
			тривалість лікування, год					
			24	48	72	24	48	72
АО, відн. од.	222,25±15,3	480,35±11,64*	462,62±12,35*	390,16±11,47*	216,68±14,58	295,18±12,34*#	248,43±14,3#	224,46±13,47
R(t1), хв	2,36±0,14	1,18±0,08*	1,35±0,11*	1,59±0,08*	2,49±0,06	2,21±0,14*#	2,38±0,12#	2,42±0,09
ІКК, відн. од.	84,30±1,01	125,66±0,96*	124,68±0,85*	100,13±0,74*	86,48±0,78	92,16±0,94*#	85,18±1,05#	82,16±0,99
КТА, відн. од.	15,22±0,32	9,49±0,28*	10,03±0,27*	11,21±0,24*	11,99±0,32*	13,99±0,45*#	15,01±0,24#	15,06±0,33
ЧЗК, хв	8,42±0,18	14,33±0,22*	13,85±0,17*	12,16±0,09*	10,11±0,15*	9,02±0,16*#	8,64±0,12#	8,49±0,24
ІКД, відн. од.	21,15±0,60	13,94±0,58*	13,15±0,67*	14,11±0,68*	16,45±0,59*	17,58±0,41*#	20,15±0,36#	20,99±0,68
ІПЗ, відн. од.	14,45±0,42	7,17±0,47*	8,11±0,38*	10,84±0,51*	11,64±0,42*	12,16±0,34*#	14,22±0,38#	14,89±0,61
МА, відн. од.	525,45±30,5	195,13±28,65*	220,38±27,58*	298,18±31,64*	390,18±24,58*	203,15±22,34*#	435,69±27,2#	536,28±28,47
ІРЛЗ, %	16,45±0,40	52,18±0,47*	48,16±0,33*	39,14±0,35*	35,32±0,66*	22,42±0,45*#	17,08±0,52#	16,38±0,54
Примітка.	* - статистично достовірна різниця показників у порівнянні з референтними значеннями (p < 0,05); # - статистично достовірна різниця показника у порівнянні з його попереднім значенням серед пацієнтів однієї групи (p < 0,05).							

гуляційні та фібринолітичні порушення. У пацієнтів 2-ї групи через 48 год статистично достовірних відмінностей показників у порівнянні з нормою не спостерігали.

Особливої уваги заслуговує динаміка показників ІРЛЗ. Фібринолітична активність за показником ІРЛЗ у хворих з політравмою була суттєво збільшена у порівнянні з нормою – на 217,20%. У пацієнтів 1-ї групи через 72 год ІРЛЗ був підвищений на 114,71%, а у пацієнтів 2-ї групи фібринолітична активність відновлювалась через 48 год інтенсивної терапії.

Коагуляційна ланка в обох групах не мала достовірних змін на 1-шу добу та характеризувалась тенденцією до нормокоагуляції на 3-тю добу.

Мінімальним цільовим у пацієнтів обох груп був рівень діурезу 0,5 мл/кг/год. Для корекції діурезу контролювали гемодинамічні порушення, об'єм крововтрати та концентрацію гемоглобіну крові, не використовуючи медикаментозну стимуляцію діурезу.

Аналіз змін діурезу у хворих з множинною скелетною травмою показав, що у 1-ї групі мінімальний цільовий рівень діурезу зафіксовано через 3 год – (0,51 ± 0,03) мл/кг/год, а у пацієнтів 2-ї групи – на 2-гу год інтенсивної терапії: (0,56 ± 0,02) мл/кг/год. Темпи відновлення рівня діурезу були вищі у пацієнтів 2-ї групи та становили (1,11 ± 0,03) мл/кг/год через 72 год, у пацієнтів 1-ї групи – (1,02 ± 0,04) мл/кг/год.

Для оцінки стану органної та тканинної перфузії використовували рівень плазмового лактату. Результати досліджень свідчать про достовірну різницю (p < 0,05) між рівнем лактату у пацієнтів 2-ї групи у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи протягом 72 год інтенсивної терапії. Рівень лактату повернувся до референтних меж через 24 год у пацієнтів 2-ї групи. У пацієнтів 1-ї групи він був достовірно вище норми через 72 год інтенсивної терапії (p < 0,05). Референтний інтервал рівня лактату крові становить 0,5 – 2,2 ммоль/л.

Обговорення

У пацієнтів 1-ї групи статистично достовірно відхилення від норми показників усіх ланок системи РАСК фіксували через 24 (p < 0,001) та 48 (p < 0,05) год. Функціональна активність у межах референтних показників відновлювалась лише через 72 год інтенсивної терапії, за винятком показника ІРЛЗ, який залишався достовірно (p < 0,05) підвищеним удвічі.

У пацієнтів 2-ї групи спостерігали статистично достовірну (p < 0,05) у порівнянні з вихідним станом системи гемостазу позитивну динаміку показників R(t1) та ІКК через 24 год інтенсивної терапії. Агрегація, коагуляція та фібриноліз нормалізувались через 48 та 72 год.

На фоні проведення рандомізованої інтенсивної терапії у пацієнтів 2-ї групи рівень лактату нормалізувався через 48 год.

У пацієнтів 1-ї групи через 72 год рівень лактату на 26,3% перевищував верхню референтну межу. У 2-й групі пацієнтів відновлення діурезу до цільового рівня 0,5 мл/кг/год спостерігали через 2 год від початку терапії, у пацієнтів 1-ї групи – через 3 год.

Таким чином, отримані нами результати дають підстави для висновку, що у пацієнтів, які отримували в схемі інтенсивної терапії антифібринолітичні засоби, був більш позитивний перебіг хвороби.

Висновки

1. У хворих з політравмою стан системи РАСК характеризується порушеннями у вигляді активації судинно-тромбоцитарної ланки, гіпокоагуляції та значної активації фібринолізу.

2. Призначення транексамової кислоти хворим з множинними травматичними ураженнями у разі вихідної активації фібринолізу позитивно впливає на загальний стан хворих, про що свідчать підвищені темпи діурезу та зниження рівня лактату.

References

1. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Wohlauer M, Pezold M, Barnett C, et al. Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma. *Ann Surg.* 2010 Sep;252(3):434–42; discussion 443–4. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f09191
2. Baksas–Aasen K, Gall L, Eaglestone S, Rourke C, Juffermans NP, Goslings JC, et al. iTACTIC – implementing treatment algorithms for the correctio of trauma induced coagulopathy: study protocol for a multi-centre, randomised controlled trial *Trials.* 2017 Oct 18;18(1):486. doi: 10.1186/s13063–017–2224–9.
3. Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma–induced coagulopathy: the importance of goal–directed therapy. *Curr Opin Crit Care.* 2017 Dec;23(6):503–10. doi: 10.1097/MCC.0000000000000466.