

© Коллектив авторов, 2011  
УДК 616-001-031.13-08:615.382

Е.А. Цеймах, А.А. Меньшиков, А.В. Бондаренко

## СРАВНЕНИЕ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КРИОСУПЕРНАТАНТНОЙ И СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии (зав. — проф. Е.А. Цеймах) Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул

**Ключевые слова:** тяжелая сочетанная травма, свежезамороженная плазма, криосупернатантная плазма, лечение

**Введение.** Во второй половине XX и начале XXI в. в связи с развитием промышленности, транспорта и высотного строительства произошел значительный рост числа и тяжести политравм. Политравмам свойственны длительная утрата трудоспособности и высокий уровень инвалидизации — от 20 до 80%, превышающий в 10 раз таковой при изолированных повреждениях [3, 9, 11, 14]. Несмотря на успехи, достигнутые в совершенствовании методов хирургического лечения и патогенетически обоснованной интенсивной терапии, летальность больных с политравмой в стационарах колеблется от 15 до 53,2% [7, 10, 15]. Высокая летальность, большие экономические затраты по лечению политравм выводят эту проблему далеко за рамки медицинской.

В ранее выполненных работах в нашей клинике было показано, что эффективность лечения больных с тяжелой сочетанной травмой существенно повышается при включении в комплексную терапию переливаний больших доз свежезамороженной плазмы (СЗП), гепарина и ингибиторов протеиназ [13]. Трансфузии СЗП остаются базисным и наиболее важным компонентом лечения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома). Высокая эффективность этой методики связывается с восстановлением у больных антитромботического потенциала крови — восполнение всех физиологических антикоагулянтов и компонентов плазминовой и калликреин-кининовой систем крови, что является необходимой предпосылкой

купирования процесса внутрисосудистого свертывания крови и деблокирования микроциркуляции в органах и очагах воспаления [1, 4, 8].

Однако недостатком заместительной терапии СЗП при ДВС-синдроме является чрезмерное повышение содержания в плазме септических больных факторов свертывания, в частности, фибриногена, фибронектина, фактора VIII, фактора Виллебранда, что ведет к повышению вязкости крови, усилению агрегации тромбоцитов и блокаде микроциркуляции в органах [2, 6]. Введение факторов свертывания при трансфузиях СЗП необходимо проводить под обязательным прикрытием гепарина. В то же время, гепаринотерапия может приводить к «рикошетным» тромбозам, вызывать тромбоцитопению и усиление агрегации тромбоцитов, инициировать развитие коагулопатий с возникновением сильных кровотечений, снижать уровень эндогенного гепарина, не ликвидирует гиперфибриногемию [1, 17, 20]. При этом характерным для травматической болезни, особенно в стадии гнойно-септических осложнений, по мнению ряда авторов [5, 12], являются клинические проявления «синдрома гемореологической несостоятельности»: тромбозы, тромбофлебиты неинфекционного генеза, инсульты, инфаркты миокарда, тромбоэмболии легочной артерии.

В последние годы в зарубежной литературе появились сообщения об успешном клиническом применении криосупернатантной фракции донорской плазмы (КСНП) при заболеваниях, протекающих с гиперагрегацией тромбоцитов и тромбозами — тромботической тромбоцитопенической пурпуре, микроангиопатической гемолитической анемии, гемолитико-уремиче-

ском синдроме [16, 18]. При этом эффективность ее превышает эффективность применения СЗП [19].

Первые испытания криосупернатантной фракции плазмы в терапии острых и подострых ДВС-синдромов и ее состав изучены В.А.Елыкомовым в Алтайском краевом гематологическом центре [2, 6]. Этими исследованиями установлено, что супернатантная фракция плазмы представляет собой препарат с полным набором физиологических антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы, но со сниженной, по сравнению со свежемороженой плазмой, общей коагуляционной активностью, значительным снижением количества фибриногена, фактора VIII, фактора Виллебранда. Супернатантную фракцию плазмы получают при удалении из СЗП криопреципитата. У нас в стране этот продукт пока используется для производства белковых препаратов (альбумина, протеина) или вместо нативной плазмы. В.А.Елыкомовым [6] была разработана технология получения супернатантной фракции донорской плазмы, обеспечивающая сохранение высокой активности естественных антикоагулянтов, и получен «Временный технологический регламент» на ее производство.

Все вышеизложенное послужило основанием для использования нами супернатантной фракции плазмы для лечения ДВС-синдрома у больных с тяжелой сочетанной травмой.

**Материал и методы.** Анализируются результаты лечения 168 больных с тяжелой сочетанной травмой, находившихся на лечении в МУЗ «Городская больница № 1» г. Барнаула.

Мужчин было 123 (73,2%), женщин — 45 (26,8%). Возраст больных колебался от 16 до 82 лет. Причины травмы были различные. Наиболее частой причиной тяжелой сочетанной травмы были автодорожные происшествия — у 64 (38,1%) пациентов. Реже встречались бытовые травмы — у 40 (23,8%), криминальные — у 33 (19,6%), производственные повреждения — у 19 (11,3%) и падения с высоты — у 12 (7,2%).

Ведущими, по определению В.А.Соколова [11], при сочетанной травме являлись: скелетная травма — у 55 (32,7%), травма груди — у 42 (25,0%), травма органов брюшной полости и забрюшинного пространства — у 29 (17,3%), черепно-мозговая травма — у 27 (16,1%), два и более ведущих повреждений — у 15 (8,9%). Большинство пациентов были доставлены в отделение тяжелой сочетанной травмы в первые 2 ч с момента получения травмы — 103 (61,3%), от 3 до 24 ч — 26 (15,5%) пациентов, от 24 до 72 ч — 24 (14,3%), через 72 ч с момента травмы — 15 (8,9%) больных.

Оценка тяжести повреждений проводилась по шкале ISS [11]: у 54 (32,1%) пациентов была до 25 баллов, у 79 (47,0%) — от 25 до 40 баллов и у 35 (20,9%) — более 40 баллов.

Больные основной группы (56 человек) получали в составе комплексной терапии трансфузии КСНП, большие группы сравнения (112 человек) — СЗП по ранее описанной методике [13].

По полу, возрасту, причинам и тяжести травмы, характеру осложнений и частоте ведущего повреждения, давности заболевания, клинической симптоматике, сопутствующим заболеваниям, показателям периферической крови, уровню белка в сыворотке крови обе группы были сопоставимы.

Объемы введения СЗП и КСНП были одинаковыми: 600–700 мл ежедневно или через день до окончания острого периода, в среднем от 4 до 7 раз, затем в подостром периоде — 1–2 раза в неделю по 150–300 мл. Гепарин применялся в умеренных дозах (2,5–5 тыс. ЕД 4 раза в день подкожно в течение всего периода проведения криоплазменно-антиферментной терапии).

Исследования системы гемокоагуляции и фибринолиза включало определение общих коагуляционных тестов: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), аутокоагуляционный тест (АКТ), тромбиновое время (ТВ), содержание фибриногена, паракоагуляционных тестов и методов определения уровня тромбинемии — ортофенантролиновый тест (ОФТ), методов определения первичных физиологических антикоагулянтов и фибринолиза — активность антитромбина III (АТIII), XIIa — калликреинзависимый фибринолиз (XIIa-ЗФ), индекса резерва плазминогена (ИРП) по показателям эуглобулинового лизиса, индуцированного стрептокиназой.

**Результаты и обсуждение.** Клинико-лабораторный эффект проводимой терапии оценивали через 8–10 дней после начала комплексного лечения. Положительный клинический эффект отмечен нами у подавляющего большинства больных обеих групп: уменьшались, а затем совсем проходили боли в местах переломов костей и травм, ликвидировались одышка, гипотония, тахикардия и парез кишечника, устранялись симптомы интоксикации, нормализовывалась температура тела. Динамика большинства коагуляционных тестов у больных в процессе лечения КСНП и СЗП была примерно одинаковой (табл. 1).

До начала лечения у больных отмечены гиперфибриногенемия, снижение активности АТIII, значительно выраженная тромбинемия, глубокая депрессия фибринолиза. Эти изменения свидетельствуют о наличии у больных признаков ДВС-синдрома. Статистически значимых различий между группами по параметрам гемостаза до начала лечения не выявлено. Анализ показателей гемостаза у больных с политравмой после применения криоплазменно-антиферментной терапии показал улучшение коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза. Трансфузии КСНП при этом позволяли быстрее ликвидировать гиперфибриногенемию, восстановить антитромботическую и фибринолитическую активность крови. Следовательно, применение КСНП в комплексной терапии больных с тяжелой сочетанной травмой и сопутствующего ДВС-синдрома по ряду показателей коагулограммы давало лучший результат, чем применение СЗП.

Таблица 1

**Параметры гемостаза в процессе лечения больных с тяжелой сочетанной травмой свежемороженой и криосупернатантной плазмой (M±m)**

Параметры	Контроль	До лечения	P	Через 8–10 сут	P
<b>АЧТВ, с</b>					
а		39,2±1,23		42,5±1,13	
Р <sub>0</sub>	45,7±0,8	<0,001	>0,5	<0,05	>0,5
б		39,5±1,05		42,4±1,23	
Р <sub>0</sub>		<0,001		<0,05	
<b>АКТ на 10 мин, с</b>					
а		20,3±0,86		17,1±1,23*	
Р <sub>0</sub>	10±0,2	<0,001	>0,5	<0,001	>0,5
б		20,3±1,01		17,6±1,34	
Р <sub>0</sub>		<0,001		<0,001	
<b>ПВ, с</b>					
а		21,4±0,48		19±0,45***	
Р <sub>0</sub>	17,4±0,2	<0,001	>0,5	<0,001	>0,5
б		21,2±0,56		18,8±0,45**	
Р <sub>0</sub>		<0,001		<0,001	
<b>ТВ, с</b>					
а		19,8±0,62		18±1,13*	
Р <sub>0</sub>	15,5±0,2	<0,001	>0,5	<0,001	>0,5
б		19,7±0,72		17,8±0,56*	
Р <sub>0</sub>		<0,001		<0,001	
<b>Фибриноген, г/л</b>					
а		7,7±0,39		4,1±0,37***	
Р <sub>0</sub>	3,4±0,2	<0,001	>0,5	<0,1	<0,05
б		7,4±0,27		5,4±0,44***	
Р <sub>0</sub>		<0,001		<0,001	

  

Параметры	Контроль	До лечения	P	Через 8–10 сут	P
<b>Антитромбин III, %</b>					
а		60,2±2,22		80,8±2,65***	
Р <sub>0</sub>	100±2,5	<0,001	>0,5	<0,001	<0,05
б		61,2±2,57		71,1±2,90**	
Р <sub>0</sub>		<0,001		<0,001	
<b>Орто-фенантролиновый тест, г/лх10<sup>-2</sup></b>					
а		14,9±1,18		7,6±0,55***	
Р <sub>0</sub>		<0,001		<0,001	
б	3,4±0,02	14,8±1,33	>0,5	9,5±0,67**	<0,05
Р <sub>0</sub>		<0,001		<0,001	
<b>ХIIa — 3Ф, мин</b>					
а		61,3±3,99		33,2±2,92***	
Р <sub>0</sub>	7,3±0,6	<0,001	>0,5	<0,001	<0,05
б		60,5±4,62		46,8±3,86**	
Р <sub>0</sub>		<0,001		<0,001	
<b>ИРП, %</b>					
а		58,4±6,65		79,5±5,05*	
Р <sub>0</sub>	100±2,1	<0,001	>0,5	<0,002	<0,05
б		58,1±7,86		67,2±1,63	
Р <sub>0</sub>		<0,001		<0,001	

Примечание. Достоверность отличия показателей от исходного уровня: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

а — основная группа; б — группа сравнения; Р<sub>0</sub> — достоверность отличия контрольных данных и у больных; P — достоверность отличия показателей у больных в основной группе и в группе сравнения.

Непосредственные результаты комплексного лечения больных с тяжелой сочетанной травмой с применением препаратов плазмы представлены в табл. 2.

Летальность в основной группе была ниже, чем в группе сравнения в 1,8 раза, различие статистически значимо (p<0,05).

Причины летальных исходов у анализируемых больных представлены в табл. 3.

Наиболее частой причиной летальных исходов в обеих группах больных явился сепсис с полиорганной недостаточностью. Статически значимых различий по причинам смерти больных в обеих группах больных нами не выявлено. В основной

Таблица 2

**Результаты комплексного лечения больных с тяжелой сочетанной травмой**

Результаты лечения	Основная группа (n=56)		Группа сравнения (n=112)		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Выздоровели	46	82,1	76	67,7	<0,05
Умерли	10	17,9	36	32,1	<0,05
Всего	56	100	112	100	

Таблица 3

## Причины летальных исходов у больных с тяжелой сочетанной травмой

Причины смерти	Группы больных				р
	основная (n=56)		сравнения (n=112)		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Сепсис с полиорганной недостаточностью из них:	9	16,1	27	24,0	>0,1
печеночно-почечная	6	10,7	23	20,5	>0,1
легочно-сердечная	3	5,4	4	3,5	>0,5
Острый инфаркт миокарда	—	—	3	2,7	—
Тромбоэмболия легочной артерии	—	—	4	3,6	—
Геморрагический инсульт	1	1,8	2	1,8	>0,5
Всего	10	17,9	36	32,1	

группе не наблюдались тромботические и тромбоэмболические осложнения, в то время как в группе сравнения у 4 пациентов обнаружен тромбоз в системе нижней полой вены с тромбоэмболией легочных артерий, а у 3 больных причиной смерти явился инфаркт миокарда.

Итак, трансфузии криосупернатантной плазмы наиболее целесообразно применять в период гнойно-септических осложнений травматической болезни при высоком риске развития тромботических осложнений, наличии гиперкоагуляции, гиперфибриногенемии и гипертромбоцитозе.

**Выводы.** 1. Использование криосупернатантной фракции плазмы в комплексном лечении больных с тяжелой сочетанной травмой по сравнению с применением свежезамороженной плазмы в большей степени способствует уменьшению тяжести заболевания, предотвращению развития тромботических осложнений и улучшает исходы заболевания.

2. При сравнении динамики показателей гемокоагуляции и уровня физиологических антикоагулянтов в процессе лечения у больных с тяжелой сочетанной травмой с использованием криосупернатантной и свежезамороженной плазмы носят однонаправленный характер, однако, восстановление активности фибринолиза и нормализация уровня фибриногена плазмы при использовании криосупернатантной фракции плазмы наступает раньше.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 286 с.
- Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Елыкомов В.А. Сравнительные данные об использовании криосупернатанта и свежезамороженной плазмы в терапии затяжного инфекционно-септического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Тер. арх. — 1998. — № 7. — С. 70–72.
- Брюсов П.Г., Ефименко А.А., Розанов В.Е. Оказание специализированной хирургической помощи при тяжелой механической сочетанной травме // Вестн. хир. — 2001. — № 1. — С. 43–47.
- Воробьев А.И. Патогенез заражения крови. Сепсис — нозологическая форма или собрание разных нозологических форм? Принципы патогенетической терапии // Клин. геронтол. — 1997. — № 1. — С. 26–29.
- Дерябин И.И., Насонкин О.С. Травматическая болезнь. — Л.: Медицина, 1987. — 304 с.
- Елыкомов В.А. Совершенствование диагностики и контролируемой терапии ДВС-синдрома на основе динамического исследования тромбинеми и криосупернатанта плазмы: Дис. ... д-ра мед. наук. — Барнаул, 1998. — 208 с.
- Капустин Р.Ф., Ладутько И.Н., Штолле В.Л. Оказание помощи при политравме: Достижения и нерешенные вопросы // Актуальные вопросы и перспективы развития многопрофильного лечебного учреждения // Тез. докл. Всерос. конф. — Шиханы, 2001. — С. 73–75.
- Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 832 с.
- Корнилов Н.В., Грязнухин Э.Г., Осташко В.И., Редько К.Г. Травматология: Краткое руководство для практического применения. — СПб.: Гиппократ, 1999. — 240 с.
- Кочергаев О.В. Особенности диагностики прямых повреждений легких при сочетанной травме // Грудн. и серд.-сосуд. хир. — 2002. — № 1. — С. 48–52.
- Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2006. — 512 с.
- Селезнев С.А. Травматическая болезнь и ее осложнения / Под ред. С.А.Селезнева, С.Ф.Багненко, Ю.Б.Шапота, А.А.Курыгина. — СПб., 2004. — 414 с.
- Цеймах Е.А., Пелеганчук В.А., Бондаренко А.В. и др. Применение криоплазменно-антиферментного комплекса в лечении больных с тяжелой сочетанной травмой // Вестн. интенс. тер. — 2004. — № 3. — С. 43–45.
- Шпаченко Н.Н., Пастернак В.Н., Чирах С.Х. Структура травм, сопровождающихся шоком, и принципы оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе у шахтеров // Человек и его здоровье: Тезисы докл. Рос. нац. конгр. — СПб., 2002. — С. 109–110.
- Эшиев Т.У., Унбаев Т.Э., Кадиров М.П. Медицинская помощь пострадавшим с сочетанными и множественными травмами на догоспитальном этапе // Вторая республиканская науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи: травмы и их медикосоциальные последствия»: Материалы. — Ташкент, 2002. — С. 348–349.
- Ashkenazi S. Role of bacterial cytotoxins in hemolytic uremic syndrome and thrombocytopenic purpura // Ann. Reunion med. — 1993. — № 44. — P. 11–18.

17. Byrnes G.G., Moake G.K., Keng P., Periman P. Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura // *Am. J. Hematol.*—1990.—№ 34.—P. 169–174.
18. Naumovski L., Pellsbury H.E. Treatment thrombotic thrombocytopenic purpura with cryosupernatant // *Am. J. Hematol.*—1991.—№ 38.—P. 250–251.
19. Obrador E.T., Zeigler Z.P., Shaddack P.K. et al. Effectiveness of cryosupernatant therapy in refractory and chronic relap. Sing. thrombotic thrombocytopenic purpura // *Am. J. Hematol.*—1991.—№ 42.—P. 217–220.
20. Shanberg G.N., Quathrocci-Hand T. Analysis of fresh frozen plasma administration with suggestion for ways of reduce usage // *Transfus. Med.*—1992.—Vol. 2.—P. 189–194.

Поступила в редакцию 15.06.2011 г.

E.A.Tsejmakh, A.A.Menshikov, A.V.Bondarenko

### **COMPARISON OF A MEDICAL EFFECT OF CRYOSUPERNATANT AND FRESH FROZEN PLASMA USED IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE COMBINED TRAUMAS**

Results of complex treatment of severe combined traumas were compared in 56 patients with using cryosupernatant plasma fraction (CSPF) and fresh frozen plasma — in 112 patients. Better positive dynamics of some laboratory indices was noted as well as lower risk of the development of thromboses, less lethality and better outcomes of the disease when using CSPF. It can be used instead of fresh frozen plasma in complex treatment of patients with severe combined traumas and coexisting DBC-syndrome.