

УДК 616-001.5-031.82:616.151.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.1.2023.1553>Вишинська М.Б. 

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Особливості коагуляційного гемостазу в пацієнтів з політравмою

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2023;19(1):38-41. doi: 10.22141/2224-0586.19.1.2023.1553

**Резюме.** *Актуальність.* Посттравматична коагулопатія розвивається в 40 % пацієнтів із травмою і є найчастішою причиною смерті травмованих хворих. **Мета:** вивчити й проаналізувати зміни показників коагуляційного гемостазу, оцінити частоту виникнення дрібних кровотеч у пацієнтів з політравмою. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне обсерваційне когортне дослідження серед пацієнтів, які перебували на лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», відокремленому підрозділі «Лікарня святого Луки» з 01.01.2021 по 01.08.2022 з діагнозом «політравма» у відділенні анестезіології з ліжками інтенсивної терапії. Включено 35 пацієнтів. Оцінювали включення в лікування транексамової кислоти в першу добу після отримання політравми, розподіляючи отримані дані за часовими інтервалами: догоспітальний етап і перші 3 години з моменту надходження на лікування; 3–8 год і 8–24 год з моменту надходження на лікування. Коагуляційний гемостаз оцінювали за показниками міжнародного нормалізованого співвідношення (INR), активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), рівнем загального фібриногену і D-димерів. Виникнення дрібних кровотеч встановлювали візуально. Етапи дослідження: перша доба (d<sub>1</sub>), друга доба (d<sub>2</sub>) після отримання політравми. **Результати.** Досліджено показники коагуляційного гемостазу в пацієнтів з політравмою і виявлено, що на першу добу виникає вірогідне зростання протромбінового часу, зниження протромбінового індексу і рівня загального фібриногену, зростання INR та АЧТЧ. На третю добу з моменту отримання травми в пацієнтів групи всі досліджувані показники, за винятком АЧТЧ, вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи. Рівень D-димерів на всіх етапах дослідження був вищим за показники норми. Оцінивши частоту виникнення дрібних кровотеч у пацієнтів на 1-шу — 5-ту добу після травми, виявили, що такі кровотечі не були пов'язані з порушеннями в системі коагуляційного гемостазу. **Висновки.** Оцінивши показники коагуляційного гемостазу, виявили, що на третю добу після травми нормалізуються всі показники, окрім АЧТЧ. Встановлено, що виникнення дрібних кровотеч не було пов'язане з порушеннями в системі коагуляційного гемостазу, тому, імовірно, вони можуть бути пов'язані із судинно-тромбоцитарними змінами або порушеннями в ланці фібринолізу.

**Ключові слова:** коагулопатія; коагуляційний гемостаз; політравма

### Вступ

Травматичні ушкодження посідають третє місце серед причин смертності населення, а також є основною причиною смерті й інвалідизації молодих пацієнтів у Європі. Унаслідок травми щороку у світі помирає близько 6 мільйонів осіб [1]. Майже в 40 % пацієнтів розвивається посттравматична коагулопатія, що найчастіше призводить до смерті травмованих пацієнтів [2]. Рання індукована травмою коагулопатія (ТІК) — це багатофакторний первинний стан, що є

результатом поєднання шоку, спричиненого кровотечею, утворення комплексу «тромбін — тромбомодулін», пов'язаного з пошкодженням тканин, і активації антикоагулянтних і фібринолітичних ланок системи гемостазу [3]. ТІК пов'язана із збільшенням потреби в ранній трансфузії препаратів і продуктів крові, а також з розвитком поліорганної недостатності й зростанням рівня смертності. Посттравматична кровотеча є не єдиним наслідком ТІК, адже через генетично опосередковані взаємозв'язки між коагуляцією і систем-

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Вишинська Мар'яна Богданівна, асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Чернігівська, 7, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: mariana.vyshynska@gmail.com; контактний тел.: +380637308777

For correspondence: Mariana Vyshynska, Assistant of Department of Anesthesiology and Intensive Care, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Ukraine, Chernihivska st., 7, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: mariana.vyshynska@gmail.com; phone: +380637308777

Full list of author information is available at the end of the article.

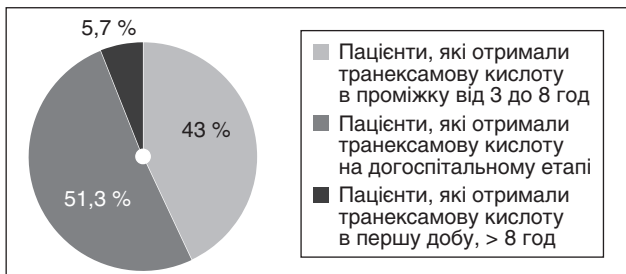
ною відповіддю організму на запалення розвиваються несприятливі запальні й імунні наслідки, що впливають на розвиток ранніх травматичних коагулопатій, включно з дисфункцією органів і тромбоемболічними ускладненнями [4].

Підвищення якості ранньої діагностики й лікування посттравматичної коагулопатії веде до помітного зниження рівнів захворюваності й смертності, оскільки в пізній фазі перебігу травматичної хвороби гіперкоагуляція та системна відповідь організму на запалення сприяють персистенції дисфункції всіх систем і органів травмованого пацієнта, а також підвищують ризики розвитку венозної тромбоемболії і несприятливих результатів лікування [5]. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні травм, ТІК залишається діагностичною і терапевтичною проблемою як на ранніх, так і на пізніх стадіях лікування травматичної хвороби.

**Метою роботи** було вивчити й проаналізувати зміни показників коагуляційного гемостазу, а також встановити частоту виникнення дрібних кровотеч у пацієнтів з політравмою.

## Матеріали та методи

Нами проведено проспективне обсерваційне когортне дослідження, до якого увійшли 35 пацієнтів з діагнозом «політравма» віком від 18 до 60 років, які перебували на лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», відокремленому підрозділі «Лікарня святого Луки», у відділенні анестезіології з ліжками інтенсивної терапії в період з 01.01.2021 по 01.08.2022.



**Рисунок 1.** Структура розподілу пацієнтів з політравмою за часовими проміжками призначення їм транексамової кислоти

**Таблиця 1.** Оцінка тяжкості стану пацієнтів за шкалою *Index Severity Score*

<i>Index Severity Score</i> , бали	< 9	9–15	16–25	> 25
Кількість пацієнтів, n (%)	–	9 (25,7)	20 (57,1)	6 (17,2)

**Таблиця 2.** Динаміка показників коагуляційного гемостазу в пацієнтів із політравмою

Показники	Референсні значення	Досліджувана група пацієнтів	
		1-ша доба (n = 35)	3-тя доба (n = 35)
INR	0,8–1,2	1,61 ± 0,14*	1,37 ± 0,08
АЧТЧ, с	24,0–34,0	47,3 ± 1,9*	42,40 ± 2,54*
Загальний фібриноген, г/л	2,0–4,0	1,8 ± 0,2*	2,8 ± 0,3
D-димери, нг/мл	< 500	1045 ± 106	5412 ± 262*

**Примітка:** \* —  $p < 0,05$  порівняно з контрольною групою пацієнтів.

Критеріями включення в дослідження були: згода пацієнта або його законних представників на участь у дослідженні, політравма, кровотеча внаслідок політравми. Критеріями виключення — відмова пацієнта або його законних представників від участі в дослідженні, дані анамнезу про наявність вродженої патології системи гемостазу, прийом препаратів, що впливають на систему гемостазу, агональний стан пацієнта.

Оцінювали включення в лікування транексамової кислоти в першу добу після отримання політравми, розподіляючи отримані дані за часовими інтервалами: догоспітальний етап і перші 3 години з моменту надходження на лікування; 3–8 год і 8–24 год з моменту надходження на лікування. Коагуляційний гемостаз оцінювали за показниками міжнародного нормалізованого співвідношення (INR), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), рівнем загального фібриногену. Виникнення дрібних кровотеч (з ясен, ендотрахеальної трубки чи сечового катетера, місць підшкірних чи внутрішньом'язових ін'єкцій і ділянок встановлення дренажів і катетерів) визначали візуально і фіксували їх наявність у медичній карті стаціонарного хворого.

Етапи дослідження: перша доба ( $d_1$ ), третя доба ( $d_3$ ) після отримання політравми.

Усі дані були перевірені на нормальність розподілу і виражені як середнє  $\pm$  SD. Вірогідність відхилень середніх значень оцінювали за критеріями Стьюдента. Р-значення, менше за 0,05, вважали статистично значущим. Обчислення проведено з використанням функцій і пакета аналізу Excel.

## Результати

Нами проведено оцінку тяжкості стану пацієнтів за шкалою *Index Severity Score* (ISS) (табл. 1). Встановлено, що менше за 9 балів не отримав жоден пацієнт, у 9–15 балів було оцінено 25,7 % пацієнтів, 16–25 балів отримали 57,1 %, понад 25 балів — 17,2 % пацієнтів.

Ми проаналізували структуру розподілу пацієнтів з політравмою за часовими проміжками введення їм транексамової кислоти і встановили, що 15 пацієнтів із 35 отримали транексамову кислоту на догоспітальному етапі, 18 пацієнтів із 35 — у проміжок від 3 до 8 год від моменту травмування, 2 пацієнти — у перші 8–24 год з моменту травмування (рис. 1).

Таблиця 3. Частота виникнення дрібних кровотеч у пацієнтів з політравмою

Локалізація кровотечі	З ясен	З ендотрахеальної трубки	Із сечового катетера
Частота виникнення (%)	8,6	14,3	11,4

При дослідженні показників коагуляційного гемостазу (табл. 2) у пацієнтів з політравмою на першу добу виявлено вірогідне ( $p < 0,05$  порівняно з референсними лабораторними значеннями норми) зниження рівня загального фібриногену, зростання INR і АЧТЧ. На третю добу всі досліджувані показники, за винятком АЧТЧ, вірогідно не відрізнялися від референсних значень. Рівень D-димерів на всіх етапах дослідження був вищим за показники норми. Необхідно відзначити, що він вірогідно ( $p < 0,05$ ) зростав до етапу  $d_3$  порівняно з етапом  $d_1$  і становив  $5412 \pm 262$  нг/мл порівняно з  $1045 \pm 106$  нг/мл.

Нами проведено оцінку частоти дрібних кровотеч у пацієнтів на 1-шу — 3-тю добу після отримання політравми (табл. 3), а саме кровотеч з ясен, ендотрахеальної трубки і сечового катетера. У 3 пацієнтів з 35 (8,6 %) відмічалася кровоточивість із ясен, у 5 пацієнтів із 35 (14,3 %) — кровоточивість з ендотрахеальної трубки і в 4 з 35 (11,4 %) — із сечового катетера. Варто відмітити, що поєднання кровоточивості із сечового катетера й ендотрахеальної трубки відзначалося в 3 пацієнтів, а кровоточивість із ясен завжди виявлялася виокремлено і не поєднувалася з кровоточивістю з інших ділянок.

Цікавим є те, що в усіх випадках виникнення дрібних кровотеч не було пов'язане з порушеннями в системі коагуляційного гемостазу, тому, імовірно, ці порушення можуть бути пов'язані із судинно-тромбоцитарними змінами або порушеннями в ланці фібринолізу, що потребує подальшого вивчення.

## Обговорення

Механізми, що лежать в основі гострої травматичної коагулопатії, є дуже складними й залишаються погано окресленими через відсутність консенсусу щодо термінології та їх визначення. Водночас загальновідомим фактом є те, що в пацієнта, який отримав травму, розвивається порушення регуляції та гіперактивація шляху протеїну С, активованого тромбомодуліном. Це сприяє антикоагуляції та гіперфібринолізу через посилене вивільнення тканинного активатора плазміногену (t-PA) і зниження інгібітора активатора плазміну-1 (PAI-1) [6]. Тяжкість цієї реакції корелює зі ступенем травми й стійкою гіпоперфузією і є незалежним фактором ризику підвищення смертності. Через 3 години вивільняється урокіназа (u-PA) — інший активатор плазміногену, досягаючи піку приблизно через 8 год після травми. А наступна фаза коагулопатії настає під час ресусцитації такого пацієнта з використанням рідин і продуктів крові без факторів згортання крові та пов'язана з летальною тріадою гіпотермії, коагулопатії та ацидозу [7]. Переохолодження, зокрема, порушує синтез фібриногену. Остання фаза після ресусцитації часто є прокоагуляційним фенотипом з підвищеним ризиком тромбоемболічних ускладнень. Однак у пацієнтів із серйозними травмами може виникнути гострий фенотип, нещодавно

названий фібринолітичним припиненням, внаслідок швидких тимчасових змін фібринолітичної активності й активності протеїну С, утворення тромбіну й виділення ендотеліального глікокаліксу [8]. Перехід від гіпокоагуляції до гіперкоагуляції відбувається дуже швидко — приблизно між 6 і 24 год після отримання травми, причому в 90 % і більше пацієнтів показники гемостазу нормалізуються або змінюються на гіперкоагуляційний фенотип уже впродовж перших 24 год після травми, незалежно від розвитку травмаіндукованої коагулопатії [9].

Ми проаналізували результати дослідження J.R. Hess і співавт., які вивчали коагуляційний гемостаз у пацієнтів з політравмою, і побачили, що в менше ніж половині включених у дослідження пацієнтів виникали зміни, які можна було б назвати коагулопатичними (INR перевищував значення 1,5, фібриноген становив менше за 1 г/л, а кількість тромбоцитів — менше за  $100 \times 10^9$ /л), і вираженість цих змін зростала разом зі збільшенням тяжкості травми за шкалою ISS. Зокрема, для INR дані зміни виявлялися у 2,4 % із 6849 пацієнтів, у яких ISS був від 5 до 9; у 24,3 % з 278 пацієнтів, у яких тяжкість травми за шкалою ISS перевищувала 45 [10]. На додачу до цього в дослідженні M.J. Cohen і співавт. було також отримано цікаві результати: зокрема, у 41,6 % пацієнтів із травмою INR був 1,3 і вищим, а АЧТЧ перевищував 35 с у 20,5 % пацієнтів з травмою, що вказувало на посттравматичну коагулопатію. Також було встановлено, що коагулопатія мала взаємозв'язок зі зростанням показника тяжкості стану пацієнта за шкалою ISS [11]. Незважаючи на те, що INR є прогностичним маркером рівня летальності при політравмі, існують дослідження, результати яких говорять, що цей показник не є надійним для визначення коагулопатії і, враховуючи лише дані INR, можна неправильно оцінити гемостатичний дисбаланс, що, відповідно, призведе до надмірного переливання свіжозамороженої плазми без поліпшення результатів лікування [12].

У нашому дослідженні вибірка пацієнтів невелика, проте виявлені результати говорять, що в пацієнтів продовжували розвиватись дрібні кровотечі на фоні нормального рівня INR і загального фібриногену. Нами також виявлено, що в досліджуваних пацієнтів спостерігалась рання гіпофібриногенемія, що можна трактувати як наслідок травмаіндукованої коагулопатії. Такі ж результати отримано в одному з багаточислових обсерваційних досліджень, що включало 1133 пацієнтів із травмами, які надійшли на лікування впродовж 180 хв після отримання травми. Зокрема, гіпофібриногенемія  $< 2$  г/л була виявлена в 19,2 % пацієнтів [13]. В іншому обсерваційному дослідженні, проведеному в Австралії, що включало пацієнтів з тяжкою травмою, 12,9 % пацієнтів мали рівень фібриногену  $< 1,9$  г/л уже під час початкової ресусцитації [14]. Варто відзначити, що низький рівень фібриногену в обох дослідженнях асоціювався з негативним результатом лікування.

## Висновки

Оцінивши показники коагуляційного гемостазу, виявили, що на третю добу після травми нормалізуються всі показники, окрім АЧТЧ. Рівень D-димерів на всіх етапах дослідження був вищим за показники норми. Встановлено, що виникнення дрібних кровотеч не було пов'язане з порушеннями в системі коагуляційного гемостазу, тому, імовірно, ці порушення можуть бути пов'язані із судинно-тромбоцитарними змінами або порушеннями в ланці фібринолізу.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. World Health Organization (WHO). *Injuries and violence: the facts*. Geneva: WHO Press; 2010. 20 p.
2. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost*. 2010 Sep;8(9):1919-1925. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x.
3. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019 Mar 27;23(1):98. doi:10.1186/s13054-019-2347-3.
4. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003 Jun;54(6):1127-1130. doi:10.1097/01.TA.0000069184.82147.06.
5. Petros S. Trauma-induced coagulopathy. *Hamostaseologie*. 2019 Feb;39(1):20-27. doi:10.1055/s-0039-1677853.
6. Ditzel RM Jr, Anderson JL, Eisenhart WJ, et al. A review of transfusion- and trauma-induced hypocalcemia: Is it time to change the lethal triad to the lethal diamond? *J Trauma Acute Care Surg*. 2020 Mar;88(3):434-439. doi:10.1097/

TA.0000000000002570.

7. Rossaint R, Cerny V, Coats TJ, et al. Key issues in advanced bleeding care in trauma. *Shock*. 2006 Oct;26(4):322-331. doi:10.1097/01.shk.0000225403.15722.e9.
8. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost*. 2019 Jun;17(6):852-862. doi:10.1111/jth.14450.
9. Sumislawski JJ, Kornblith LZ, Conroy AS, Callcut RA, Cohen MJ. Dynamic coagulability after injury: Is delaying venous thromboembolism chemoprophylaxis worth the wait? *J Trauma Acute Care Surg*. 2018 Nov;85(5):907-914. doi:10.1097/TA.0000000000002048.
10. Hess JR, Lindell AL, Stansbury LG, Dutton RP, Scales TM. The prevalence of abnormal results of conventional coagulation tests on admission to a trauma center. *Transfusion*. 2009 Jan;49(1):34-39. doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01944.x.
11. Cohen MJ, Kutcher M, Redick B, et al. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Jul;75(1 Suppl 1):S40-47. doi:10.1097/TA.0b013e31828fa43d.
12. McCully SP, Fabricant LJ, Kunio NR, et al. The International Normalized Ratio overestimates coagulopathy in stable trauma and surgical patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Dec;75(6):947-953. doi:10.1097/TA.0b013e3182a9676c.
13. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care*. 2014 Mar 26;18(2):R52. doi:10.1186/cc13798.
14. McQuilten ZK, Wood EM, Bailey M, Cameron PA, Cooper DJ. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: A five-year statewide cohort study. *Injury*. 2017 May;48(5):1074-1081. doi:10.1016/j.injury.2016.11.021.

Отримано/Received 05.12.2022

Рецензовано/Revised 22.12.2022

Прийнято до друку/Accepted 06.01.2023 ■

### Information about author

Mariana Vyshynska, Assistant of Department of Anesthesiology and Intensive Care, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine, Chernihivska st., 7, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: mariana.vyshynska@gmail.com; phone: +380637308777; https://orcid.org/0000-0003-1592-476X

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

M.B. Vyshynska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Features of coagulation hemostasis in patients with polytrauma

**Abstract. Background.** Post-traumatic coagulopathy develops in 40 % of trauma patients and is the most common cause of death in them. The objective was to study and analyze changes in indicators of coagulation hemostasis, to evaluate the frequency of minor bleedings in patients with polytrauma. **Materials and methods.** A prospective observational cohort study was conducted among 35 patients with a diagnosis of polytrauma who were treated at the Municipal Non-Profit Enterprise "Lviv First Territorial Medical Association" of the St. Luke's Hospital, in the anesthesiology unit with intensive care beds, from January 1, 2021 to August 1, 2022. The inclusion in the treatment of tranexamic acid on the first day after polytrauma was evaluated by dividing the obtained data into time intervals: the prehospital stage and the first 3 hours after admission; 3–8 and 8–24 hours after admission for treatment. Coagulation hemostasis was assessed by the international normalized ratio, partial thromboplastin time (PTT), level of total fibrinogen and D-dimers. The occurrence of minor bleedings was determined vi-

sually. Research stages: first day (d<sub>1</sub>), third day (d<sub>3</sub>) after polytrauma. **Results.** We studied indicators of coagulation hemostasis: on the first day, there is a significant increase in prothrombin time, a decrease in the prothrombin index and the level of total fibrinogen, an increase in the international normalized ratio and PTT. On the third day after injury, all studied indicators, with the exception of PTT, did not reliably differ from similar indicators of the control group. The level of D-dimers at all stages of the study was higher than normal values. After assessing the frequency of minor bleedings in patients 1–5 days after the injury, it was found that such bleedings were not associated with coagulation disorders. **Conclusions.** When analyzing the coagulation hemostasis, we have revealed that on the third day after injury, all indicators, except PTT, became normal. It was found that the occurrence of minor bleedings was not associated with coagulation disorders; therefore, they might be associated with vascular and platelet changes or fibrinolytic disorders. **Keywords:** coagulopathy; coagulation hemostasis; polytrauma