

## Антикоагулянтная профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы

© А.И. БАРАНИЧ, А.А. СЫЧЕВ, И.А. САВИН, А.В. ОШОРОВ, А.А. ПОЛУПАН, Н.Е. ЗАХАРОВА, А.А. ПОТАПОВ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В ряде работ черепно-мозговая травма (ЧМТ) признана независимым фактором риска развития венозно-тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

**Цель исследования.** Изучить особенности антикоагулянтной профилактики ВТЭО в остром периоде ЧМТ.

**Материал и методы.** Обсервационное исследование носило смешанный, ретроспективно-проспективный, характер, включены 160 пациентов в остром периоде изолированной ЧМТ в возрасте от 18 до 59 лет, госпитализированные в первые 48 ч с момента травмы. Состояние всех пациентов оценено по шкале комы Глазго (ШКГ). Пациенты разделены на две группы: 1-я группа — тяжелая ЧМТ; 2-я группа — средней тяжести и легкая ЧМТ. У всех пациентов оценены следующие показатели: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена, а также уровень тромбоцитов. Дополнительно 42 пациентам выполнена ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ), а также все показатели гемостаза у данных пациентов оценивались в течение 7 сут с момента травмы.

**Результаты.** С 4-х суток у обследованных пациентов выявлено формирование гиперкоагуляции (MCF EXTEM >72 мм) — у 14,8% пациентов с тяжелой ЧМТ, у 13,3% пациентов со средней тяжести и легкой ЧМТ. К 7-м суткам данные изменения отмечены у 85,2% пациентов с тяжелой ЧМТ, у 53,3% пациентов со средней тяжести и легкой ЧМТ. Благодаря использованию РОТЭМ антикоагулянтная профилактика ВТЭО безопасно осуществлена у 97,6% пациентов (у 2,4% пациентов не проводилась): при тяжелой ЧМТ — начиная с 3—4-х суток, при средней тяжести / легкой ЧМТ — чаще всего на 2—3-и сутки. Препаратом выбора являлся эноксапарин натрия 40 мг 1—2 раза в сутки (средняя кратность 1,56±0,5). У пациентов, получавших антикоагулянты в первые 5 сут с момента ЧМТ, частота хорошего восстановления статистически значимо выше.

**Выводы.** Полученные данные позволили оптимизировать подходы к назначению антикоагулянтов, снизив тем самым риск развития венозно-тромбоэмболических осложнений, что, безусловно, подчеркивает клиническую значимость использования тромбоэластометрии у пациентов с черепно-мозговой травмой.

**Ключевые слова:** профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений, черепно-мозговая травма, гемостаз, ротационная тромбоэластометрия, антикоагулянты.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Баранич А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1167-0742>; e-mail: anastasia.baranich@gmail.com

Сычев А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0038-1005>

Савин И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3874-4147>

Ошоров А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3674-252x>

Полупан А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-9258-3917>

Захарова Н.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-0516-3613>

Потапов А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8343-3511>

**Автор, ответственный за переписку:** Баранич А.И. — e-mail: anastasia.baranich@gmail.com

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Ошоров А.В., Полупан А.А., Захарова Н.Е., Потапов А.А. Антикоагулянтная профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы. *Анестезиология и реаниматология*. 2021;6:61–67. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202106161>

## Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in acute period of isolated traumatic brain injury

© А.И. БАРАНИЧ, А.А. СЫЧЕВ, И.А. САВИН, А.В. ОШОРОВ, А.А. ПОЛУПАН, Н.Е. ЗАХАРОВА, А.А. ПОТАПОВ

Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

### ABSTRACT

In some studies, traumatic brain injury (TBI) is recognized as an independent risk factor of venous thromboembolism (VTE).

**Objective.** To study the features of anticoagulant prevention of VTE in acute period of TBI.

**Material and methods.** This retrospective-prospective observational study included 160 patients aged 18–59 years in acute period of isolated TBI. All patients were hospitalized within 48 hours after injury. All patients were assessed using the Glasgow Coma Scale (GCS) and divided into two groups: the 1st group — severe TBI; the 2nd group — mild-to-moderate TBI. We estimated activated partial thromboplastin time, prothrombin index, fibrinogen and platelet count in all patients. In addition, 42 patients underwent rotational thromboelastometry (ROTEM). All hemostatic data were assessed within 7 days after injury.

**Results.** We observed hypercoagulability (MCF EXTEM >72 mm) after the 4th day in 14.8% of patients with severe TBI and 13.3% of patients with mild-to-moderate TBI. By the 7th day, these changes were revealed in 85.2% of patients with severe TBI and 53.3% of patients with mild-to-moderate TBI. Thanks to ROTEM, we safely realized anticoagulant prevention of VTE in 97.6% of patients (after 3-4 days in patients with severe TBI and 2-3 days in those with mild-to-moderate TBI). Anticoagulant prevention was not carried out in 2.4% of patients. We preferred enoxaparin sodium 40 mg 1-2 times a day (mean frequency 1.56±0.5). Recovery was significantly better in patients who received anticoagulants within 5 days after TBI.

**Conclusion.** The obtained data ensured optimizing the approaches of anticoagulant prevention and reducing the risk of VTE. Moreover, these findings undoubtedly emphasize clinical significance of thromboelastometry in these patients.

**Keywords:** VTE prevention, TBI, hemostasis, rotational thromboelastometry, anticoagulants.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Baranich A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1167-0742>; e-mail: anastasia.baranich@gmail.com

Sychev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0038-1005>

Savin I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3874-4147>

Oshorov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3674-252h>

Polupan A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-9258-3917>

Zakharova N.E. — <https://orcid.org/0000-0002-0516-3613>

Potapov A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8343-3511>

**Corresponding author:** Baranich A.I. — e-mail: anastasia.baranich@gmail.com

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Baranich AI, Sychev AA, Savin IA, Oshorov AV, Polupan AA, Zakharova NE, Potapov AA. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in acute period of isolated traumatic brain injury. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anestezjologiya i Reanimatologiya*. 2021;6:61–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202106161>

## Введение

В ряде работ черепно-мозговая травма (ЧМТ) признана независимым фактором риска развития венозно-тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1–3], в том числе в связи с проведением медикаментозной седации и, как следствие, с неподвижным положением тела пациента [4]. К предикторам развития ВТЭО у пациентов с ЧМТ также относят возраст более 55 лет ( $p < 0,001$ ), мужской пол ( $p = 0,04$ ), оценку по шкале тяжести повреждений (ISS)  $\geq 15$  ( $p = 0,014$ ), наличие травм нижних конечностей ( $p = 0,001$ ) и субарахноидального кровоизлияния ( $p = 0,006$ ) [1]. Кроме того, коррекция гипокоагуляции в первые часы после ЧМТ может также вносить вклад в увеличение риска формирования тромбозов [5]. При этом в международных клинических руководствах отсутствуют рекомендации о сроках начала антикоагулянтной профилактики [2], а также данные о ее безопасности. В ряде публикаций сообщается о субъективном отдалении момента начала антикоагулянтной профилактики ВТЭО или об отказе от ее проведения пациентам с ЧМТ из-за опасений увеличения риска прогрессирования геморрагических очагов головного мозга [4, 6, 7].

Интегральные методы оценки гемостаза приобрели особое значение у пациентов с сочетанной травмой. Они часто используются в качестве «прикроватных» методов оценки свертывающей системы и позволяют подобрать таргетную терапию [8, 9]. Однако у пациентов в остром периоде изолированной ЧМТ данный метод еще не приобрел широкого распространения и в случае использования применяется лишь как входящий скрининговый тест [10]. При этом одним из основных преимуществ метода тромбоэластографии / ротационной тромбоэластометрии (ТЭГ/РОТЭМ) по сравнению с классическими клоттинговыми тестами (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрация фибриногена) является получение полной информации относительно плотности формируемого сгустка (в том числе это вклад

тромбоцитов и последующий фибринолиз). Объем полученной информации сопоставим лишь с данными при одновременном выполнении не только стандартных тестов, но и исследования функции и числа тромбоцитов, активности коагуляционных факторов, уровня фибриногена, протромбина S и C, а также антитромбина III [11].

Цель исследования — изучить особенности антикоагулянтной профилактики ВТЭО в остром периоде ЧМТ.

## Материал и методы

Обсервационное исследование выполнено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. В исследование включены 160 пациентов в остром периоде ЧМТ. В ретроспективную часть работы включены 118 пациентов, госпитализированных с 2008 по 2017 г. У них оценены изменения гемостаза согласно показателям стандартных клоттинговых тестов: АЧТВ, ПТИ, концентрации фибриногена и уровня тромбоцитов. В проспективную часть исследования включены 42 пациента, госпитализированных с 2017 по 2019 г. С появлением в 2017 г. в ОРИТ центра анализатора РОТЭМ стал возможным комплексный мониторинг гемостаза у пациентов с ЧМТ. В связи с этим помимо стандартных клоттинговых тестов данным пациентам дополнительно выполнена тромбоэластометрия (тесты ИНТЕМ, EXТЕМ, FIBТЕМ и АРТЕМ).

Все пациенты соответствовали следующим критериям включения: изолированная ЧМТ (оценка по сокращенной шкале травмы, Abbreviated Injury Scale — AIS) интракраниально  $\leq 5$  баллов, по шкале AIS экстракраниально — не более 1 балла), первые 48 ч с момента травмы, возраст от 18 до 59 лет. К критериям исключения из исследования относили выявление сопутствующего аневризматического субарахноидального кровоизлияния, применение катетерного внутривенного охлаждения (Cool Gard), заместительной почечной терапии и соответствующей антикоагуляции.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Table 1. Characteristics of study patients

Показатель	Тяжелая ЧМТ (n=115)	Умеренная и легкая ЧМТ (n=45)	Итого (n=160)
Пол (мужчины/женщины), n (%)	91 (79,1)/24 (20,9)	31 (68,9)/14 (31,1)	122 (76,3)/38 (23,8)
Возраст ( $M \pm SD$ ) (min—max), годы	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.

Все пациенты оценивались по шкале комы Глазго (ШКГ) и разделены на две группы: 1-я группа — тяжелая ЧМТ (ШКГ  $\leq$  8 баллов); 2-я группа — средняя (9—13 баллов) и легкая (14—15 баллов) ЧМТ.

Исследования гемостаза выполнены с образцами венозной крови, полученными путем прямой венопункции с помощью вакуумной системы и цитратных пробирок. Выполнение тестов АЧТВ, ПТИ, определение уровня фибриногена по Клауссу производили на анализаторе ACL TOP 300 CTS (Instrumentation laboratory, США), измерение количества тромбоцитов выполнено на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT 4000i (Sysmex, США) в клинико-диагностической лаборатории центра. Ротационную тромбоэластометрию выполняли на анализаторе ROTEM Delta (Pentapharm GmbH, Германия) в ОРИТ в течение 3 мин после забора образцов крови согласно стандартному протоколу.

Данное исследование включает в себя два этапа. Цель первого этапа исследования — изучение динамики изменений системы гемостаза при изолированной ЧМТ как на основании клоттинговых тестов, так и по данным интегральных методов исследования. Цель второго этапа исследования — анализ опыта проведения антикоагулянтной профилактики ВТЭО у данной категории пациентов в ОРИТ ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

С целью анализа динамики изменений гемостаза и установления безопасных сроков начала антикоагулянтной профилактики ВТЭО у пациентов в остром периоде ЧМТ у 42 пациентов проспективной части исследования показатели коагулограммы и данные ротационной тромбоэластометрии оценивались ежедневно в течение 7 сут с момента травмы.

В ходе исследования в зависимости от лабораторных данных и согласно референсным границам тестов диагностировались три состояния свертывающей системы крови:

1) Гипокоагуляционное состояние — при наличии одного из показателей:

- при проведении стандартных клоттинговых тестов: АЧТВ > 35 с / ПТИ < 80% / концентрация фибриногена < 1,7 г/л (референсные границы анализа в лаборатории центра) / уровень тромбоцитов < 150 тыс. · 10<sup>9</sup>/л;
- или ротационной тромбоэластометрии: СТ INTEM > 240 с, СТ EXTEM > 79 с, CFT INTEM > 110 с, CFT EXTEM > 159 с, A10 INTEM < 44 мм, A10 EXTEM < 43 мм, A10 FIBTEM < 8 мм, MCF INTEM < 50 мм, MCF EXTEM < 50 мм, MCF FIBTEM < 9 мм.

2) Состояние гемостаза, соответствующее норме:

- при проведении стандартных клоттинговых тестов: АЧТВ 25—35 с, ПТИ 80—120%, концентрация фибриногена 1,7—4,4 г/л, уровень тромбоцитов 150—410 тыс. · 10<sup>9</sup>/л;
- или ротационной тромбоэластометрии: показатели тестов INTEM, EXTEM, FIBTEM и APTEM в пределах референсных значений.

3) Гиперкоагуляционное состояние: при наличии одного из показателей ротационной тромбоэластометрии: СТ INTEM < 100 с, СТ EXTEM < 38 с, CFT INTEM < 30 с, CFT EXTEM < 34 с, A10 INTEM > 66 мм, A10 EXTEM > 65 мм, A10 FIBTEM > 24 мм, MCF INTEM > 72 мм, MCF EXTEM > 72 мм, MCF FIBTEM > 25 мм.

Проведен анализ назначения антикоагулянтов (АК): сроки начала медикаментозной профилактики, суточная доза и кратность введения. На момент выписки пациента из стационара оценивались исходы по шкале исходов Глазго (ШИГ).

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 6.0. При статистической обработке данных нормальность распределения определена по критерию Колмогорова—Смирнова. Данные представлены как  $M \pm SD$  ( $M$  — среднее,  $SD$  — 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 проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмена.

Эпидемиологические данные пациентов представлены в табл. 1. Группы не различались по полу и возрасту.

## Результаты

Согласно полученным данным, у 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ на этапе поступления в стационар выявлены признаки гипокоагуляции, большинство этих пациентов (66 (81,5%) из 81) принадлежат к группе тяжелой ЧМТ. Чаще всего отмечалось снижение ПТИ < 80%, при этом у ряда пациентов выявлено сочетание двух и более признаков (наиболее часто — сочетание сниженного ПТИ и тромбоцитопении) [12].

С целью анализа динамики изменений гемостаза у пациентов с ЧМТ и определения лабораторным путем безопасных сроков начала антикоагулянтной профилактики в проспективной части исследования у 42 пациентов показатели коагулограммы оценивались в течение 7 сут с момента травмы. При анализе средних значений ПТИ отмечалось незначительное снижение в 1-е сутки у пациентов обеих исследуемых групп: 71,0 [66,0; 81,0]% с тяжелой ЧМТ; 79,0 [76,0; 95,0]% с умеренной и легкой ЧМТ. При этом в течение первых 3 сут ПТИ у пациентов с тяжелой ЧМТ был статистически значимо ниже, чем у пациентов с умеренной и легкой ЧМТ. Нормализация ПТИ у пациентов с умеренной и легкой ЧМТ наблюдалась на 4-е сутки, а у пациентов с тяжелой ЧМТ — лишь на 8-е сутки. При анализе концентрации фибриногена отмечается отсутствие сниженных значений (< 1,7 г/л) у пациентов обеих групп на протяжении всего времени наблюдения, что, вероятно, связано с отсутствием выраженной кровопотери на фоне изолированной ЧМТ. С 5—6-х суток отмечалось повышение средних

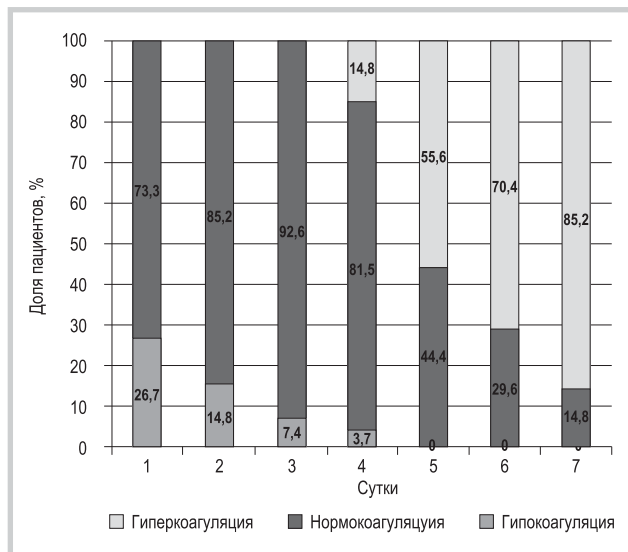


Рис. 1. Данные ротационной тромбоэластометрии у пациентов с показателями шкалы комы Глазго ≤ 8 баллов в зависимости от времени, прошедшего после черепно-мозговой травмы.

Fig. 1. ROTEM data in patients with GCS score ≤ 8 at various stages after traumatic brain injury.

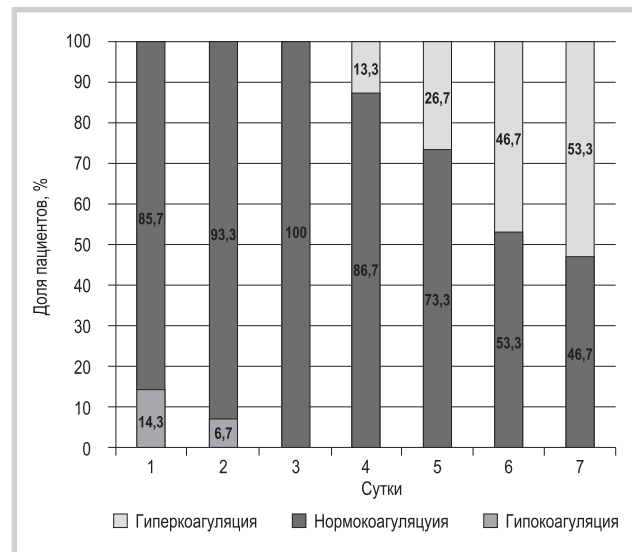


Рис. 2. Данные ротационной тромбоэластометрии у пациентов с показателями шкалы комы Глазго ≥ 9 баллов в зависимости от времени, прошедшего после черепно-мозговой травмы.

Fig. 2. ROTEM data in patients with GCS score ≥ 9 at various stages after traumatic brain injury.

Таблица 2. Сравнение оценок по шкале исходов Глазго у пациентов, получавших антикоагулянты

Table 2. Comparison of GSC categories in patients receiving anticoagulants

Оценка по шкале исходов Глазго	Срок назначения антикоагулянтов		
	первые 5 сут (n=63)	6–7-е сутки (n=28)	после 7-х суток (n=42)
1 — Смерть, n (%)	—	1 (3,6)	2 (4,8)
2 — Вегетативное состояние, n (%)	7 (11,1)	4 (14,3)	4 (9,5)
3 — Глубокая инвалидизация, n (%)	14 (22,2)	10 (35,7)	14 (33,3)
4 — Умеренная инвалидизация, n (%)	25 (39,7)	10 (35,7)	15 (35,7)
5 — Хорошее восстановление, n (%)	17 (27,0)	3 (10,7)	7 (16,7)
	$\chi^2 = 39,720, p < 0,0001$		

значений уровня фибриногена выше референсных значений (4,4 г/л). При анализе средних значений количества тромбоцитов отмечалось сохранение тромбоцитопении на протяжении первых 2 сут у пациентов с тяжелой ЧМТ: 157,0 [89; 206,5]—134,0 [116,5; 157,0] тыс. · 10<sup>9</sup>/л; нормализация этого показателя отмечалась на 5-е сутки. У пациентов с легкой и умеренной ЧМТ средние значения количества тромбоцитов не выходили за пределы нормы.

По данным РОТЭМ, в группе тяжелой ЧМТ гипокоагуляционные изменения отмечались у 26,7% пациентов (чаще всего за счет удлинения показателя СТ EXTEM >79 с). На 2—3-и сутки отмечалась тенденция к нормализации данного показателя. Начиная с 4-х суток у 14,8% пациентов с тяжелой ЧМТ отмечалось появление гиперкоагуляции за счет повышения плотности сгустка (MCF EXTEM >72 мм), обусловленного действием фибриногена (MCF FIBTEM у данных пациентов превышал 25 мм), к 7-м суткам данные изменения появились у 85,2% пациентов с тяжелой ЧМТ (рис. 1).

У пациентов с умеренной и легкой ЧМТ гипокоагуляционные изменения при поступлении в стационар выявлены лишь в 14,3% случаев (рис. 2), на 2-е сутки у 93,3% пациентов состояние системы гемостаза соответствовало норме. Начиная с 4-х суток у 13,3% пациентов отмечено появление гиперкоагуляции (также в связи с повышени-

ем плотности сгустка за счет вклада фибриногена), достигающей пика к 7-м суткам у 53,3% пациентов.

Отмечено, что при поступлении в стационар показатель MCF характеризовался более высокими значениями у пациентов с умеренной и легкой ЧМТ (вероятнее всего, за счет сравнительно высокого уровня тромбоцитов). Кроме того, несмотря на наличие у ряда пациентов тромбоцитопении менее 150 тыс. · 10<sup>9</sup>/л, показатель MCF EXTEM (плотность сгустка) не снижался менее 50 мм, что можно объяснить вкладом фибриногена: показатель MCF FIBTEM во всех случаях был более 9 мм.

У всех 160 пациентов, включенных в исследование, проанализирована тактика назначения АК: сутки начала, наиболее часто применяемая доза, кратность введения.

При наличии результатов только клоттинговых анализов (118 пациентов) АК лечащими реаниматологами назначены 92 (78%) пациентам, у 26 пациентов АК не использовались. В среднем АК назначались на 7—8-е сутки после ЧМТ (пациентам с тяжелой ЧМТ — на 7,58±5,6-е сутки, пациентам со средней тяжести и легкой ЧМТ — на 6,69±4,8-е сутки). У всех пациентов в качестве АК применяли эноксапарин натрия. Средняя суточная доза — 40 мг/сут однократно.

После внедрения в практику выполнения РОТЭМ и анализа полученных данных АК назначали чаще — 41

(97,6%) из 42 пациентов. В среднем АК применяли раньше — на 2–3-и сутки после ЧМТ (промежуток времени до назначения АК в среднем составил у пациентов с тяжелой ЧМТ  $3,75 \pm 1,7$  сут, у пациентов со средней тяжести и легкой ЧМТ —  $2,13 \pm 2,0$  сут).

У всех пациентов в качестве АК применяли эноксапарин натрия. Средняя суточная доза составляла 40 мг 2 раза в сутки. Группа пациентов, получавших АК в первые 5 сут с момента травмы, характеризовалась большей частотой хорошего восстановления (ШИГ 4–5 баллов), частота развития глубокой инвалидизации сравнима с таковой в группе пациентов, получавших АК спустя 6 сут с момента ЧМТ. Глубокая инвалидизация также реже встречалась у пациентов, получавших АК в первые 5 сут с момента ЧМТ (табл. 2).

## Обсуждение

В результате проведенного нами исследования выявлено, что ЧМТ приводит к изменениям гемостаза с ранним формированием гипокоагуляции и последующим развитием гиперкоагуляционного состояния. Согласно клоттинговым тестам, признаки гипокоагуляции выявлены у 50,6% пациентов в остром периоде ЧМТ, в то время как, согласно более чувствительным «глобальным» методам исследования, гипокоагуляционные изменения при поступлении пациента в ОРИТ регистрировались более чем в 2 раза реже — лишь в 22,7% случаев. К сожалению, стандартные клоттинговые тесты не отражают коагуляционный потенциал в целом, а дают информацию лишь о времени начала образования сгустка, в то время как метод ротационной тромбоэластометрии дает более полную информацию относительно плотности формируемого сгустка, а также обладает большей чувствительностью к явлению гиперкоагуляции.

Согласно полученным данным, как описывалось выше, в группе тяжелой ЧМТ у 26,7% пациентов при поступлении в стационар отмечались признаки гипокоагуляции; на 2–3-и сутки отмечалась тенденция к нормализации показателей; начиная с 4-х суток отмечалось появление гиперкоагуляции у 14,8% пациентов; к 7-м суткам у 85,2% пациентов состояние гемостаза расценивалось как гиперкоагуляция за счет повышения плотности сгустка (MCF-EXT).

В группе с умеренной и легкой ЧМТ гипокоагуляционные изменения при поступлении пациента в стационар выявлены в 14,3% случаев; ко 2-м суткам у 93,3% пациентов состояние системы гемостаза соответствовало норме; начиная с 4-х суток у 13,3% пациентов отмечалось появление гиперкоагуляции, достигающей пика к 7-м суткам у 53,3% пациентов.

В работе E. Miduga и соавт., посвященной исследованию феномена формирования гиперкоагуляции после ЧМТ, авторы оценивали активность тромбоцитов и микровезикул в экспериментальных моделях ЧМТ, используя помимо специфических анализов отслеживания наночастиц и активности микровезикул данные ротационной тромбоэластометрии и подсчет числа тромбоцитов [13]. Авторы продемонстрировали данные, сходные с полученными нами: увеличение MCF EXTEM и MCF FIVTEM через 24 ч после эпизода ЧМТ. Полученные данные показывают, что, несмотря на снижение вклада тромбоцитов, общая плотность сгустка остается неизменной. Это ключевой момент в вопросе как минимизации объема трансфузии компонентов крови, так и раннего начала антикоагулянтной профилактики ВТЭО у данной категории пациентов.

По результатам нашего исследования, при наличии данных лишь клоттинговых анализов АК назначены большинству (78%) пациентов в остром периоде ЧМТ. В среднем АК назначены на 7–8-е сутки после ЧМТ (промежуток времени до назначения АК в среднем составил у пациентов с тяжелой ЧМТ  $7,58 \pm 5,6$  сут, у пациентов с умеренной и легкой ЧМТ —  $6,69 \pm 4,8$  сут), что, вероятно, связано с ожиданием нормализации показателя ПТИ. Чаще всего применяли эноксапарин натрия в средней суточной дозе 40 мг однократно.

Полученные данные сопоставимы с результатами исследований зарубежных коллег. В ряде публикаций сообщается о субъективном отдалении момента назначения АК или об отказе от раннего назначения АК у пациентов с ЧМТ из-за опасений увеличения риска прогрессирования геморрагических очагов головного мозга. Небольшое ретроспективное исследование с включением 88 пациентов с ЧМТ показало, что только у 42% пациентов применены АК, а среднее время до начала терапии составляло 14 дней [14]. Аналогичным образом многоцентровое ретроспективное исследование пациентов с ЧМТ показало, что у 25% пациентов АК не назначены как минимум в течение первых 7 сут с момента ЧМТ [15]. Таким образом, факт начала и сроки антикоагулянтной профилактики у данной категории пациентов остаются неопределенными, у большинства пациентов профилактика ВТЭО длительно реализуется более консервативными и менее эффективными методами, такими как компрессионные чулки и прерывистая пневматическая компрессия [4].

Очевидно, что существует риск отказа как от назначения, так и от применения АК для профилактики ВТЭО у пациентов с ЧМТ. В ряде работ высказано предположение, что тщательное рассмотрение всех факторов риска может способствовать рациональному разделению пациентов с ЧМТ на группы высокого и низкого риска развития ВТЭО, что является основой индивидуального подхода [5, 16].

Действительно, рассматривая вопрос об оптимальном времени начала антикоагулянтной профилактики ВТЭО, в большей части работ мы увидели повторяющийся подход: пациентов с ЧМТ обычно рассматривали как однородную группу. Однако острый период ЧМТ представляет собой спектр состояний, куда могут входить как пациенты с небольшим травматическим субарахноидальным кровоизлиянием и относительно высоким уровнем бодрствования по ШКГ, так и пациенты с выраженным диффузным аксональным повреждением головного мозга, диффузным отеком, дислокацией, необходимостью выполнения декомпрессивной трепанации черепа и мультимодального мониторинга. В связи с этим единый подход к назначению АК у данной категории пациентов неоправдан. Полученные нами данные свидетельствуют о разных состояниях системы гемостаза у пациентов с тяжелой ЧМТ и легкой и умеренной ЧМТ.

С учетом данных ROTЭМ антикоагулянтная профилактика ВТЭО проводилась значительно чаще — в 97,6% случаев. У пациентов с тяжелой ЧМТ АК назначены на 3–4-е сутки после ЧМТ, для данных пациентов создавалось 72-часовое окно без АК. Во-первых, из-за необходимости выполнения инвазивных вмешательств всем пациентам с тяжелой ЧМТ выполнены установка датчика внутричерепного давления, трахеостомия, в ряде случаев декомпрессивная трепанация черепа. Во-вторых, согласно нашим данным, признаки гипокоагуляции, которые можно выявить на этапе поступления пациента, регресси-

руют на 3—4-е сутки, что делало назначение АК достаточно безопасным. У пациентов с оценкой по ШКГ более 9 баллов АК назначены через 24—48 ч после ЧМТ при относительно стабильной компьютерной томографической картине головного мозга, не требующей инвазивных манипуляций. При этом отсутствовала прогрессия геморрагических признаков по данным компьютерной томографии, факта отмены очередной дозы АК также не было.

В качестве оптимального АК использовали эноксапарин натрия, как и в большинстве исследований применения АК у пациентов с ЧМТ [17]. Проведены два крупных мета-анализа, посвященных выбору оптимального АК и его дозы [18, 19]. В обоих обзорах сделан вывод о неэффективности нефракционированного гепарина (НФГ): 5000 Ед, вводимые каждые 12 ч, характеризовались отсутствием эффекта, вместе с тем увеличение дозы связано с большей частотой геморрагических проявлений. Обе работы демонстрируют превосходство низкомолекулярных гепаринов, особенно эноксапарина натрия, использование которого также связано со снижением частоты кровотечений.

Кроме того, учитывая самое высокое соотношение активности анти-Ха к анти-IIa (4:1) среди низкомолекулярных гепаринов [20], эффект эноксапарина натрия можно достаточно точно определить с помощью теста анти-Ха-активности, что позволяет подобрать оптимальную дозу для каждого конкретного пациента.

## Выводы

Используя метод ротационной тромбоэластометрии, мы выявили гиперкоагуляцию, которая часто не диагностируется стандартными клоттинговыми тестами. Начиная с 4-х суток у 14,8% пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой отмечалось появление гиперкоагуляции, характеризующейся повышением плотности сгустка (MCF EXTEM >72 мм) за счет вклада плазменных факторов (MCF FIVTEM у данных пациентов превышал 25 мм); к 7-м суткам данные изменения появились у 85,2% пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. У пациентов с черепно-мозговой травмой средней и легкой степенями тяжести

(13,3%) гиперкоагуляция началась с 4-х суток за счет повышения плотности сгустка, обусловленного действием фибриногена, и достигла пика к 7-м суткам у 53,3% пациентов.

С учетом данных ротационной тромбоэластометрии антикоагулянтная профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений проводилась значительно чаще: антикоагулянты назначены 41 (97,6%) из 42 пациентов. Пациентам с тяжелой черепно-мозговой травмой антикоагулянты назначались на 3—4-е сутки после черепно-мозговой травмы, в то время как пациентам с черепно-мозговой травмой средней и легкой степенями тяжести — чаще всего на 2—3-и сутки. Препаратом выбора являлся эноксапарин натрия; доза составляла чаще всего 40 мг 1—2 раза в сутки (средняя кратность 1,56±0,5). При этом отсутствовала прогрессия геморрагических признаков по данным компьютерной томографии, факта отмены очередной дозы антикоагулянтов также не было. У пациентов, получавших антикоагулянты в первые 5 сут с момента черепно-мозговой травмы, частота хорошего восстановления была статистически значимо выше.

Полученные данные позволили оптимизировать подходы к назначению антикоагулянтов, снизив тем самым риск развития венозно-тромбоэмболических осложнений, что, безусловно, подчеркивает клиническую значимость использования тромбоэластометрии у данной категории пациентов.

## Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Баранич А.И., Сычев А.А.

Сбор и обработка материала — Баранич А.И., Сычев А.А., Захарова Н.Е.

Статистический анализ данных — Баранич А.И.

Написание текста — Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Ошоров А.В.

Редактирование — Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Ошоров А.В., Полупан А.А., Захарова Н.Е., Потапов А.А.

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ekeh AP, Dominguez KM, Markert RJ, McCarthy MC. Incidence and risk factors for deep venous thrombosis after moderate and severe brain injury. *The Journal of Trauma*. 2010;68(4):912-915. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181b21cad>
- Shen X, Dutcher SK, Palmer J, Liu X, Kiptanui Z, Khokhar B, Al-Jawadi MH, Zhu Y, Zuckerman IH. A Systematic Review of the Benefits and Risks of Anticoagulation Following Traumatic Brain Injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2015;30(4):29-37. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000077>
- Потапов А.А., Крылов В.В., Гаврилов А.Г., Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Петриков С.С., Талыпов А.Э., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Сычев А.А., Александрова Е.В., Солодов А.А. Рекомендации по диагностике и лечению тяжелой черепно-мозговой травмы. Часть 2. Интенсивная терапия и нейромониторинг. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2016;80(1):98-106. Potapov AA, Krylov VV, Gavrilov AG, Kravchuk AD, Likhтерman LB, Petrikov SS, Talypov AE, Zakhharova NE, Oshorov AV, Sychev AA, Aleksandrova EV, Solodov AA. Recommendations for the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Part 2. Intensive care and neuromonitoring. *Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2016;80(1):98-106. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro201680198-106>
- Scales DC, Riva-Cambrin J, Wells D, Athaide V, Granton JT, Detsky AS. Prophylactic anticoagulation to prevent venous thromboembolism in traumatic intracranial hemorrhage: a decision analysis. *Critical Care*. 2010;14(2):R72. <https://doi.org/10.1186/cc8980>
- Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, Maréchal H, Marklund N, Buki A, Stanworth S. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *The Lancet. Neurology*. 2017;16(8):630-647. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30197-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30197-7)
- Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, Ercole A, Skrifvars MB, Smielewski P, Zoerle T, Menon DK. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. *The Lancet. Neurology*. 2017;16(6):452-464. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30118-7)
- Scales DC, Riva-Cambrin J, Le TL, Pinto R, Cook DJ, Granton JT; Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis against venous thromboembolism in neurointensive care patients: survey of Canadian practice. *Journal of Critical Care*. 2009;24(2):176-184. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.03.010>

8. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB. Management of Trauma-Induced Coagulopathy with Thrombelastography. *Critical Care Clinics*. 2017;33(1): 119-134. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.09.002>
9. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Ros-saint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Critical Care*. 2019;23(1):98. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2347-3>
10. Израелян Л.А., Лубнин А.Ю., Громова В.В., Имаев А.А., Шмигель-ский А.В., Степаненко А.Ю. Тромбэластография как метод предопе-рационного скрининга состояния системы гемостаза у нейрохирурги-ческих больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2009;3:24-31. Israelyan LA, Lubnin AYU, Gromova VV, Imaev AA, Shmigelsky AV, Ste-panenko AYU. Thromboelastography as a method of preoperative screening of the state of the hemostasis system in neurosurgical patients. *Anesteziologya i Reanimatologiya*. 2009;3:24-31. (In Russ.).
11. Kreitzer NP, Bonomo J, Kanter D, Zammit C. Review of Thromboelastog-raphy in Neurocritical Care. *Neurocritical Care*. 2015;23(3):427-433. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0187-9>
12. Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Полупан А.А., Ошоров А.В., Потапов А.А. Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом че-репно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2020;16(1):27-34. Baranich AI, Sychev AA, Savin IA, Polupan AA, Oshorov AV, Potapov AA. Coagulopathy associated with an acute period of traumatic brain injury. *Obshchaya reanimatologiya*. 2020;16(1):27-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-1-27-34>
13. Midura EF, Jernigan PL, Kueth JW, Friend LA, Veile R, Makley AT, Cald-well CC, Goodman MD. Microparticles impact coagulation after traumati-c brain injury. *The Journal of Surgical Research*. 2015;197(1):25-31. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.02.064>
14. Denson K, Morgan D, Cunningham R, Nigliazzo A, Brackett D, Lane M, Smith B, Albrecht R. Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. *American Journal of Surgery*. 2007;193(3):380-384. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.12.004>
15. Nathens AB, McMurray MK, Cuschieri J, Durr EA, Moore EE, Bankey PE, Freeman B, Harbrecht BG, Johnson JL, Minei JP, McKinley BA, Moore FA, Shapiro MB, West MA, Tompkins RG, Maier RV. The practice of ve-nous thromboembolism prophylaxis in the major trauma patient. *The Journal of Trauma*. 2007;62(3):557-563. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318031b5f5>
16. Foreman PM, Schmalz PG, Griessenauer CJ. Chemoprophylaxis for venous thromboembolism in traumatic brain injury: a review and evidence-based protocol. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2014;123:109-116. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.05.017>
17. Ecklund J, Moores L. *Neurotrauma Management for the Severely Injured Polytrauma Patient*. Springer; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40208-6>
18. Teasell RW, Hsieh JT, Aubut JA, Eng JJ, Krassioukov A, Tu L; Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Review Research Team. Venous thrombo-embolism after spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Reha-bilitation*. 2009;90(2):232-245. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.09.557>
19. Chen HL, Wang XD. Heparin for venous thromboembolism prophylaxis in patients with acute spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. *Spinal Cord*. 2013;51(8):596-602. <https://doi.org/10.1038/sc.2013.48>
20. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, Iqbal O, Ma Q, Jeske W, Sheikh T. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin : implica-tions for clinical practice. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(12):1043-1057. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342120-00003>

Поступила 17.03.2021  
Received 17.03.2021  
Принята к печати 04.08.2021  
Accepted 04.08.2021