

УДК 617-001-031.14:616.151.5]-092

DOI: 10.22141/2224-0586.4.91.2018.137853

Тарабрін О.О., Іванова В.О.

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Сучасні аспекти патофізіології та гемостатичних порушень у хворих на політравму

Резюме. *Останніми десятиліттями, незважаючи на значні досягнення хірургії, травматології, анестезіології та реанімації, в Україні, як і майже в усьому світі, спостерігається значне підвищення рівня, тяжкості травматичних ушкоджень людини та летальності внаслідок їх, що дозволило деяким авторам ввести поняття «епідемія травматизму». Зростання кількості ушкоджень життєво важливих органів, великі витрати виробничих і матеріальних сил на профілактику, діагностику, лікування та реабілітацію хворих із травматичною хворобою, надають цій проблемі особливої актуальності й величезного соціального та медичного значення. Первинним порушенням при всіх критичних станах є дерегуляція кисневого обміну між кров'ю і тканинами. Стан тривалої гіпоксії органів стає фактором прогресивного гальмування всіх енергозалежних процесів, які відповідальні за структурне забезпечення внутрішньоклітинних реакцій. У пацієнтів із політравмою гостра коагулопатія розвивається незалежно від об'єму крововтрати. Отже, політравма є видом патології, з відповідними їй специфічними змінами в усіх системах ушкодженого організму та розвитком травматичної хвороби, яка триває протягом довгого часу. Половина летальних випадків після травматичних уражень пов'язана з кровотечею, більшість з яких виникають протягом 6 годин після травми. Показано, що геморагічний шок після травми індукує дисфункцію згортання крові протягом декількох хвилин. Рання коагулопатія, індукована травмою, може загострити кровотечу і призвести до більш високої захворюваності та смертності.*

Ключові слова: політравма; гемостаз; коагулопатія

Останніми десятиліттями, незважаючи на значні досягнення хірургії, травматології, анестезіології та реанімації, в Україні, як і майже в усьому світі, спостерігається значне підвищення рівня тяжкості та летальності при травматичних ушкодженнях людини, що дозволило деяким авторам впровадити поняття «епідемія травматизму». Зростання кількості ушкоджень життєво важливих органів, великі витрати виробничих і матеріальних сил на профілактику, діагностику, лікування та реабілітацію хворих із травматичною хворобою надають цій проблемі особливої актуальності й величезного соціального та медичного значення. Смертність внаслідок травматичних ушкоджень в Україні в 4 рази перевищує таку у США. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, леталь-

ність від травм посідає третє місце за частотою після серцево-судинних і онкологічних захворювань та має тенденцію до зростання. Смертність при поєднаній травмі кінцівок залежно від тяжкості та кількості ушкоджень досягає 30–35 % і стоїть на першому місці серед причин смерті осіб віком до 40 років [1].

За даними N.K. Kanakaris, P.V. Giannoudis, головною патофізіологічною ланкою при політравмі є швидкий розвиток шоку із синдромом системної запальної відповіді. На сьогодні добре відомо, що політравма індукує запуск імунізапальної відповіді, активацію лейкоцитів, моноцитів, лімфоцитів і інших імунікомпетентних клітин, викликає ушкодження ендотелію, кожного життєво важливого органа [2].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Іванова Вікторія Олександрівна, Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: vita777111@gmail.com, контактний телефон +380938836614.

For correspondence: Viktoriya Ivanova, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odesa, 65082, Ukraine; e-mail: vita777111@gmail.com, contact phone +380938836614.

На думку А.В. Штейнле (2009), негайна та рання смерть при травмі обумовлена тяжким ушкодженням головного мозку або значною крововтратою, в той час як більш пізня летальність викликається вторинними ушкодженнями життєво важливих органів і систем, а також глибокою дисфункцією імунної системи. Первинні дії (гіпоксія, гіпотензія, ушкодження органів і тканин, переломи кісток), так само, як і наступні процеси (ішемічні реперфузійні системні порушення, компартмент-синдром, оперативні втручання, інфекція та ін.), викликають послідовну стадійну реалізацію імунної відповіді. Внаслідок цього відбувається місцевий і системний викид у кровотік протизапальних цитокінів, метаболітів арахідонової кислоти, білків системи згортання, факторів комплементу та гострофазових білків і гормональних медіаторів. Цей каскад неспецифічних реакцій є системною запальною відповіддю (СЗВ). Однак на противагу йому виробляються і протизапальні медіатори — йде компенсаторна протизапальна відповідь. Дисбаланс цих двох імунних відповідей, на думку більшості дослідників, призводить до органної дисфункції, збільшує сприйнятливості пацієнтів до інфекції [3].

Останнім часом все частіше в літературі зустрічається поняття «тріада смерті», або «летальна тріада», при політравмі, що об'єднує у собі такі компоненти: метаболічний ацидоз, гіпотермія та коагулопатія. Наявність цих факторів є індикатором критичного стану тканинної перфузії [4].

За даними W.Z. Martini, «тріада смерті» є прямим результатом травми та вторинного ушкодження, викликаного системною реакцією на травму. Так, ацидоз є показником тканинної гіпоксії, що викликана ішемією та некрозом, внаслідок прямого ушкодження тканин, або кровотечі, гіпотензії, гіпоперфузії та комбінації ССЗВ і гіпоперфузії. Погіршення мікроциркуляції через гіповолемію, пряме ушкодження, коагулопатію, внутрішньосудинне сладжування та ендотеліальне ушкодження порушує перфузію тканин. Тканинна гіпоксія, в свою чергу, переключає метаболізм на анаеробний гліколіз, призводячи до лактат-ацидозу. Збереження ацидозу, незважаючи на проведену адекватну волемічну корекцію та нормалізацію гемодинаміки, є поганою прогностичною ознакою. Розвиток гіпотермії при політравмі призводить до порушення серцевого ритму, зниження серцевого викиду, коагулопатії та зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вліво, що посилює вираженість ацидозу та, як результат, погіршує тяжкість стану й рівень летальності у таких пацієнтів. Зниження температури тіла до менше ніж 34,5 °С асоційовано зі зростанням ознак СПОН і підвищенням рівня вазопресорної та ізотропної підтримки, а до 32 °С — зі 100% летальністю [5].

У пацієнтів із політравмою та розвитком гіпотермії, ацидозу і крововтрати відбувається порушення згортання крові. Одним із найважливіших факторів, що визначають коагуляційний каскад, є температура, оскільки температурно-чутливі плазматичні естеразні реакції, як і функціональна активність тром-

боцитів, інгібуються гіпотермією. Тому логічно, що фінальною частиною «летальної тріади» є коагулопатія. «Тріада смерті» утворює порочне коло: погана перфузія тканин і порушення термогенезу призводять до коагулопатії, подовження кровотечі та порушення реакцій репарації ушкоджень, що значною мірою спричинює порушення терморегуляції. Гіпотермія разом із триваючою кровотечею та ССЗВ підсилюють коагулопатію, що веде до дефіциту ОЦК і гіпотензії. В кінцевому підсумку невідновлення тканинної перфузії поглиблює ацидоз і метаболічні порушення, які вже будуть вторинними щодо реакції нейроендокринного стресу на політравму та замикають порочне коло [6, 7].

Згідно з дослідженням С.С. Cothren, Е.Е. Moore et al., неконтрольована посттравматична кровотеча є провідною причиною смерті постраждалих, якій потенційно можна запобігти, отже, лікування пацієнта з індукованою травмою коагулопатією повинно мати за основу вчасне ідентифікування джерела кровотечі, а потім негайне вжиття заходів щодо мінімізації крововтрати, відновлення перфузії тканин і досягнення гемодинамічної стійкості [8].

Як показало дослідження К. Brohi et al., індукована травмою коагулопатія була асоційована з чотириразовим збільшенням летальності. В основі патофізіологічних зрушень лежить той факт, що геморагічний шок, викликаний ушкодженням тканин і судин при політравмі, активує ендогенні антикоагулянтні шляхи. При шоці характерний високий уміст тканинного активатора плазміногену, який активується ендотеліоцитами і тромбомодуліном і експресується на їх поверхні. Так, гіперфібриноліз у хворих на політравму був зафіксований при проведенні тромбоеластографії або тромбоеластометрії в 2,5 і 8,7 % випадків відповідно і асоційований із поганим прогнозом. К. Brohi et al. у своїх дослідженнях показали, що у пацієнтів із політравмою гостра коагулопатія розвивається незалежно від об'єму крововтрати та пов'язана з підвищенням рівня циркулюючого тромбомодуліну внаслідок гіпоперфузії, який, зв'язуючись із тромбіном, сприяє гіперфібринолізу за допомогою активації протеїну С [9].

Під час споживання факторів згортання при політравмі відзначається зниження рівня фібриногену. Фібриноген — це не тільки прекурсор фібрину, але і ліганд між активованими тромбоцитами, отже, відіграє першорядну роль у процесі коагуляції. Зменшення рівня фібриногену при політравмі знижує стабільність згустків і збільшує кровоточивість, що має велике клінічне значення, оскільки впливає на результат захворювання. Так, у пацієнтів із політравмою було відзначено зниження рівня фібриногену з 1,6 г/л на догоспітальному етапі до 0,95 г/л на момент надходження в приймальне відділення. В іншому дослідженні було показано, що в 11 % хворих із політравмою на момент надходження в приймальне відділення концентрація фібриногену була нижче 1 г/л, у цих пацієнтів у 31 % випадків був відзначений летальний результат. У цілому рівень фібриногену 1,5–2 г/л вважається критичним [10].

Рання гостра коагулопатія, пов'язана з травматичним ураженням, нещодавно була визнана як багатофакторний первинний стан, що виникає внаслідок комбінації індукованого кровотечею шоку, утворенням тромбіно-тромбомодулінового комплексу через тканинні травми, та активації антикоагулянтних і фібринолітичних шляхів [11].

Більшість останніх досліджень свідчать про те, що підвищений рівень активатора плазміногену тканини (tPA), а не розпад інгібітору активатора плазміногену (PAI-1) сприяє гіперфібринолізу у пацієнтів із травматичними ураженнями [12, 13].

Запальні процеси призводять до порушення функції тромбоцитів і синтезу факторів згортання. У когорті понад 400 пацієнтів із травмою одна третина виявляла лабораторні ознаки коагулопатії, пов'язаної з активацією симпатoadреналової системи, ендотеліопатією та підвищеною смертністю [14].

Високий рівень адреналіну та біомаркерів, які вказують на активацію глікокаліксу, є маркерами гіпокоагуляції та гіперфібринолізу. Подальше дослідження показало, що розпад ендотеліальних глікокаліксів може призводити до ендогенної гепаринізації у пацієнтів із тяжкою травмою та ранньої травматичної коагулопатії [15].

На думку А. Сар, В. J. Hunt, розпізнавання гострої травматичної коагулопатії важливо, тому що її наявність є прогностичним показником погіршення прогнозу лікування хворих на політравму [16].

За даними W.Z. Martini, переохолодження та ацидоз негативно впливають на утворення тромбіну і фібриногену. Переохолодження в першу чергу пригнічує фазу ініціації, в той час як ацидоз різко гальмує фазу утворення (пропагації) тромбіну. Так само гіпотермія і ацидоз впливають на метаболізм фібриногену по-різному. Переохолодження пригнічує синтез фібриногену, одночасно ацидоз прискорює деградацію фібриногену, що призводить до потенційного дефіциту фібриногену. Дані сучасних досліджень вказують на те, що корекція лише рН не може самостійно скорегувати ацидоз-індуковані коагуляційні розлади. У пацієнтів із політравмою порушуються механізми метаболізму фібриногену різними шляхами: кровотеча викликає прискорене руйнування фібриногену; переохолодження гальмує синтез фібриногену; ацидоз сприяє прискореному розпаду фібриногену. В сукупності фактори «летальної тріади» призводять до формування фібриноген-дефіцитного стану у пацієнтів і розвитку неконтрольованої коагулопатичної кровотечі [17].

У дослідженнях J.L. Kashuk, E.E. Moore et al. було показано, що активація фібринолітичної системи відбувається дуже рано (менше ніж за годину від травматичних уражень) та вимагає раннього початку патогенетичної терапії, що може призвести до значно нижчої потреби у трансфузії препаратів крові [18].

Половина летальних випадків після травматичних уражень пов'язана з кровотечею та більшість

із них виникають протягом 6 годин після травми. Показано, що геморагічний шок після травми індукує дисфункцію згортання крові протягом декількох хвилин. Рання коагулопатія, індукована травмою, може загострити кровотечу та призвести до більш високої захворюваності та смертності [19, 20].

Висновки

Незважаючи на велику кількість досліджень щодо патогенезу гемостатичних порушень при політравмі, патогенезу розвитку поліорганної недостатності, покращення реанімаційної стратегії протягом останнього десятиліття, на сьогодні інтенсивна терапія все ще не дає можливості запобігати та адекватно лікувати індуковану травмою коагулопатію та коагулопатичну кровотечу, ефективно запобігати розвитку поліорганної недостатності у хворих на політравму.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. *Логистика и медицинское обеспечение межгоспитальной транспортировки пострадавших с политравмой при чрезвычайных ситуациях в системе службы медицины катастроф Украины / Трошин Д.А., Кочин И.В., Гайволя А.А., Акулова О.М., Шило И.Ф. // Медицина неотложных состояний. — 2014. — № 7(62). — С. 174-175.*
2. *Kanakaris N.K. Trauma networks: present and future challenges / Kanakaris N.K., Giannoudis P.V. // BMC Med. — 2011. — № 11(9). — P. 121.*
3. *Штейнле А.В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжелых сочетанных травм / Штейнле А.В. // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 3. — С. 119-127.*
4. *Prognostic value of the lethal triad among patients with multiple trauma / González Balverde M., Ramírez Lizardo E.J., Cardona Muñoz E.G., Totsuka Sutto S.E., García Benavides L. // Rev. Med. Chil. — 2013. — № 141(11). — P. 1420-1426.*
5. *Martini W.Z. Coagulation complications following trauma / Martini W.Z. // Mil. Med. Res. — 2016. — № 22(3). — P. 35.*
6. *Samuels J.M. Damage Control Resuscitation / Samuels J.M., Moore H.B., Moore E.E. // Chirurgia (Bucur). — 2017. — № 112(5). — P. 514-523.*
7. *Development of Novel Criteria of the "Lethal Triad" as an Indicator of Decision Making in Current Trauma Care: A Retrospective Multicenter Observational Study in Japan / Endo A., Shiraishi A., Otomo Y. [et al.] // Crit. Care Med. — 2016. — № 44(9). — P. 797-803.*
8. *Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later / Cothren C.C., Moore E.E., Hedgesgaard H.B., Meng K. // World J. Surg. — 2007. — № 31(7). — P. 1507-1511.*
9. *The Evolving Science of Trauma Resuscitation / Harris T., Davenport R., Mak M., Brohi K. // Emerg. Med. Clin. North Am. — 2018. — № 36(1). — P. 85-106.*
10. *Survival prediction algorithms miss significant opportunities for improvement if used for case selection in trauma qua-*

lity improvement programs / Heim C., Cole E., West A., Tai N., Brohi K. // *Injury*. — 2016. — № 47(9). — P. 1960-1965.

11. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients / Maegele M., Lefering R., Yucel N., Tjardes T., Rixen D., Paffrath T. [et al.] // *Injury*. — 2007. — № 38(3). — P. 298-304.

12. Overwhelming tPA release, not PAI-1 degradation, is responsible for hyperfibrinolysis in severely injured trauma patients / Chapman M.P., Moore E.E., Moore H.B. // *J. Trauma Acute Care Surg.* — 2016. — № 80. — P. 16-23.

13. Elevated tissue plasminogen activator and reduced plasminogen activator inhibitor promote hyperfibrinolysis in trauma patients / Cardenas J.C., Matijevic N., Baer L.A. // *Shock*. — 2014. — № 41. — P. 514-521.

14. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: a prospective observational study of 404 severely injured patients / Ostrowski S.R., Henriksen H.H., Stensballe J. // *J. Trauma Acute Care Surg.* — 2016. — № 82. — P. 293-301.

15. Ostrowski S.R. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and

early traumatic coagulopathy / Ostrowski S.R., Johannson P.I. // *J. Trauma Acute Care Surg.* — 2012. — № 73. — P. 60-66.

16. Cap A. The pathogenesis of traumatic coagulopathy / Cap A., Hunt B.J. // *Anaesthesia*. — 2015. — № 70(1). — P. 96-101, e32-4.

17. Fries D. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy / Fries D., Martini W.Z. // *Br. J. Anaesth.* — 2010. — № 105(2). — P. 116-121.

18. Primary Fibrinolysis Is Integral in the Pathogenesis of the Acute Coagulopathy of Trauma / J.L. Kashuk, E. E. Moore, M. Sawyer [et al.] // *Annals of Surgery*. — 2010. — Vol. 252(3). — P. 434-444.

19. iTACTIC — implementing Treatment Algorithms for the Correction of Trauma-Induced Coagulopathy: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial / Baksaas-Aasen K., Gall L., Eaglestone S. [et al.] // *Trials*. — 2017. — № 18; 18(1). — P. 486.

20. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy / Stensballe J., Henriksen H.H., Johannson P.I. // *Curr. Opin. Crit. Care*. — 2017. — № 23(6). — P. 503-510.

Отримано 03.04.2018 ■

Тарабрин О.А., Иванова В.А.

Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина

Современные аспекты патофизиологии и гемостатических нарушений у больных политравмой

Резюме. В последние десятилетия, несмотря на значительные достижения хирургии, травматологии, анестезиологии и реанимации, в Украине, как и почти во всем мире, наблюдается значительное повышение уровня тяжести травматических повреждений человека и летальности вследствие их, что позволило некоторым авторам ввести понятие «эпидемия травматизма». Рост количества повреждений жизненно важных органов, большие затраты производственных и материальных сил на профилактику, диагностику, лечение и реабилитацию больных с травматической болезнью придают этой проблеме особую актуальность и огромное социальное и медицинское значение. Первичным нарушением при всех критических состояниях является нарушение регуляции кислородного обмена между кровью и тканями. Состояние длительной гипоксии органов становится фактором прогрессивного торможения всех энергозависимых

процессов, ответственных за структурное обеспечение внутриклеточных реакций. У пациентов с политравмой острая коагулопатия развивается независимо от объема кровопотери. Таким образом, политравма — это вид патологии с соответствующими ей специфическими изменениями во всех системах поврежденного организма и развитием травматической болезни, протекающей в течение длительного промежутка времени. Половина летальных случаев после травматических поражений связана с кровотечением, и большинство из них возникают в течение 6 часов после травмы. Показано, что геморрагический шок после травмы индуцирует дисфункцию системы гемостаза в течение нескольких минут. Ранняя коагулопатия, индуцированная травмой, может обострить кровотечение и привести к более высокой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: политравма; гемостаз; коагулопатия

O.O. Tarabrin, V.O. Ivanova

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Modern aspects of pathophysiology and hemostatic disorders in patients with polytrauma

Abstract. In recent decades, despite the significant achievements of surgery, traumatology, anaesthesiology and resuscitation, in Ukraine, as well as almost all over the world, there is a significant increase in the level, severity and mortality under traumatic injuries that has allowed some authors to introduce the concept of an epidemic of injuries. An increased number of injuries to vital organs, the high production and material costs, which are spent on prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with traumatic disease, give this issue a special urgency and a great social and medical significance. The primary disorder under all critical conditions is the dysregulation of oxygen exchange between blood and tissues. State of prolonged hypoxia becomes a factor of progressive inhibition of

energy-dependent processes responsible for the structural maintenance of intracellular reactions. In patients with polytrauma, acute coagulopathy develops independently of the volume of blood loss. Thus, polytrauma is pathology with corresponding specific changes in all systems of damaged body and development of traumatic disease, which occurs over a long period of time. Half of the lethal cases after traumatic lesions are associated with bleeding, and most of them occur within 6 hours after injury. It is shown that hemorrhagic shock after trauma induces dysfunction of the hemostasis system within a few minutes, and this early trauma-induced coagulopathy can exacerbate bleeding and is associated with a higher mortality and morbidity.

Keywords: polytrauma; hemostasis; coagulopathy