



REVIEW

Open Access



Hemostatic abnormalities after trauma resuscitation: challenges and strategies in caring for the critically injured patient

Christopher R. Reed^{1*}, Nicola Curry², Nicole P. Juffermans^{3†} and Matthew D. Neal^{4†}

Нарушения гемостаза после реанимации у травматологических пациентов: вызовы и тактика ведения пациентов в критическом состоянии

*Перевод А.А. Науменко
Южно-Сахалинск
2026 год*



АННОТАЦИЯ

Тяжелая политравма и кровотечение являются распространенным и опасным для жизни состоянием, часто приводящим к госпитализации в отделение интенсивной терапии тех, кто пережил первоначальную травму. Сама травма, гипоперфузия от геморрагического шока и реанимационные мероприятия приводят к сложному набору нарушений гемостаза, которые в совокупности называются травматической коагулопатией. Хотя популяция травмированных, как известно, неоднородна, травматическую коагулопатию в целом можно разделить на «раннюю» гипокоагуляционную фазу и «позднюю» гиперкоагуляционную, протромботическую фазу. Существующая литература в основном фокусируется на устранении и профилактике гипокоагуляции в ранней острой фазе. Однако реаниматологи обычно ведут пациентов на протяжении всей поздней, послереанимационной фазы травматической коагулопатии, во время которой тромботические осложнения являются обычным явлением и могут привести к серьезной заболеваемости и смертности. Нарушения активации тромбоцитов, эндотелиальная дисфункция, подавление фибринолиза и перекрестные помехи между врожденным иммунитетом и системой свертывания крови способствуют протромботическому фенотипу поздней травматической коагулопатии. Тромбоз глубоких вен и другие макрососудистые тромботические осложнения также часто возникают после травмы. Профилактика и лечение тромбоза представляют собой сложную задачу для пациентов, по-прежнему имеющих высокий риск кровотечения. Глубокое понимание факторов риска, специфичных для пациентов с травмой, включая ятрогенные факторы, связанные с реанимацией и гемостатическими мероприятиями на этапе до интенсивной терапии, может помочь стратифицировать тромбоэмболический риск и оптимизировать мероприятия по профилактике и лечению. Мы подчеркиваем важность индивидуального подхода к оценке геморрагических и тромботических рисков для каждого пациента. В данной работе мы суммируем основные факторы, способствующие протромботическому фенотипу поздней травматической коагулопатии, включая описание новой роли HMGB1 [*(High Mobility Group Box 1) - Белок группы высокой подвижности 1*], внеклеточных везикул и эндогенных ингибиторов. Кроме того, обсуждается общий подход к тромбопрофилактике, мониторингу и антикоагулянтной терапии у данной группы пациентов. В заключение мы даем краткий обзор актуальных систем стратификации риска и рекомендаций по клиническому ведению тромбоэмболического риска у пациентов с травмами, а также выделяем ограничения этих систем и рекомендаций в качестве областей для будущих исследований.



ВВЕДЕНИЕ В НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ ТРАВМЫ

Травма вызывает сложный набор нарушений гемостаза, которые были предметом тщательного изучения в течение последних трех десятилетий [1]. Большая часть усилий по лучшему пониманию и лечению пагубных изменений коагуляции и эндогенного гемостаза была сосредоточена на сверхострой фазе оценки и реанимации до достижения окончательного гемостаза, как правило, в отделении неотложной помощи сразу после прибытия или даже до прибытия в больницу. Эта «ранняя» травматическая коагулопатия характеризуется гипокоагуляционным состоянием с тенденцией к кровотечению, как правило, в течение 6 часов после первоначальной травмы. Факторы, связанные с самой травмой, последующей реанимацией и состоянием шока из-за гипоперфузии тканей в условиях кровотечения, способствуют ранней травматической коагулопатии [2]. Многие ранние предотвратимые смерти после травматических повреждений вызваны обескровливанием, а увеличение времени между травмой и гемостазом связано со смертностью [3,4]. Поэтому в этой острейшей фазе реанимации применяют меры по максимизации коагуляционного потенциала и усилению эндогенной коагуляции.

Гораздо меньше внимания уделяется гемостатическим осложнениям, которые могут возникнуть на поздней стадии оказания помощи при травмах, когда пациент обычно госпитализируется в отделение интенсивной терапии (ОИТ). «Поздняя» травматическая коагулопатия часто определяется как возникающая более чем через 24 часа после травмы, хотя фенотипы могут значительно различаться в течение этого периода времени. Травматическое повреждение является основной причиной смерти и инвалидности, которое все чаще затрагивает пациентов разного возраста, сложности состояния, социально-экономического статуса и других демографических показателей [5]. Тяжелая травма является частой причиной поступления в ОИТ в травматологических центрах. В одном исследовании половина всех пациентов с травмами, госпитализированных в травматологические центры 1 или 2 уровня, были госпитализированы в ОИТ в какой-то момент госпитализации, причем треть пациентов поступали в ОИТ непосредственно после оценки в отделении неотложной помощи [6].

После обзора патогенеза поздней травматической коагулопатии, в настоящем обзоре будут представлены современные представления о механизмах ее развития и связанного с ней тромботического риска. В первую очередь, будет представлен обзор «поздней» травматической коагулопатии и представлена временная шкала нарушений гемостаза после травмы. Далее будет рассмотрен вклад нарушений растворимых клеточных, эндотелиальных и растворимых бесклеточных компонентов гемостаза. Далее будет представлен обзор клинических аспектов, с которыми сталкиваются врачи-реаниматологи, ведущие пациентов в этой ситуации. Наконец, будет



представлен обзор современных рекомендаций, касающихся распространенных сценариев и новых вопросов, касающихся тромбопрофилактики у пациентов в критическом состоянии.

ОБЗОР ПОЗДНЕЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ КОАГУЛОПАТИИ

Реакция на шок и факторы, связанные с самой травмой, способствуют нарушениям гемостаза, ведущим к «позднему» гиперкоагуляционному фенотипу травматической коагулопатии. Хотя некоторые предполагают, что реанимационные мероприятия также могут быть связаны с поздними гиперкоагуляционными осложнениями, сложно (если не невозможно) отделить это от ошибки выживших, связанной с успешно реанимированными пациентами, прожившими достаточно долго, чтобы испытать тромботические события [7-10]. После первоначальной реанимации пациенты с травмой становятся все более неоднородными, и детальное исследование коагуляционного потенциала у этих пациентов выявит различные и даже конкурирующие тенденции к свертыванию и кровотечению. Эта гетерогенность требует индивидуального мониторинга и лечения пациентов в этой группе. Например, остановка фибринолиза может способствовать тромбозу даже в условиях потребления фибриногена с кровотечением [11]. Фактически, пост-острые нарушения гемостаза в настоящее время являются активной областью изучения, при этом возникает несколько различных фенотипов [12]. Изменчивость этих фенотипов и их сложная временная взаимосвязь с травмой, шоком и реанимацией отражают сложность эндогенной системы гемостаза и её компонентов (**Рисунок 1**). В рамках данного обзора пациенты в пост-острой или поздней фазе травматической коагулопатии обычно будут описываться как в целом протромботические, но всё ещё подверженные риску кровотечения.

Ясно, что эти сложные расстройства являются причиной значительной заболеваемости в условиях ОИТ после окончательной остановки кровотечения. Некоторые из наиболее известных и опасных осложнений в этой группе можно отнести к протромботическому состоянию, вызванному травмой; например, венозная тромбоэмболия. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) включает тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз портomesентериальных вен и тромбоз церебрального синуса; хотя, безусловно, может быть вовлечена любая венозная сосудистая сеть [13]. Политравма является основным независимым фактором риска стационарной ВТЭ [14,15]. Хотя сама травма является независимым фактором риска ВТЭ, многие другие сопутствующие состояния, общие для пациентов с травмами (обездвиженность, повреждение спинного мозга, недавняя операция, центральный венозный доступ) также вносят свой независимый вклад. Эти дополнительные знакомые состояния тромбофилии часто сосуществуют у тяжелобольных



пациентов с политравмой и способствуют тромбозу в нескольких местах как в естественных, так и в экстракорпоральных (например, ЗПТ, центральный венозный катетер) сосудах.

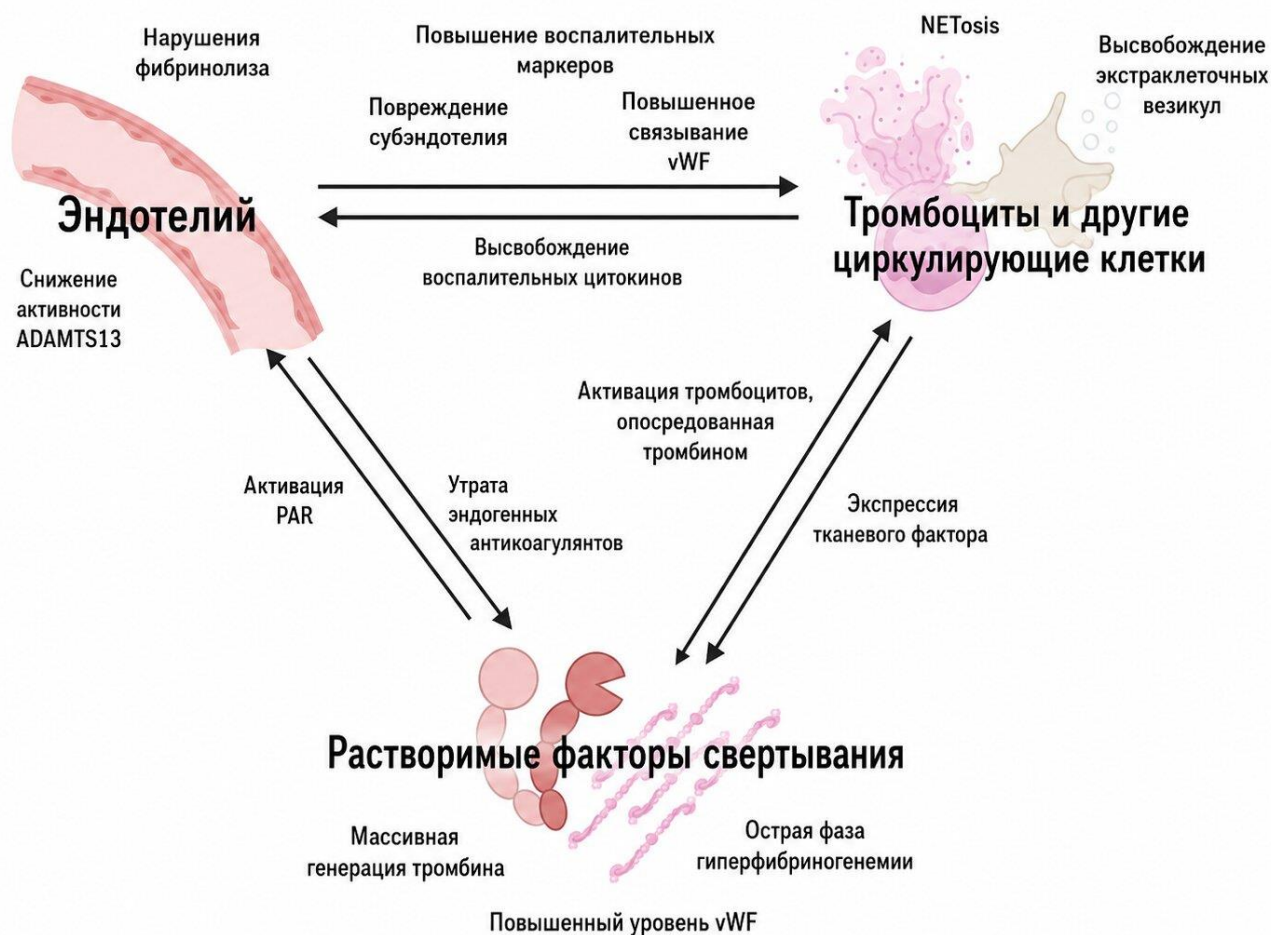


Рисунок 1. Наглядная схема основных факторов и взаимодействий, приводящих к подострому гиперкоагуляционному состоянию после травмы. Основными факторами, способствующими общему протромботическому состоянию после травмы, можно назвать эндотелий и его компоненты, тромбоциты и другие циркулирующие клетки, а также растворимые плазменные факторы свертывания. Однако эти системы тесно связаны и зависят друг от друга, что схематически показано стрелками. **ADAMTS13** - фермент (протеаза), которая циркулирует в крови и расщепляет большие молекулы фактора фон Виллебранда на более мелкие фрагменты; **NET** – нейтрофильные внеклеточные ловушки; **PAR** - протеазо-активируемые рецепторы; **vWF** - фактор Виллебранда.



МЕХАНИЗМЫ ПОДОСТРОГО ПРОТРОМБОТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПОСЛЕ ПОЛИТРАВМЫ

Активация тромбоцитов

Тромбоциты играют центральную роль как в поддержании нормального гемостаза в условиях отсутствия стресса, гомеостаза, так и в восстановлении гемостаза после травмы. Многочисленные адаптивные механизмы, посредством которых они участвуют, были ранее рассмотрены; их сложность и разнообразие функций не соответствуют их простой структуре [16,17]. Эти функции включают в себя важные механические, иммунологические, биохимические и гормональные функции, которые различаются в ближайшие (24 часа) и поздние периоды травматической коагулопатии.

Как и в других областях исследований в этой области, большинство исследований функции тромбоцитов после травмы были сосредоточены на немедленной гипокоагуляционной фазе травмы [18]. Так называемое «истощение» тромбоцитов, при котором гипореактивные тромбоциты плохо способствуют гемостазу, может быть ответом на подавляющие провоспалительные и тромботические стимулы, обычно становясь наиболее выраженными в течение 24–48 часов после травмы [19]. Однако после этого начального периода тенденции к кровотечению тромбоциты повышают риск тромбоза посредством множества механизмов в дополнение к их «первичной» и лучше всего описанной функции как места генерации тромбина. К 3-му дню после травмы тромбоциты становятся доминирующим фактором прочности сгустка, вытесняя вклад фибрина, измеренный с помощью тромбоэластографии [20]. Этот вклад может быть рефрактерным к традиционной тромбопрофилактике низкомолекулярным гепарином.

Другим способом, с помощью которого тромбоциты способствуют поздней травматической коагулопатии, является высвобождение протромботических внеклеточных везикул, а также посредством взаимодействия с везикулами, нагруженными тканевым фактором, которые высвобождаются воспалительными клетками. Сразу после травмы наблюдается массивное системное высвобождение внеклеточных везикул [21,22]. Хотя специфическая роль этих гетерогенных, субмикрометровых, безъядерных телец все еще изучается в спектре здоровья и болезней человека, они явно выполняют прокоагулянтные и провоспалительные функции и связаны с тромбозом [23,24]. Фактически, внеклеточные везикулы, полученные из тромбоцитов, обладают настолько мощным гемостатическим действием, что их предложили в качестве бесклеточной реанимационной среды для пациентов с геморрагическим шоком и продолжающимся кровотечением [25,26]. Их эффективность в обеспечении гемостаза в этой ситуации неудивительно может сопровождаться отсроченным риском тромбоза. В эксперименте по переносу плазмы с использованием модели травмы печени и тромбоза глубоких вен на грызунах микровезикулы, полученные



из тромбоцитов, оказали влияние как на гемостаз, так и на тромбоз в виде уменьшения кровотечения при разрыве печени и увеличения объема венозного тромбоза соответственно [27]. Также недавно было обнаружено, что тромбин может опосредовать высвобождение дополнительных внеклеточных везикул из тромбоцитов, что затем способствует активации тромбина на поверхности тромбоцитов, создавая мощную петлю обратной связи [28]. Интересно, что активированные тромбоциты могут также косвенно способствовать тромбозу, опосредованному внеклеточными везикулами, посредством связывания Р-селектина и PSGL-1 (P-Selectin Glycoprotein Ligand-1 - Лиганд Р-селектина гликопротеин-1) с везикулами, нагруженными тканевым фактором, из других воспалительных клеток [29]. Это взаимодействие обнажает фосфатидилсерин, ключевой липидный каркас для активации факторов свертывания крови [30]. К сожалению, их разнообразие по содержанию, размеру и поверхностным маркерам представляет собой проблему при разработке специфических терапевтических средств для модуляции протромботической тенденции, связанной с везикулами, после травмы. В настоящее время проводятся исследования по фенотипированию циркулирующих внеклеточных везикул после травмы, что может указывать на специфические сигнальные пути или другие патологические механизмы, посредством которых они влияют на тромбоз, и указывать на мишени для вмешательства [31,32]. Эти исследования представляют собой первые шаги к использованию микровезикул, полученных из тромбоцитов, в качестве биомаркеров, вспомогательных гемостатических средств и факторов, влияющих на риск тромбообразования.

Тромбоциты также могут способствовать тромботическим осложнениям посредством активации врожденного иммунитета. Помимо своей основной роли в поддержании гемостаза, тромбоциты выполняют важную вторичную функцию в обеспечении нормального иммунитета. Это позиционирует тромбоциты как ключевого посредника между коагуляцией и врожденным иммунитетом [33]. Связи между коагуляцией и воспалением были предметом тщательного изучения в последнее десятилетие, что имеет серьезные последствия для здоровья и болезней человека [34]. Фактически, роль тромбоцитов в опосредовании или ослаблении тяжести воспалительных заболеваний и тромбовоспаления хорошо известна [35]. Например, роль белка высокой подвижности тромбоцитов группы 1 (HMGB1) оказалась как потенциальным биомаркером, так и мишенью для вмешательства при множественных тромботических заболеваниях, включая травму [36]. Классически HMGB1 представляет собой связанный с повреждением молекулярный паттерн, возникающий из множества типов клеток, которые могут циркулировать после повреждения тканей или инфекции. Воспалительные клетки могут высвобождать растворимый HMGB1, или ядерный HMGB1 может высвобождаться после гибели клетки. Он может распространять воспалительную сигнализацию через Toll-подобные рецепторы 2 и 4



[37,38]. Это делает HMGB1 критически важным связующим звеном между стерильными и инфекционными воспалительными состояниями; т. е. травмой и сепсисом. Однако специфичный для поверхности тромбоцитов HMGB1 участвует как в нормальном гемостазе, так и в патологическом тромбозе после травматического повреждения [39,40]. Повышение уровня циркулирующего HMGB1 можно обнаружить сразу после травмы, но супранормальные уровни сохраняются в течение как минимум 5 дней после травмы, вплоть до протромботической фазы лечения травматической коагулопатии в ОИТ [41]. Терапевтическое ингибирование циркулирующего HMGB1 находится на стадии доклинических исследований, хотя осуществимость и эффективность стратегии ингибирования, ориентированной на тромбоциты, еще не изучены [42-45].

Через процесс, часто называемый иммунотромбозом, тромбоциты также помогают организовать развитие и локализацию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), которые являются еще одним важным связующим звеном между врожденным иммунитетом и тромбозом после травмы. Хотя нейтрофилы способны к NETозу и высвобождению хроматина без участия тромбоцитов *in vitro*, активированные тромбоциты могут влиять на нелитический NETоз, важный врожденный иммунный путь, лучше всего изученный при сепсисе [46,47]. Эта двунаправленная активация приводит к патологическому внутрисосудистому тромбозу, который вызывает дисфункцию органов [48]. Роль NETоза в посттравматической дисфункции органов, воспалении, тромбозе и заживлении тканей является активной областью исследований, при этом большинство исследований по этой теме исторически были сосредоточены на инфекционных состояниях [49,50].

Эндотелиопатия

Эндотелий – сложный, динамичный и крупный орган, физически взаимодействующий со всеми остальными системами органов организма и, как правило, поддерживающий фибринолитический и антикоагулянтный фенотип в условиях отсутствия стресса [51]. Как и тромбоциты, он играет важную и сложную роль в поддержании и восстановлении нормального гемостаза; этот вклад был рассмотрен ранее [52]. Сразу после травмы он защищает от нежелательного внутрисосудистого тромбоза посредством своего физического барьера между циркулирующей кровью и протромботическим субэндотелием, участком, богатым тканевым фактором и коллагеном [53,54]. Люминальная поверхность эндотелия покрыта гликокаликсом, слоем протеогликанов и гликопротеинов, ответственных за физико-химическое стимулирование антикоагулянтной поверхности путем (а) физического отделения циркулирующих тромбоцитов и факторов свертывания от субэндотелия и (б) размещения эндогенных антикоагулянтов (например, гепарансульфата) и фибринолитиков



(например, тканевого активатора плазминогена [tPA] и урокиназного активатора плазминогена [uPA]) на границе кровь-эндотелий [55,56].

Начальный патогенез раннего повреждения эндотелия после травмы, включая отторжение гликокаликса, активацию эндотелиальных клеток и повышенную адгезию провоспалительных и тромботических лейкоцитов и тромбоцитов, был подробно рассмотрен ранее [57]. Более поздние нарушения гемостаза, возникающие вследствие травматической эндотелиопатии, можно классифицировать как связанные с разрушением сосудистого барьера (т.е. отторжением гликокаликса), и другие, связанные с потерей эндогенных люминальных антикоагулянтов и фибринолитических молекул.

Повреждение эндотелия способствует дисфункции органов и тромботическому риску в течение как минимум одной недели после травмы, основываясь на повышении компонентов гликокаликса в кровотоке в течение этого времени [58,59]. В течение этого периода времени в кровотоке обнаруживаются повышенные маркеры повреждения эндотелия, а повышенный растворимый фактор фон Виллебранда (vWF) способствует адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к поврежденному эндотелию. Это дает общую протромботическую тенденцию [60,61]. Уровень ADAMTS13 снижается на ранней стадии травмы, что приводит к увеличению циркуляции сверхбольших мультимеров vWF [62-65] и тромбов в органах. Несоответствие между циркулирующим vWF и ADAMTS13 в первую неделю после травмы способствует тромботической тенденции. Перспективное исследование пациентов с травмами показало, что активность ADAMTS13, как правило, восстанавливалась к 6-му дню после травмы, что позволяет предположить, что тромботический риск, вызванный этим нарушением, может снижаться, пока пациенты с наиболее тяжелыми травмами остаются в больнице [66].

Терапевтические подходы к защите или восстановлению эндотелия после травмы в значительной степени сосредоточены на роли продуктов крови во время начальной реанимации. Имеются существенные доказательства того, что одна или несколько эндогенных молекул плазмы могут предотвратить эндотелиопатию при ранней реанимации на основе плазмы. Хотя было идентифицировано множество молекул-кандидатов, все они являются составными частями плазмы и подчеркивают важность использования стратегии ранней гемостатической реанимации, которая минимизирует кристаллоиды и основана на цельной крови или сбалансированном переливании продуктов [67-69]. Также стоит отметить, что переливание плазмы может ослабить позднюю протромботическую тенденцию за счет восстановления нормальных плазменных антикоагулянтов и предотвращения повреждения эндотелия. Это может показаться нелогичным, поскольку переливание плазмы часто используется для лечения тенденции к кровотечениям. Наконец, доклинические исследования показывают многообещающую роль переливания ADAMTS13 у пациентов с



травмами в снижении адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, которая может способствовать внутрисосудистому тромбозу [63].

Нарушения фибринолиза

Как и плазменная система коагуляции, нормальная фибринолитическая система состоит из сложной сети растворимых ферментативных белков, ко-факторов, рецепторов и ингибиторов, которые ранее были рассмотрены в другом месте [70]. Ее активность строго регулируется множественными взаимодействиями с другими связанными элементами коагуляции (тромбоцитами, тромбином, фибриногеном). Плазмин является основным эффекторным ферментом фибринолиза. Его наиболее хорошо описанная активность заключается в растворении сгустков на основе фибрина, хотя он разрушает многие другие белки, важные для нормального гемостаза, активирует тромбоциты и способствует миграции клеток, иммунитету и выживанию [71-73]. Полифункциональность фибринолитической системы представляет собой изначальную связь между иммунитетом и тромбозом, которая задолго предшествовала более признанному в эволюционном смысле перекрестному взаимодействию системы коагуляции между воспалением и тромбозом [74]. Пламиноген циркулирует в крови как зимоген и требует протеолитической активации tPA для максимизации фибринолитической активности. Существует множество важных циркулирующих эндогенных ингибиторов пламина, которые действуют посредством разнообразных и часто непрямых механизмов. Основной ингибитор пламина, альфа-2-антиплазмин, образует необратимый ковалентный промежуточный комплекс серпин-протеаза после связывания с растворимым пламином в кровотоке [75,76]. Напротив, ингибитор активатора пламиногена-1 (РАI-1) воздействует на активаторы пламиногена, косвенно ингибируя фибринолиз и влияя на другие биологические процессы [77]. Наконец, ингибитор фибринолиза, активируемый тромбином (ТАFI), представляет собой растворимую зимогенкарбоксипептидазу, которая при активации тромбином оказывает антифибринолитическое действие и является примером перекрестных помех коагуляции и фибринолиза, способствующих ауторегуляции образования сгустка *in vivo* [78].

За последние два десятилетия были предприняты усилия, чтобы лучше описать ряд посттравматических фибринолитических фенотипов и их ассоциации с тяжестью травмы, временем после травмы и клинической тенденцией к кровотечению или образованию тромбов. Эти фенотипы в широком смысле называются гиперфибринолизом, физиологическим фибринолизом и остановкой (угнетением) фибринолиза [79]. Недавнее элегантное исследование на грызунах уровней tPA, альфа-2-антипламина и РАI-1 после тяжелой тупой травмы завершилось повествовательным описанием распространенного сценария в ОИТ: «Сразу после травмы фибриноли-



тическая система активировалась; однако ее активация была быстро и интенсивно подавлена [80]». У крыс это преобразование из гиперфибринолиза в остановку фибринолиза происходило биохимически в течение от нескольких минут до нескольких часов. В клинических исследованиях пациентов с травмами, использующих тромбоэластографию (TEG) или PAI-1 в качестве суррогата остановки фибринолиза, сигнатуры остановки можно обнаружить между 1 и 12 часами после травмы [12,81,82]. Остановка является распространенным фенотипом после умеренной или тяжелой травмы. В большом исследовании пациентов с травмами с баллом по шкале тяжести травмы ISS не менее 15 частота остановки фибринолиза при поступлении по данным TEG приближалась к 50% [12]. Факторы риска включают пожилой возраст и черепно-мозговую травму. Была установлена связь между остановкой и неблагоприятными исходами, включая смертность [12,82-85].

Исследование, проведенное Meizoso et al, показало, что у 44% пациентов, поступивших в ОИТ с фенотипом остановки фибринолиза, выявленным по данным TEG при поступлении, остановка сохранялась в течение недели после травмы, что подчеркивает сохраняющиеся трудности, с которыми сталкиваются врачи-реаниматологи, оказывающие помощь пациентам с тяжелыми травмами за пределами острой стадии. Стоит отметить, что ROTEM и TEG технически ограничены в своих возможностях количественной оценки фибринолиза. Их повсеместное применение в клинической практике делает их удобными, но не очень специфичными инструментами для сравнения пациентов. Дальнейшие исследования с использованием комплексов D-димера или ингибитора плазмина могут обеспечить более специфическую оценку фибринолиза в будущих исследованиях. Пока еще не ясно, как именно остановка фибринолиза может повлиять на решения относительно тромбопрофилактики.

Массивное высвобождение тканевого фактора и генерация тромбина

Тканевой фактор — это интегральный мембранный белок, который экспрессируется в адвентиции сосудов, капсулах органов и других местах, не имеющих прямого контакта с кровью. В современном клеточном представлении о гемостазе свертывание обычно инициируется повреждением сосудов или другим протромботическим стимулом. Это приводит к воздействию на клетку, несущую тканевой фактор, ферментативных факторов свертывания крови и ко-факторов, при этом комплексобразование с фактором VIIa инициирует процесс образования нерастворимого сгустка [86]. В нормальных гомеостатических условиях тканевой фактор экспрессируется только в клетках, составляющих «гемостатическую оболочку» (т. е. фибробластах адвентиции, клетках, составляющих капсулу солидных органов, и клетках эпидермиса, кишечника и слизистых оболочек дыхательных путей). Однако стимуляция моноцитов и дендритных клеток провоспалительными цитокинами, например, после травмы и при критических заболеваниях, индуцирует экспрессию тканевого фактора, который



может способствовать тромбозу [87,88]. Появление индуцируемого тканевого фактора происходит вскоре после травмы из-за воздействия на лейкоциты фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-1 β и IL-6; эти цитокины могут иметь длительные повышения в течение дней или даже недель после поступления в больницу [89-91]. Массивное высвобождение тканевого фактора в условиях продолжающегося воспаления может привести к неконтролируемой и неадекватной генерации тромбина, что приводит к микрососудистому тромбозу. Генерация тромбина выше у пациентов с травмой, чем у здоровых пациентов, независимо от шока [92,93]. Неудивительно, что генерация тромбина у этой группы пациентов также была связана с развитием тромбоэмболических событий в течение 30 дней после травмы, несмотря на снижение уровней в течение первого дня поступления [94].

Дополнительные и возникающие протромботические влияния после травмы

Хотя тромбоциты, эндотелий, фибринолиз и растворимые плазменные факторы свертывания играют центральную роль в подостром протромботическом фенотипе после травмы, появляются дополнительные способствующие факторы, которые могут стать интересными целями для лечения и тромбопрофилактики.

Одним из таких новых факторов является миозин скелетных мышц, большой двигательный белок, участвующий в сокращении саркомера. В недавнем исследовании генотипирования экзона 107 пациентов с ВТЭ был выявлен полиморфизм одного нуклеотида в тяжелой цепи миозина скелетных мышц у пациентов с рецидивирующей ВТЭ [95]. В том же исследовании было показано, что миозин скелетных мышц и сердечной мышцы способен замещать липидный и мембранный вклад тромбоцитов и самостоятельно организовывать комплекс протромбиназы, необходимый для генерации тромбина [96]. Кроме того, растворимый миозин скелетных мышц коррелировал с традиционными маркерами статуса коагуляции после травмы; что привело к обнаружению низкого уровня циркулирующего миозина, коррелирующего с гипокоагуляцией [97]. Это имеет очевидные последствия для генерации тромбина и тромбоза после травматического повреждения, которое может высвобождать растворимый миозин в плазму. Антимиозиновые антитела способны подавлять образование тромбина с ещё большей эффективностью в плазме пациентов с травмой по сравнению с контрольной группой [98]. Миозин скелетных мышц при травме может быть биомаркером риска тромбоза или мишенью для профилактики или терапии в будущем.

Неорганические полифосфаты образуют класс тромбогенных молекул, обнаруженных в гранулах тромбоцитов и тучных клетках. Они также синтезируются некоторыми бактериями и могут играть роль в уклонении от иммунных реакций хозяина. Классически функция человеческих полифосфатов ограничивалась активацией



фактора XII в XIIa и, следовательно, не считалась критической для нормального гемостаза. Однако более недавнее внимание к связи между тромбозом и воспалением дало дополнительное понимание тромбогенного потенциала полифосфатов, который предположительно высвобождается после дегрануляции тромбоцитов и тучных клеток после травмы [99]. Недавнее исследование количественно оценило образование тромбина у пациентов с травмой и контрольной группы до и после воздействия ингибиторов полифосфата и продемонстрировало снижение образования тромбина в образцах пациентов с травмой [100]. Авторы приходят к выводу, что неорганические полифосфаты (или другой родственный полианион) способствует образованию тромбина и тромбозу после травмы. Такие ингибиторы могут помочь ослабить эту реакцию и в настоящее время проходят доклинические испытания [101].

Хотя необходимы дальнейшие исследования для выяснения роли этих молекул в протромботическом состоянии после травмы, оба они свидетельствуют о том, что наше понимание травматической коагулопатии продолжает стремительно развиваться.

Несмотря на впечатляющие достижения в понимании поздней травматической коагулопатии и связанного с ним состояния гиперкоагуляции, позволившие нам получить эти механистические данные, оптимальное лечение остаётся важным пробелом в знаниях. Продолжающиеся вопросы о роли гепариноидов в профилактике или лечении микрососудистого тромбоза, протоколы реанимации с использованием плазмы при геморрагическом шоке, а также использование охлажденных или синтетических тромбоцитарных препаратов – всё это новые методы лечения, направленные на смягчение последствий травмы и шока для гемостаза.

КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ ПОЗДНЕЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ

Эндогенные факторы риска тромбоза

ВТЭ является распространенной и потенциально предотвратимой причиной значительной заболеваемости и смертности у пациентов с травмами [102]. Примерно 1 из 5 пациентов, у кого развивается ТЭЛА после травмы, умирает [103,104]. Исследования, сообщающие о частоте, связанной с травмой ВТЭ, сильно различаются по своим оценкам от 7 до 58%, с самыми высокими показателями в когортах, где фармакологическая тромбопрофилактика не предлагается, и где ВТЭ выявляется путем небирательного скрининга у всех пациентов независимо от симптомов [105,106]. Еще более высокие показатели были зарегистрированы среди военнослужащих по сравнению с гражданскими лицами [107]. Последние данные также подтверждают, что многие тромбы в легочных артериях, обнаруженные вскоре после травмы, могут быть не эмболическими, а локальными событиями в легких, приводящими к легочному тромбозу *in situ* [108]. Неясно, следует ли лечить эти события так же, как



ТЭЛА, и эти события невозможно предотвратить, поскольку они распознаются сразу после травмы.

Экзогенные факторы риска тромбоза

Некоторые методы лечения, направленные на лечение травматической коагулопатии во время кровотечения, могут повышать риск ВТЭ. Эмпирическое применение у пациентов с кровотечением и травмой концентрата протромбинового комплекса было связано с более высокой частотой ВТЭ из-за избыточной генерации тромбина [109,110]. Влияние транексамовой кислоты на ВТЭ было предметом горячих дискуссий, поскольку некоторые исследования и первоначальные мета-анализы продемонстрировали повышенный риск ВТЭ, но другие — нет [111,112]. Один из таких анализов пришел к выводу, что результаты крупнейших исследований по транексамовой кислоте и риска тромбоза не следует объединять, что еще больше усложняет определение общего риска [111]. Последний мета-анализ, включающий крупное исследование 2023 года, снова предполагает повышенный риск ВТЭ при использовании транексамовой кислоты с отношением шансов 1,22 и доверительным интервалом 1,03–1,44 [112,113]. В конечном счете, ни одно из крупнейших исследований не подтвердило, что введение транексамовой кислоты является независимым фактором риска ВТЭ после травматического повреждения.

Ни введение фибриногена, ни специфическое соотношение переливания продуктов крови, по-видимому, не связаны с ВТЭ [114]. Хирургическое вмешательство после травмы является явным фактором риска ВТЭ со скорректированным отношением шансов 2,60 и 95% доверительным интервалом 1,66–4,07 [115]. Задержка в фармакологической профилактике ВТЭ более чем на 24 часа связана с примерно двукратным увеличением риска ВТЭ, а пропущенные дозы профилактики также являются распространенным фактором, связанным с ВТЭ. Напротив, использование антикоагулянтов до травмы связано со снижением риска ВТЭ [115]. Некоторые известные факторы риска ВТЭ перечислены в **Таблице 1**.

Таблица 1. Факторы риска ВТЭ после травмы

Эндогенные	Экзогенные
<i>Связанные с пациентом</i> • Пожилой возраст • Ожирение • Мужской пол <i>Связанные с повреждением</i> • Тяжесть травмы • Перелом таза • Перелом нижней конечности • Травма позвоночника • Проникающее ранение	<i>Эмпирическое лечение</i> • Концентрат протромбинового комплекса • Транексамовая кислота? • Фактор VIIa <i>Лечение</i> • Хирургическое лечение травм • Отсроченная фармакологическая профилактика



Прогностические шкалы для венозной тромбоэмболии

Шкала Padua является хорошо валидированным инструментом для оценки риска ВТЭ у нехирургических госпитализированных пациентов, в котором также учитывается наличие травмы. Кроме того, были разработаны шкалы, специфичные для популяции травматологических пациентов. Шкала RAP (Risk Assessment Profile) представляет собой числовую шкалу риска, рассчитываемую в течение 24 часов после поступления, которая учитывает возраст, конкретные виды повреждений, ятрогенные факторы (например, переливание крови или катетеризация бедренной вены) и сопутствующие заболевания, способствующие тромбофилии [116]. Эта модель была валидирована в нескольких исследованиях, однако её ограничения (включая сложность расчёта) также хорошо известны [117]. Шкала TESS (Trauma Embolic Scoring System) была разработана на основе данных 17 000 пациентов из одного американского травматологического центра с целью создания более простой модели оценки риска. Шкала TESS учитывает возраст, шкалу тяжести повреждений (Injury Severity Score – ISS), ожирение, ИВЛ и травму нижних конечностей, поскольку эти факторы были значимыми предикторами ВТЭ. Балл по шкале TESS >6 имел чувствительность 82% и специфичность 84% для прогнозирования ВТЭ. В целом, модель продемонстрировала отличную дискриминационную способность в прогнозировании ВТЭ с площадью под ROC-кривой 0,89 [118]. В другом исследовании на основе данных пациентов из одного китайского травматологического центра была разработана шкала для выявления ТГВ, включающая сходные переменные: возраст, шкалу ISS, индекс массы тела, перелом нижних конечностей. Эти клинические переменные были дополнены данными коагулограммы (D-димер, продукты деградации фибрина и протромбиновое время), что позволило создать шкалу оценки риска ТГВ (DRAS). Эта шкала DRAS прогнозировала ТГВ с площадью под ROC-кривой 0,89 [119]. Следует отметить, что данная шкала не учитывает ТЭЛА. Важно также, что обе когорты были сформированы на основе данных одного центра, и внешняя валидность этих моделей остаётся неопределённой. Кроме того, большинство пациентов в выборке, использованной для создания шкалы TESS, не имели критических травм, и менее 10% из них нуждались в ИВЛ, что ограничивает её способность выявлять риск в условиях ОИТ. Показатели тяжести состояния (например, ИВЛ и госпитализация в ОИТ) не указаны для когорты DRAS. Это подчёркивает необходимость более глубокого понимания важных предикторных переменных ВТЭ после травмы и того, насколько широко эти переменные могут быть применимы.

Ультразвуковой скрининг

Рутинный скрининг с помощью УЗИ увеличивает частоту выявления ВТЭ до 23% по сравнению с 10% при проведении визуализации только по клиническим показаниям [114]. Это указывает на наличие значительной группы пациентов с минимально



выраженной или бессимптомной ВТЭ. Возможно, что рутинный скрининг может приводить к необоснованному началу антикоагулянтной терапии с последующим риском кровотечений, несмотря на отсутствие пользы. Однако рутинный скрининг также может предотвратить развитие массивной ТЭЛА или других осложнений ТГВ. Соотношение риск–польза в этом вопросе было изучено в одноцентровом исследовании, в котором пациенты с травмой (медиана ISS — 14 баллов) были рандомизированы на рутинный скрининг ТГВ нижних конечностей с помощью УЗИ на 1, 3, 7-й день, а затем еженедельно, или на стандартную помощь [120]. Рутинный скрининг действительно привёл к снижению числа внутрибольничных ТЭЛА, однако без влияния на смертность. Различий в частоте кровотечений, связанных с антикоагулянтами, между группами не было. Важно отметить, что ТГВ часто возникала в первые дни после травмы, иногда даже до начала фармакологической тромбопрофилактики. Тромбоз *in situ* в лёгочной артерии может возникать даже в момент травмы. Эти результаты согласуются с одноцентровым ретроспективным исследованием, показавшим более низкую частоту ТЭЛА у пациентов, проходивших рутинный скрининг на ТГВ [121]. Таким образом, рутинный ультразвуковой скрининг может иметь значение после тяжёлой травмы у пациентов с наиболее высоким риском ТЭЛА.

Вязкоэластическое тестирование гемостаза

Вязкоэластическое тестирование гемостаза включает ротационную тромбоэластометрию (ROTEM) и тромбоэластографию (TEG). Роль этих тестов в мониторинге и лечении кровоточивости хорошо известна, однако эти тесты также могут выявлять гиперкоагуляцию. Стандартные коагуляционные и гематологические тесты имеют малую или нулевую прогностическую ценность для оценки тромботического риска у критически больных пациентов, а продукты деградации фибрина также малоинформативны у пациентов после травмы и операций. Большая часть соответствующих работ выполнена в хирургических популяциях. Мета-анализ исследований у послеоперационных пациентов показал, что максимальная амплитуда (МА) 65 мм на первые сутки после операции по поводу травмы ассоциировалась с риском ВТЭ, хотя и с низкой прогностической способностью [122]. В исследовании пациентов, перенесших операцию по поводу перелома шейки бедра, было показано, что время образования сгустка (CFT) менее 65 с перед операцией обладало отличной прогностической способностью в отношении развития симптоматической ВТЭ после операции [123].

Что касается травматологических пациентов, не подвергавшихся хирургическому вмешательству, одноцентровое проспективное исследование показало, что гиперкоагуляционный профиль по данным вязкоэластического теста (определяемый как время реакции (R) ниже, угол (α) выше или МА выше референсных значений)



ассоциировался с повышенным риском ТГВ у пациентов с травмой по данным рутинного ультразвукового скрининга конечностей [124]. Важно отметить, что 85% пациентов с травмой в этом исследовании имели гиперкоагуляцию на момент поступления, что является исключительно высокой частотой по сравнению с 7%, выявленными в другом исследовании, где гиперкоагуляция определялась как повышенное значение G [125]. Частота гиперкоагуляции в этой популяции пациентов, у которых может быть активное кровотечение и которые сохраняют риск кровотечения, наглядно иллюстрирует дилемму, с которой сталкиваются реаниматологи. Как ROTEM, так и TEG могут помочь клиницистам стратифицировать риск тромбоза и кровотечения у отдельных пациентов, у которых эти тенденции могут быть неоднородными. Таким образом, вязкоэластическое тестирование гемостаза демонстрирует перспективность для прогнозирования ВТЭ после травмы, однако множественность определений гиперкоагуляции и ограниченность имеющихся данных в настоящее время не позволяют дать чёткие рекомендации.

Тромбопрофилактика у пациентов с политравмой в ОИТ

Доказано, что эффективные стратегии тромбопрофилактики снижают частоту ВТЭ по крайней мере в 3 раза [102,104,126]. В настоящее время фармакологическая тромбопрофилактика повсеместно признана стандартом помощи для госпитализированных пациентов [127–130]. Однако в клинической практике сохраняются различия, частично обусловленные расхождениями в рекомендациях международных руководств (**Таблица 2**), но также и неопределённостью в отношении оптимизации исходов для отдельных пациентов с конкурирующими рисками тромбоза и кровотечения. Этот баланс рисков особенно характерен для пациентов с политравмой. У этих пациентов обычно самый высокий риск ВТЭ среди всех госпитализированных пациентов, в то время как у них может сохраняться кровотечение или требоваться проведение процедур; кроме того, у них чаще развивается органная недостаточность, например, острая почечная дисфункция, с сопутствующими рисками кровотечения.

Типы тромбопрофилактики

Механические методы

Компрессионный трикотаж с градуированным давлением и устройства для перемежающейся пневматической компрессии (ППК) являются широко используемыми методами снижения внутрибольничной ВТЭ. Эффективность компрессионного трикотажа в условиях травмы не проверялась в РКИ, однако в настоящее время наблюдается общий отказ от их использования после результатов исследования GAPS, которое не показало преимущества во всех группах госпитализированных пациентов [131].



Напротив, имеются данные более высокого качества в пользу применения устройств ППК. В недавнем Кокрейновском обзоре сделан вывод о том, что комбинация ППК и фармакологической тромбопрофилактики по сравнению с применением каждого из методов в отдельности снижает риск как ТЭЛА, так и ТГВ [132]. Хотя это преимущество сопровождалось более высокой частотой клинически значимых кровотечений, при использовании одних только устройств ППК этого риска не наблюдалось.

Кава-фильтры (фильтры нижней полой вены)

Чаще всего кава-фильтры устанавливаются с профилактической целью или в составе лечебной стратегии у пациентов, которым антикоагулянтная терапия противопоказана из-за неприемлемого риска кровотечения. В недавнем мета-анализе сделан вывод, что профилактическая установка кава-фильтров может обеспечить умеренное снижение риска ТЭЛА, однако повышение риска ТГВ не позволяет достичь консенсуса в отношении их пользы [126]. Современные рекомендации не поддерживают рутинное применение кава-фильтров у пациентов, которым может быть проведена антикоагулянтная терапия, или для первичной профилактики [133]. В тех случаях, когда кава-фильтры всё же используются, существует единодушное мнение, что их следует удалять как можно скорее, как только это становится клинически возможным. Эта стратегия подтверждается данными РКИ, проведённого в Австралии: у 198 пациентов со средней продолжительностью стояния фильтра 55 дней не было зарегистрировано отдалённых осложнений [134].

Фармакологическая тромбопрофилактика

Рекомендации американских и европейских профессиональных обществ предлагают НМГ в качестве препарата первой линии для фармакологической тромбопрофилактики, с использованием НФГ в качестве альтернативы, особенно у пациентов с выраженной почечной дисфункцией [127,135]. Рекомендации по применению фиксированных доз (часто градация в зависимости от массы тела/индекса массы тела) или, в некоторых случаях, титрации под контролем уровня анти-Ха, существенно различаются. Важно отметить, что пациенты с ЧМТ требуют особого подхода в связи с риском увеличения объема внутричерепной гематомы, и в данном разделе они не рассматриваются. Учитывая удобство перорального приёма, растёт интерес к применению аспирина и прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для профилактики. Применение одного аспирина для профилактики будет рассмотрено далее в этом обзоре. Хотя имеющиеся исследования у пациентов с политравмой носят ретроспективный характер, накапливаются данные о том, что ПОАК могут быть безопасны и эффективны для профилактики ВТЭ после травмы у пациентов с энтеральным доступом и при отсутствии других противопоказаний [136–138].





Таблица 2. Сводная информация о рекомендациях по тромбопрофилактике от соответствующих профессиональных обществ

	Руководства AAST • Rappold, 2021 (ОИТ) • Yorkgitis, 2022 (стационарные пациенты) • Berndtson, 2024 (выписка)	Руководство ASH • Anderson, 2019	Европейские руководства • С. Heim, 2024; • Rossaint 2023 (Общевропейская целевая группа) • С. Heim 2023 (Европейское общество анестезиологии и интенсивной терапии)	Руководство NICE • NG89, 2019
Тип руководства	Специальное для травм	Общее	Специальное для травм	Общее
Механическая тромбопрофилактика				
Компрессионные чулки с градуированной компрессией	Не указано	Рекомендуется использование механической тромбопрофилактики (не указано), особенно в тех случаях, когда нельзя использовать фармакологическую тромбопрофилактику	Не рекомендуется	Может использоваться в качестве метода механической тромбопрофилактики
Пережимающаяся пневматическая компрессия	Не указано	Рекомендуется использование механической тромбопрофилактики (не указано), особенно в тех случаях, когда нельзя использовать пероральную тромбопрофилактику	Рекомендует использовать всем пациентам, и особенно тем, у кого риск кровотечения препятствует применению фармакологической тромбопрофилактики	Предлагается всем пациентам с серьезными травмами и продолжать до восстановления мобильности
Фильтры нижней полой вены	Не поддерживает рутинную установку; Использовать только для лиц с очень высоким риском, которые не могут получать фармакологическую тромбопрофилактику в течение длительного периода	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Предполагается не использовать фильтры нижней полой вены рутинно
Фармакологическая тромбопрофилактика				



Начало тромбопрофилактики	Раннее применение на основе учета риска Низкий риск кровотечения: немедленное применение, Умеренный и высокий риск кровотечения: в течение 48 часов	Использовать при низком риске кровотечения Не применять при высоком риске кровотечения	Старт тромбопрофилактики не позднее чем через 24 часа после остановки кровотечения	Рассмотрите возможность тромбопрофилактики, как только риск тромбообразования превысит риск кровотечения. Проводите оценку состояния ежедневно.
Препараты	НМГ (Эноксапарин)	НМГ или НФГ	НМГ	НМГ
Дозировка	30 мг 2 р/д (если >65 лет, <50 кг, клиренс креатинина <60 мл/мин); 40 мг 2 р/д (если <65 лет, >50 кг, клиренс креатинина >60, индекс массы тела <30); 0,5 мг/кг 2 р/д (индекс массы тела >30).	Не указано	Предпочтительна коррекция дозы (но недостаточно доказательств в поддержку одного метода)	Не указано
Коррекция по массе тела	Да – как указано выше (скорректированный вес и/или ИМТ)	Не указано	Да (или анти-Ха)	Не указано
Мониторинг коагуляции				
Анти-Ха	Цель: пиковое значение – 0,2–0,4 МЕ/мл Минимальное значение 0,1–0,2 МЕ/мл	Не указано	Недостаточно доказательств	Не указано
Тромбоэластография	Не указано	Не указано	Нет	Не указано
НМГ или НФГ при почечной дисфункции	При клиренсе креатинина <30 мл: - НФГ 5000 МЕ 3 раза в день (ИМТ <30) - НФГ 7500 МЕ 3 раза в день (ИМТ >30)	Не указано	Не указано	Не указано



Продолжительность фармакологической тромбопрофилактики	Весь период стационарного лечения	Не указано	Не указано	Минимум 7 дней стационарного лечения
Выявление тромбоза глубоких вен голени	Обследовать бессимптомных пациентов только при очень высоком риске венозной тромбоэмболии	Не указано	Не указано	Не рекомендуется
Продление терапии после выписки из стационара	• Перелом конечности или таза: аспирин 81 мг два раза в день в течение 28 дней • Травма спинного мозга: НМГ в течение 3-х месяцев • ЧМТ: НМГ в течение 28 дней (НМГ = эноксапарин 30 мг два раза в день)	Не указано	Не указано	Нет конкретных рекомендаций по продлению терапии после выписки из стационара более чем на 7 дней для пациентов с травмами

ИМТ - индекс массы тела, **AAST** (American association for the surgery of Trauma) - Американская ассоциация хирургии травмы, **ASH** (American society of Hematology) - Американское общество гематологии, **NICE** (National Institute of health and care Excellence) - Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи.



Время начала

Большинство международных руководств рекомендуют начинать фармакологическую тромбопрофилактику на ранних сроках после травмы, хотя конкретные сроки варьируют от 24 до 48 часов (Американская ассоциация хирургии травмы и Европейское общество анестезиологии и интенсивной терапии) до более индивидуализированного подхода «когда тромботический риск превышает риск кровотечения» (Европейские и британские рекомендации). РКИ в этой области не проводились. Крупное обсервационное исследование с участием более 14 000 пациентов с тяжёлой травмой (ISS ≥ 15 баллов) показало, что начало фармакологической тромбопрофилактики в течение 24 часов после поступления ассоциировалось с наименьшей частотой ВТЭ (3,0%) по сравнению с отсроченным лечением, при этом частота ВТЭ прогрессивно возрастала с увеличением задержки, достигая 9% при начале профилактики после 72 часов [139]. Аналогичные результаты были получены в проспективном исследовании среди молодых взрослых, подтвердившем трёхкратное увеличение риска ВТЭ у пациентов, получавших фармакологическую тромбопрофилактику после 24 часов [140]. Важно отметить, что, несмотря на рекомендации по ранней профилактике, наблюдение очень ранней ВТЭ (в течение 24 часов) и тромбоза *in situ* лёгочной артерии при поступлении указывает на то, что тромбоэмболические события у пациентов с травмой не могут и не должны рассматриваться как «никогда не случающиеся», поскольку не всегда существует возможность адекватно предотвратить эти ранние события [7,108,141].

НМГ с коррекцией дозы по массе тела

Данные, подтверждающие применение дозирования НМГ с учётом веса у пациентов с травмой, ограничены. В этой области нет РКИ, но, несмотря на это, подходы с коррекцией дозы по массе тела всё чаще используются. Вторичный анализ обсервационного исследования CLOTT-1 сравнивал эноксапарин с коррекцией дозы по массе тела (0,45–0,55 мг/кг дважды в сутки) с фиксированными дозами (30 мг дважды в сутки или 40 мг один раз в сутки) у молодых пациентов (в возрасте 18–40 лет). Различий в частоте ВТЭ между группами не выявлено: скорректированное отношение шансов 0,75; 95% ДИ 0,38–1,48. Однако обе стратегии были признаны безопасными: частота осложнений, связанных с НМГ, составила 1,0%, межгрупповых различий не было [140]. Следует отметить, что недавние данные сообщают о частом дефиците антитромбина после тяжёлой травмы, что может способствовать резистентности к гепариноидам у пациентов с травмой [142].

Мониторинг активности анти-Ха



Мониторинг активности анти-Ха при профилактических дозах НМГ не является стандартом помощи в большинстве стран и не практикуется в большинстве учреждений. Лабораторное определение анти-Ха активности во время рутинного профилактического введения НМГ обычно применяется для исключения передозировки в случае клинического подозрения. Обсервационные данные показывают, что у пациентов с травмой уровни анти-Ха часто ниже ожидаемых, однако данные не подтверждают, что коррекция дозы снижает частоту ВТЭ. Одним из объяснений этого может быть задержка в достижении профилактических уровней анти-Ха при оптимизации дозы. Важно отметить, что ни в одном из двух исследований по этой теме не сообщалось о выборе реактива для определения анти-Ха или о том, содержал ли он экзогенный антитромбин [143,144].

Выбор дозы НМГ под контролем TEG

В РКИ 2016 года с участием 185 пациентов с травмой и хирургических пациентов сравнивался стандартный профилактический режим (эноксапарин 30 мг дважды в сутки) с дозированием под контролем TEG 5000 с использованием стандартных цитратных и гепариназных проб. В группе TEG-контроля дозы эноксапарина титровались до тех пор, пока время R на стандартной TEG не превышало время R на TEG с гепариназой из того же образца на 1–2 минуты [145]. Авторы не обнаружили различий в частоте ВТЭ, однако в группе TEG-контроля наблюдалось увеличение кровотечений (5,6% против 13,0%; $p = 0,08$), особенно у пациентов, получавших наибольшие дозы эноксапарина.

Почечная дисфункция

Несмотря на почечный клиренс эноксапарина и доказанное повышение концентрации препарата в крови у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью, применение профилактических доз эноксапарина в этой группе пациентов всё же может быть оправдано. В исследовании PROTECT в заранее определённом подгрупповом анализе пациентов с тяжёлой почечной дисфункцией на момент поступления в ОИТ (клиренс креатинина <30 мл/мин), включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью, не было выявлено различий в частоте кровотечений или тромбозов при сравнении дальтепарина в дозе 5000 МЕ ежедневно и НФГ в дозе 5000 МЕ дважды в сутки [146]. В отличие от профилактических доз, при терапевтической антикоагуляции эноксапарином (1 мг/кг в сутки) риск кровотечений возрастает [147]. НМГ должен применяться с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью.

Аспирин для тромбопрофилактики



Хотя НМГ по-прежнему считается препаратом первой линии для профилактики, существует определённый интерес к применению аспирина после значительного количества исследований у ортопедических пациентов [148]. Исследование PREVENT CLOT включало 12 211 взрослых пациентов с травмой, у которых был либо перелом конечности, требующий операции, либо перелом таза. Пациенты были рандомизированы для получения эноксапарина 30 мг дважды в сутки (стандартная профилактика) или аспирина 81 мг дважды в сутки на протяжении всей госпитализации и, возможно, после выписки в соответствии с местными протоколами [149]. Первичной конечной точкой была смертность. Смертность составила 0,73% при НМГ против 0,78% при аспирине (p — не значимо), что подтверждает не меньшую эффективность аспирина в отношении смертности. Однако частота ТГВ была выше при применении аспирина: 1,7% (НМГ) против 2,5% (аспирин). Этот результат был воспроизведён в других крупных РКИ, сравнивающих НМГ и аспирин в ортопедии, что должно заставить клиницистов задуматься о повсеместном внедрении монотерапии аспирином для тромбопрофилактики [150]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, являются ли безопасность и эффективность монотерапии аспирином достаточными у пациентов с политравмой.

В значительно меньшем исследовании ($n = 329$) — одноцентровом открытом исследовании ADAPT — была предпринята попытка оценить эти препараты более глобально с использованием комбинированной конечной точки, включающей кровотечения, раневую инфекцию, ТГВ, ТЭЛА и смерть через 90 дней. Были выбраны те же критерии включения, и сравнивался аспирин 81 мг дважды в сутки с НМГ (эноксапарин 30 мг дважды в сутки с коррекцией дозы по анти-Ха). Было установлено, что НМГ обеспечивает эффект от «отсутствия пользы» до «умеренной общей пользы» по сравнению с аспирином, с тенденцией к большему числу событий при анализе выживаемости без событий в группе НМГ в течение 90 дней [151].

Изучалось также добавление аспирина к НМГ. В крупном ($n = 10\,532$) ретроспективном анализе базы данных травматологического центра США одновременное применение этих двух препаратов привело к снижению относительного риска ВТЭ на 43% [152].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время стремительно накапливается объём данных, изучающих основы гемостатической дисфункции в отделениях интенсивной терапии после травматического повреждения. Эти пациенты остаются в зоне высокого риска одновременного развития тромбэмболических и геморрагических осложнений, а также тромбозопосредованной органной дисфункции. Хотя новые захватывающие стратегии, направленные на коррекцию этой дисфункции, находятся на стадии доклинических



испытаний, ранняя и агрессивная тромбопрофилактика в соответствии с клиническими рекомендациями имеет первостепенное значение для минимизации заболеваемости, связанной с поздним синдромом травматической коагулопатии. Реаниматологи должны хорошо ориентироваться в факторах тромботического риска и стратегиях профилактики у этой категории пациентов для обеспечения оптимальной помощи.

Библиография доступна в оригинальной англоязычной версии данной статьи по адресу:

Reed et al. *Annals of Intensive Care* (2025) 15:163

<https://doi.org/10.1186/s13613-025-01587-0>