

ПРОЛОНГИРОВАННАЯ АНТИКОАГУЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗОВ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

В.В. Колесников

ГКБ № 5 "МедВАЗ" (главврач - Н.А. Кардаков), г.Тольятти

Острый период тяжелой сочетанной механической травмы характеризуется уже состоявшейся активацией системы гемостаза. Ведущей причиной этого является трансмембранный гликопротеин - тканевой фактор (тромбопластин). И.А. Андрушко и Е.М. Евсеевым [1] показано, что циркуляция осколков клеточных мембран, обладающих тромбопластической активностью, представляет у больных, перенесших травму мозга, тромбогенную опасность в связи с инициированием внутрисосудистого свертывания. По данным ряда авторов [7], уже в первые часы после травмы мозга снижаются уровни антитромбина, протеина С и плазминогена. Признаками выраженной гиперкоагулемии в то же время являются фрагменты протромбина 1.2, комплекс тромбин-антитромбин, активированный протеин С, D-димер и эндотелиальные белки (тканевой активатор плазминогена, ПАИ-1, тромбомодулин).

У больных, перенесших травму, тканевой фактор продуцируется активированными моноцитами. Кроме того, эти клетки усиленно экспрессируют цитокины, которые активируют тромбоциты [8]. В результате в крови больных через 24 и 48 часов после травмы циркулируют моноциты, несущие тканевой фактор, и моноциты с прилипшими тромбоцитами, тоже являющиеся носителями тканевого фактора. Экспрессируясь после повреждения стенки кровеносного сосуда органов и тканей, тканевой фактор образует комплекс с мембранными фосфолипидами и фактором VIIa, который инициирует внешний путь активации фактора X. Тромбин, возникающий в процессе свертывания крови, является наиболее мощным активатором тромбоцитов и инициатором тромбозов. При массивной тромбопластинемии превышает регуляторная гемостатическая функция, обеспечиваемая при непрерывном ограниченном внутрисосудистом свертывании крови [3]. Саногенные реакции могут оказаться недостаточными для регуляции процессов полимеризации фибрин-мономеров

и олигомеров фибрина - растворимых комплексов фибрин-мономеров [4]. Не включившиеся в процесс полимеризации и унесенные током крови от места генерации тромбина, фибрин-мономер и дез-А-фибрин образуют олигомерные комплексы между собой, фибриногеном и фибронектином. Диссеминирование фибриновых эмболов и растворимых комплексов фибрин-мономеров (РКФМ) происходит в результате распространения по циркуляции не только активных форм ферментов гемоккоагуляционного каскада, и прежде всего генерализованной тромбинемии, но и продуктов самого клеточного распада. Возникающая гиперкоагуляция вызывает отложение фибрина в сосудах микроциркуляторного русла, ишемию тканей и органов. Эти гемоккоагуляционные нарушения являются сутью *тромбопластиновой коагулопатии*. Данный термин, на наш взгляд, наиболее точно отражает механизм их возникновения в посттравматическом периоде.

В основу наших клинических исследований положен опыт лечения 655 пострадавших с тяжелой сочетанной механической травмой живота. Средний возраст пострадавших составил 37,2 ± 1,8 года. Преобладали мужчины (73,7%): их было в 2,8 раза больше, чем женщин (26,3%). Основными причинами травмы были дорожно-транспортные происшествия (53,7%) и падение с высоты (30,5%). Тяжесть механических повреждений по шкале "ВПХ-П(МТ)" составила в целом 9,9 ± 6,9 (ISS-26,0 ± 8,2) балла, что по количественным границам шкалы соответствует тяжелым повреждениям (от 1 до 12 баллов). У наибольшего числа пострадавших были повреждены две (24,5%), три (36,2%) и четыре (26,1%) анатомические области. Среди травм преобладали повреждения органов брюшной полости — у 46% (301), груди — у 16,2% (106), конечностей — у 13,3% (87), головы — у 11,4% (75). Чаще всего доминирующие повреждения органов брюшной полости сочетались с таковыми повреждениями груди (35,2%), конечностей (28,9%) и головы (24,9%),

костей таза (22,3%) и позвоночника (6,3%).

Изучив динамику 30 показателей коагулограмм, около 16000 тестов коагулограмм у 247 пострадавших в послеоперационном/посттравматическом периоде, мы пришли к выводу, что нарушения системы гемостаза у них были обусловлены массивной тромбопластинемией. С первых дней посттравматического/послеоперационного периода у пострадавших развивалась структурная гиперкоагулемия с резким угнетением фибринолиза. Степень гемокоагуляционных нарушений была тесно связана с тяжестью механических повреждений и величиной кровопотери.

Тромбопластиновая коагулопатия характеризовалась, по лабораторным данным, образованием РКФМ и продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ). Эти маркеры, документирующие внутрисосудистое свертывание крови, мы определяли по количественным и качественным паракоагуляционным тестам (этаноловым, протамин-сульфатным, β -нафтоловым и ортофенантролиновым). Снижение уровня анти-тромбина (АIII) и потребление факторов свертывания крови на фоне депрессии ее фибринолитической активности (ФА), включая и Хагеман-зависимый фибринолиз, вызывало массивную блокаду микроциркуляторного русла микросгустками фибрина и агрегатами клеток крови. Полимеризация фибрина нарушала капиллярную перфузию тканей, вызывала тканевую гипоксию, дисфункцию клеток и полиорганную недостаточность. Коагулопатия, возникавшая вслед за механической и операционной травмами, существенно отягощала травматическую болезнь и часто приводила к летальному исходу пострадавших. Летальность их ($n=655$) в посттравматическом периоде составила 25,2% (165). Одними из ее причин являлись осложнения, инициированные коагулопатией (респираторный дистресс-синдром взрослых — РДСВ и синдром полиорганной недостаточности — СПОН), частота которых составляла 6,7% (44), а также гнойно-септические и тромбгеморрагические осложнения (тромбоз глубоких вен нижних конечностей — ТГВНК и тромбоэмболия ветвей легочной артерии — ТЭЛА) — соответственно у 33,4% (219) и 6,1% (40).

Для определения динамики гемокоагуляционной активности крови пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

использовали аутокоагуляционный тест (АКТ) по Berkarda et al. (1965) в модификации Л.З.Баркагана [2]. Анализ гемокоагуляционной активности крови по его параметру А (активность на 2-й минуте стандартизированной контактной и фосфолипидной активации процесса свертывания) показал, что она резко повышалась (в 2,6 раза) тотчас после травмы и имела максимальное значение показателя на 2-й неделе наблюдения, который превышал норму в 2,9 раза. Значения показателя приближались к норме через 8—12 недель наблюдения (рис.1). На протяжении этого времени сохранялся риск развития тромботических осложнений. Эти изменения были более выраженными и продолжительными при развитии посттравматических/послеоперационных осложнений, главным образом гнойно-септических.

По нашим данным, коагулопатия политравмы возникала в ближайшем посттравматическом/послеоперационном периоде у 84% (208) пострадавших,

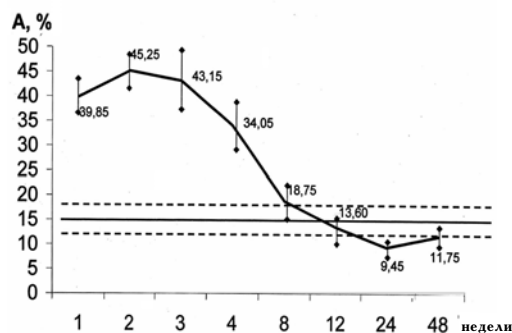


Рис. 1. Изменение тромбопластин-тромбиновой активности (А) аутокоагуляционного теста крови пострадавших с сочетанной абдоминальной травмой в посттравматическом/послеоперационном периоде.

при этом выявлялась прямая корреляция ее частоты с тяжестью механических повреждений. Так, у пострадавших с легкими механическими повреждениями (0,05-0,4 балла) она возникала в 44,4% (4) случаев, со средними (0,5-0,9 балла) - в 62,5% (15), с тяжелыми (1-12 баллов) - в 84,6% (126), с крайне тяжелыми повреждениями (более 13 баллов) - в 96,9% (63). При политравме с легкими повреждениями коагулопатия, по лабораторным данным, ограничивалась гиперкоагуляцией с умеренной гипофибриногемией, а с крайне тяжелыми повреждениями сопровождалась дефибриногенационно-фибринолитическими процессами и проявлялась коагулопатическими кровотечениями (в 30%).

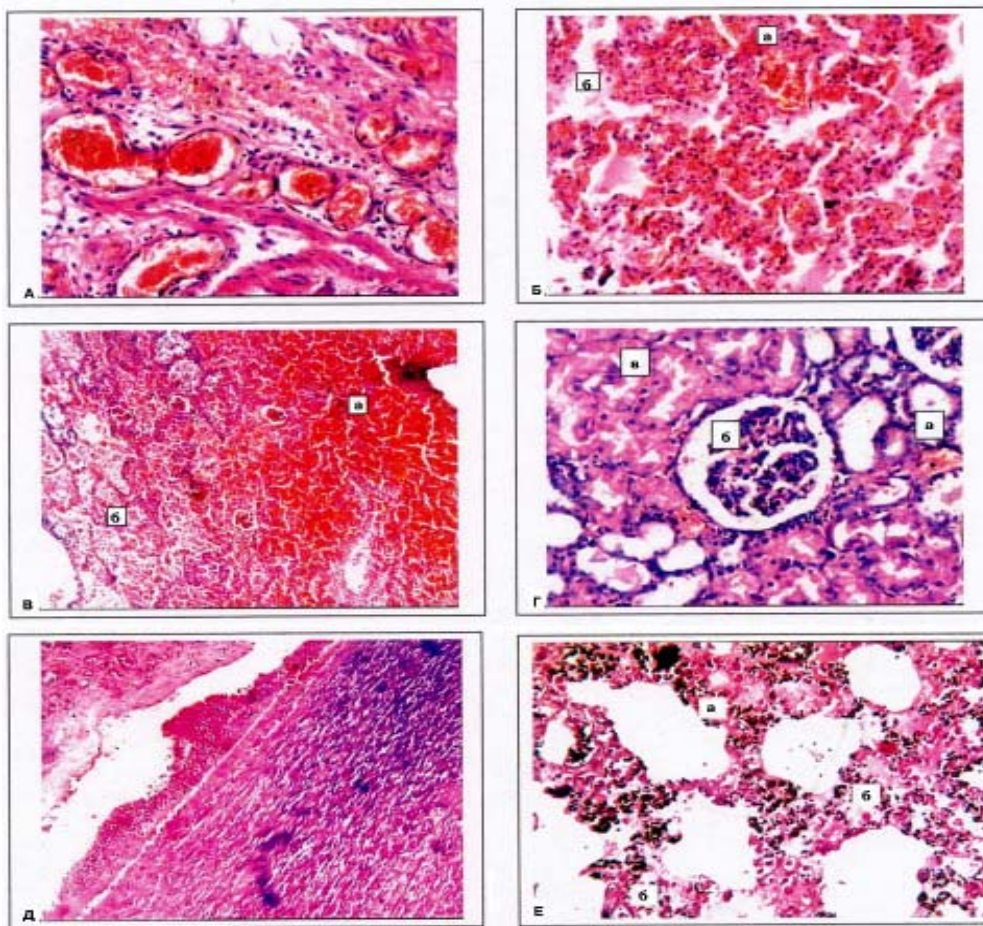


Рис. 2. Патоморфологические признаки тромбопластиновой коагулопатии политравмы.

А — микротромбы сосудов легких; окраска гематоксилин-эозином (10S10); Б — очаги кровоизлияния в альвеолы (а) и стаз эритроцитов в капиллярах альвеол (б); окраска гематоксилин-эозином (10S10); В — инфаркт-пневмония на фоне микротромбоза сосудов легких с зоной некроза (а) и зоной, пограничной к инфаркту (б), с преобладанием лейкоцитарной инфильтрации; окраска гематоксилин-эозином (4S10); Г — очаги кровоизлияния в строму почки (а), фибриновые и гиалиновые тромбы в микрососудах клубочков почки (б), извитые канальцы коркового слоя с признаками деструкции (в); окраска гематоксилин-эозином (10S10); Д — фибрин в структуре тромба сосуда легочной ткани; окраска по Вергейту (4S10); Е — аморфные массы (а), тяжи и нити фибрина (б) в утолщенных межальвеолярных перегородках на фоне нарушения микроциркуляции; окраска по Вергейту (10S40).

В большинстве случаев они регистрировались у погибших в первые сутки после травмы.

Проведенные нами морфологические исследования у погибших в остром периоде политравмы позволили выявить распространенное образование фибрина в капиллярах и венах микроциркуляторного русла легких, почек, геморрагические проявления, вторичные дистрофические и некротические изменения в «шоковых» органах (рис.2). Органом преимущественной локализации микротромбозов являлись легкие.

Отложение дез-А-фибрина и фибрин-мономеров в микрососудистом русле и экстраваскулярном пространстве

легочной ткани клинически обуславливало нарушения перфузионно-вентиляционных отношений у пострадавших с РДСВ. Распространенное образование фибрина в микроциркуляторном русле отличалось от тромбозов крупных сосудов. Для последних было характерно формирование монолитных сгустков в просвете сосудов, состоящих из нитей фибрина (красный тромб) или тромбоцитов (белый тромб).

Все это позволяет утверждать, что коагулопатия политравмы - это не нозологическая единица, а неспецифический синдром, морфологические проявления которого являются одними из основных критериев шока. Данный про-

цесс лежит в основе синдромов невосстановленного кровотока, реперфузионного повреждения и кислородной задолженности. Продолжительность и распространенность его определяют выраженность функциональных и морфологических повреждений органов и тканей и в конечном итоге исход шока.

Улучшение результатов хирургического лечения сочетанных повреждений во многом зависит от корректной регуляции гемостаза в раннем послеоперационном/посттравматическом периоде. Применение гепарина как главного патогенетического средства профилактики и терапии тромбогеморрагического синдрома обосновано в нашей стране М.С.Мачабели [5] и В.П.Скипетровым [6].

Протокольное профилактическое введение гепарина пострадавшим в условиях ОРИТ проводили в дозировке 10000 ЕД/сут (болюсно), но не позже чем через 12 часов после травмы/операции. Если тромбопластиновая коагулопатия состоялась и сопровождалась гиперкоагулемией или потреблением факторов свертывания крови, гепаринотерапию продолжали, как правило, до исчезновения маркеров синдрома ДВС, но не менее 3-6 дней. Иногда, по данным коагулограммы, такая необходимость сохранялась в течение нескольких недель. При этом в условиях коечного отделения применяли уже подкожное введение минидоз гепарина по 2500 ЕД (по 36 ЕД/кг 4 раза в сутки). Эти дозировки не влияли на кровоточивость послеоперационных ран, но тормозили каскадное свертывание крови на уровне Ха, Па факторов крови (отношение антиХа/антиПа активности = 1:2). При наличии осложненного течения травматической болезни (ГСИ, РДСВ, СПОН, ТГВНК) гепаринотерапию проводили на фоне заместительной терапии (свежезамороженная плазма, сертифицированная по фактору VIII, криопреципитат), болюсно в индивидуальной дозе (от 10-50 тыс. ЕД гепарина в сутки) под контролем активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), позволяющего удлинить его в 1,5-2 раза (42-76 с) по отношению к исходной величине, протромбинового времени (ПВ), антитромбина (АIII) и индекса инактивации тромбопластина (ИИТ), аутокоагуляционного теста до клинического улучшения и исчезновения маркеров внутрисосудистого свертывания крови.

Наш клинический опыт показал, что адекватный и одновременно безопасный

уровень гипокоагуляции при развившейся коагулопатии в остром периоде травматической болезни можно достичь лишь при непрерывном, дозированном, инфузионном (инфузомат, перфузор) введении нефракционированного гепарина (НФГ) в кровяное русло и постоянном мониторинговании не только АЧТВ, но и всей коагулограммы. Это чаще возможно в условиях ОРИТ при наличии гемостазиологической лаборатории. Несоблюдение этого условия дискредитирует метод и вызывает нестроженность клиницистов при необходимости применения НФГ.

Фибринолизин в дозе 40-50 тыс.ЕД/сут использовали в основном при РДСВ III стадии, сопровождавшемся патологическим свертыванием крови на фоне депрессии фибринолитической активности крови, альвеолярного отека и выраженных нарушений функции внешнего дыхания (резкое снижение статического и динамического комплайенса до 30 мл/см водн.ст., увеличение аэродинамического и вязкостного сопротивления, уменьшение конечного экспираторного объема легких). Активацию эндогенных фибринолитических ресурсов производили также с помощью вазоактивных препаратов - никотиновой кислоты в дозе 25-100 мг 4-6 раз в сутки (освобождение из стенок сосудов тканевых активаторов плазминогена). Подобная практика уменьшала микротромбообразование в системе малого круга, значительно снижала содержание воды в легочном интерстиции, устраняла гипоксемию, улучшала параметры легочной вентиляции. Однако любые активные лечебные мероприятия в условиях рефрактерной гипоксемии на фоне максимально нарушенных вентиляционно-перфузионных отношений были, как правило, неэффективны. Летальность пострадавших с сочетанной механической травмой, осложненной РДСВ (в основном III-IV стадии), составила 31% [3].

При коагулопатиях потребления (особенно при тромбоцитопениях), сопровождавшихся гемorragиями, назначали низкомолекулярный гепарин (НМГ) - фраксипарин в лечебных дозировках по 0,3 мл 2 раза в сутки и даже 0,6 мл 2 раза в сутки. Более низкая его антиПа-факторная активность обуславливала меньшую способность удлинять время свертывания плазмы крови в системе ориентированных тестов АЧТВ и тромбопластинового времени, что исключало организацию контроля за ним в про-

цессе лечения. Фраксипарин вводили подкожно.

Данный препарат мы применяли у 34 пострадавших с тяжелой сочетанной механической травмой живота. Общая тяжесть повреждений по шкале "ВГХ-П(МТ)" составила у них 12,60 0,85 балла. Травма была шокогенной. Средний возраст пострадавших - 39,1 10,3 года. Все они нуждались в респираторной поддержке в условиях ОРИТ. Средняя кровопотеря достигла 1500 мл. Во всех случаях производили реинфузию крови. У 7 пострадавших доминировала абдоминальная травма (селезенка, печень), у 10 — скелетная травма (бедро, голень), у 8 - черепно-мозговая (ушиб, сдавление головного мозга, перелом основания черепа), у 9 - травма груди (множественные переломы ребер, ушибы легких, пневмогемоторакс). 6 пострадавших погибли в ближайшем послеоперационном периоде от торпидного шока. При анализе коагулограмм пострадавших достоверного удлинения АЧТВ не было установлено, отмечалось лишь снижение тромбопластин-тромбиновой активности (уменьшение А, удлинение T_1 и T_2 аутокоагуляционного теста), исчезновение маркеров внутрисосудистого свертывания крови. На фоне купирования патологического свертывания крови улучшались параметры легочной вентиляции (комплаинс, пиковое давление, FiO_2), наблюдалась положительная клиническая динамика. Тромбоцитопений, инициированных фраксипарином, не было.

Данные наших наблюдений свидетельствуют о том, что фраксипарин эффективен при профилактике и лечении коагулопатии политравмы и сопряженных с ней состояний. Исходя из особенностей фармакодинамики фраксипарина, мы считаем, что предпочтение ему следует отдавать в следующих случаях:

- 1) когда нет возможности полного и достоверного лабораторного мониторинга коагулограммы;
- 2) при тромбоцитопениях, обусловленных коагулопатией потребления;
- 3) при нерешительности врача применить стандартный гепарин у пострадавшего с политравмой, осложненной коагулопатией потребления с клинически выраженными геморрагиями.

Клиническую эффективность применения прямых антикоагулянтов с целью профилактики тромботических осложнений у пострадавших с коагулопатией

политравмы демонстрируют следующие результаты лечения. Так, из 247 наблюдений тромботические осложнения (ТЭЛА, ТГВНК, тромбоз подключичной вены) в посттравматическом периоде возникли у 4,45% (11) пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота. Причем из 92 пострадавших, не получавших антикоагулянтную терапию, они зарегистрированы в 8,69% (8) наблюдений, а из 121, получавших гепаринотерапию стандартным гепарином, - в 3,31% (4). В группе, леченных фраксипарином (34 чел.), тромботические осложнения возникли у 2,94% (1) пострадавших.

Таким образом, улучшение результатов лечения политравмы во многом зависит от корректной регуляции гемостаза нефракционированным и низкомолекулярным (фраксипарин) гепаринами в раннем посттравматическом периоде и далее на протяжении фиксируемой тромбинемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрушко И.А., Евсеев Е.М. // Казанский мед. ж. -1983. - №1. -С.35-39.
2. Баркаган Э.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. - М., 1999.
3. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. —Казань, 2000.
4. Колесников В.В. Аутоотрансплантация селезеночной ткани после спленэктомии: Автореф. дисс. ... èàì ä.ì ää.í äðê. - Самара, 1993.
5. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. - М., 1970.
6. Скипетров В.П. Тканевая система свертывания крови и тромбогеморрагический синдром в хирургии. - Саранск, 1978.
7. Gemma M., De Vellis A. et al. // ISTH XVIII, 2001.
8. Utter G., Paglieroni T. et al. // ISTH XVIII, 2001.

Поступила 04.03.02.

PROLONGED ANTICOAGULANT THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS IN POLYTRAUMA

V.V. Kolesnikov

S u m m a r y

The treatment results of thromboplastin coagulopathy in 208 persons with polytraumas are analyzed. The direct correlation between severity of mechanical injuries of organs and tissue, pronounced thromboplastinemia and incidence rate of thromboplastin coagulopathy is revealed. It is shown that risk of development of thrombotic complications is retained within 8—12 weeks after trauma. It is shown that thromboplastin coagulopathy is the main sign of traumatic and hypovolemic shock and is accompanied by thrombosis of microcirculatory channel.