

TROMBOELASTOMETRIJOS NAUDA PROGNOZUOJANT INTRAOPERACINIO NUKRAUJAVIMO APIMTĮ IZOLIUOTĄ GALVOS SMEGENŲ TRAUMĄ PATYRUSIEMS NEUROCHIRURGINIAMS PACIENTAMS

Marius Rimaitis¹, Diana Bilskienė¹, Giedrė Diržytė¹, Tomas Tamošaitis², Rimantas Vilcinis²,
Andrius Macas¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija, Medicinos fakultetas,
Anesteziologijos klinika, ²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademija,
Medicinos fakultetas, Neurochirurgijos klinika

Raktažodžiai: galvos smegenų trauma, koagulopatija, kraujavimas, viskoelastiniai tyrimai, tromboelastometrija.

Santrauka

Koagulopatija (KP) yra vienas iš nedaugelio modifikuojamų veiksnių, susijusių su nepalankiomis galvos smegenų traumą (GST) patyrusių pacientų gydymo baigtimis ir mirštamumu. Iki šiol diskutuojama dėl KP diagnostikos ir gydymo taktikos šioje populiacijoje. Viskoelastiniai kraujo krešėjimo tyrimai dinamiškai atspindi visą krešulio formavimosi ir irimo kinetiką, todėl yra potencialiai pranašesni už standartinius tyrimus. Tikėtina, kad rotacinė tromboelastometrija (ROTEM) gali geriau nei standartiniai kraujo krešėjimo tyrimai (SKT) atspindėti koaguliacijos būklę ir numatyti kraujavimą.

Darbo tikslas. Palyginti priešoperacines izoliuotą GST patyrusių pacientų SKT ir ROTEM reikšmes bei įvertinti šių tyrimų vertę prognozuojant intraoperacinio nukraujavimo apimtį.

Tyrimo metodika. Atliktas perspektyvus bandomasis stebimasis klinikinis tyrimas. Jame dalyvavo 32 ūminę izoliuotą GST patyrę pacientai, kuriems atliktos kraniotomijos operacijos. Galvos smegenų traumos sunkumas vertintas pagal GKS. Pacientų kraujo krešėjimo profilis vertintas prieš operaciją atliekant SKT ir ROTEM. Nukraujavimas > 300 ml laikytas reikšmingu. Pagal nukraujavimą pacientai suskirstyti į mažo nukraujavimo (MN) ir reikšmingo nukraujavimo (RN) grupes ir atlikta palyginamoji analizė.

Rezultatai. KP paplitimas studijos kohorte, priklausomai nuo diagnostikos taktikos, buvo nuo 31,3 iki 53,1 proc. Daugelis ROTEM parametrų (CT, CFT,

α -kampas, A10, MCF) tarp MN (n = 16) ir RN (n = 16) grupių skyrėsi statistiškai reikšmingai, tuo tarpu SKT grupėse skyrėsi tik fibrinogeno koncentracija. Koagulopatija, nustatyta pagal ROTEM ir pagal SKT/ROTEM, buvo reikšmingai susijusi su didesniu nukraujavimu (atitinkamai p = 0,022 ir p = 0,013). ROTEM specifškumas prognozuojant RN buvo 87,5 proc., o jautrumas – 50 proc. RN prognozavimui patsiteklus abi krešėjimo sistemos tyrimo strategijas fiksuotas geresnis jautrumo ir specifškumo balansas – atitinkamai 69 ir 75 proc.

Išvada. Priešoperaciniai ROTEM patloginiai pokyčiai buvo statistiškai reikšmingai susiję su didesniu izoliuotą GST patyrusių pacientų nukraujavimu. Mūsų studijoje ROTEM pasirodė specifška, tačiau nepakankamai jautri prognozuojant reikšmingą nukraujavimą, todėl standartinių kraujo krešėjimo tyrimų vaidmuo išlieka svarbus. Reikalingos tolimesnės studijos, patvirtinančios viskoelastinių tyrimų naudą GST patyrusiems pacientams.

Įvadas

Neurochirurginiai pacientai sudaro specifšką ir itin pažeidžiamą pacientų grupę kraujo krešėjimo sutrikimų požiūriu, nes izoliuotos galvos smegenų traumos (GST) atveju grėsmė gyvybei dažniausiai kyla ne dėl paties nukraujavimo, o dėl kaukolės viduje išsiliejusio kraujo sukuriama masės efekto [1].

Koagulopatiją (KP) po GST galima apibūdinti kaip kompleksinę hiperkoaguliacinę ir hipokoaguliacinę būklę, susijusią su antrinių išeminių ir hemoraginių pažeidimų atsiradimu. KP išsivystymo patofiziologija šioje pacientų populiacijoje išlieka diskutuotina. Manoma, kad ji atsiranda dėl audinių

faktoriaus išsiskyrimo iš pažeisto nervinio audinio į sisteminę kraujotaką, hiperfibrinolizės, šoko ir hipoperfuzijos sąlygoto proteino-C kelio aktyvinimo, diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos bei trombocitų disfunkcijos (1 pav.) [2,3].

Standartiniai kraujo krešėjimo tyrimai (SKT), tokie kaip protrombino indeksas (SPA), tarptautinis normalizuotasis santykis (TNS), dalinis aktyvintas tromboplastino laikas (DATL), trombocitų skaičius (PLT), fibrinogeno koncentracija (FIB) yra vertingi, tačiau jų dažnai nepakanka norint visapusiškai įvertinti paciento hemostazę. Europos kraujavimo valdymo gairėse vis labiau akcentuojami standartinių krešėjimo tyrimų (SKT) trūkumai prognozuojant intraoperacinį kraujavimą ir daugeliu atvejų rekomenduojama kliautis struktūrizuota pacientų apklausa bei standartizuotais klausimynais apie kraujavimo anamnezę [4,5]. Deja, GST patyrusių pacientų prasmingai apklausti dažniausiai neįmanoma, anamnezė lieka neaiški, o laboratoriniai tyrimai yra vienintelė priemonė galimai kraujavimo rizikai nustatyti [6].

Viskoelastiniai tyrimai (rotacinė tromboelastometrija – ROTEM bei tromboelastografija – TEG) analizuoja ne kurį nors vieną hemostazės komponentą ar faktorių, o dinamiškai atspindi visą krešulio formavimosi ir irimo kinetiką (1 lentelė) [2,3]. Nors viskoelastiniai tyrimai neurochirurgijoje nėra rutiniškai naudojami, jų potencialas hemostazės stebėsenai ir tikslinei jos korekcijai esant GST yra nemažas [7]. Tikėtina, kad ROTEM gali geriau nei SKT atspindėti realią GST patyrusių koaguliacijos būklę ir numatyti kraujavimą [8,9].

Darbo tikslas – palyginti priešoperacines izoliuotą GST patyrusių neurochirurginių pacientų SKT ir ROTEM reikš-

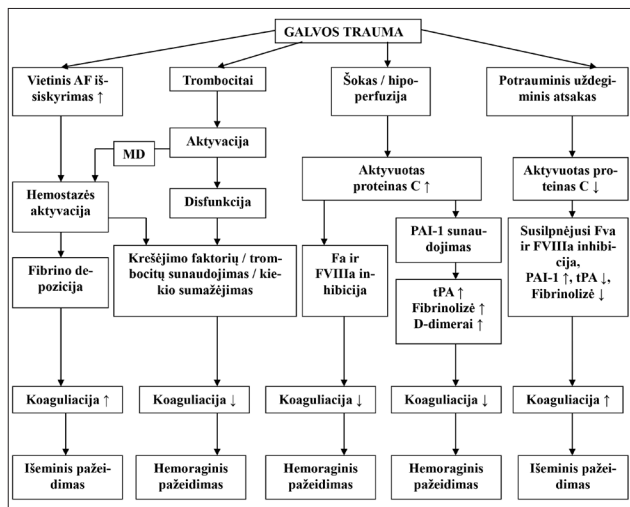
mes bei įvertinti šių tyrimų vertę prognozuojant intraoperacinio nukraujavimo apimtį.

Tyrimo medžiaga ir metodas

Atliktas perspektyvus bandomasis stebimasis klinikinis tyrimas tretinio lygio neurochirurgijos centre. Įtraukti pacientai, patyrę ūminę (per pastarąsias 48 valandas) izoliuotą GST, kuriems buvo atlikta skubi kraniotomija. Neįtraukti pacientai, patyrę politraumą, sergantys hematologinėmis ligomis, vartojantys antikoagulantus ar antiagregantus. Izoliuota GST konstatuota tuomet, kai galvos pažeidimas pagal AIS skalę (sutrumpinta pažeidimo skalė, angl. *Abbreviated Injury Scale*) buvo sunkesnis už vidutinį ($AIS_{galva} \geq 3$), o kitų kūno sričių – vidutinis ar lengvesnis ($AIS_{ekstrakranialiai} < 3$). AIS skalėje skirtingų kūno sričių (galvos, veido, krūtinės/krūtinės ertmės organų, pilvo/pilvo ir dubens organų, galūnių/kaulinio dubens, paviršinių struktūrų) pažeidimo sunkumas vertinamas balais nuo 0 (nėra sužalojimo) iki 6 (mirtinas sužalojimas) (2 lentelė) [10]. Galvos smegenų traumos sunkumas vertintas pagal Glasgow komų skalę (GKS), kur 8 balai ir mažiau – sunki, 9–12 balų – vidutinio sunkumo, o 13–15 balų – lengva GST. Prieš operaciją atlikti standartiniai kraujo krešėjimo tyrimai (SPA, TNS, DATL, PLT, FIB) ir ROTEM (EXTEM – išorinio krešėjimo kelio TEM, INTEM – vidinio krešėjimo kelio TEM, FIBTEM – fibrinogeno polimeriza-

1 lentelė. Kraujo krešėjimo tyrimai ir jų galimybės

TNS – tarptautinis normalizuotasis santykis; DATL – dalinis aktyvintas tromboplastino laikas. Modifikuota pagal [2,3].



1 paveikslas. Galvos smegenų traumos ryšys su koagulopatija
Fa – aktyvintas krešėjimo faktorius V; FVIIIa – aktyvintas krešėjimo faktorius VIII; MD – mikrodalelės; PAI-1 – plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius-1; AF – audinių faktorius; tPA – audinių plazminogeno aktyvatorius.
Modifikuota pagal [2,3].

Nuo krešėjimo faktorių priklausomas krešėjimas	Fibrinolizė	Trombocitai
TNS / Protrombino laikas	D-dimerai	Trombocitų skaičius
DATL	Fibrinogeno skilimo produktai	Kraujavimo laikas
Fibrinogeno koncentracija	Plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius-1	Trombocitų funkcijos analizatorius (PFA-100)
Trombino laikas	Viskoelastiniai tyrimai	Greitas trombocitų funkcijos tyrimas (VerifyNow)
Trombino-anti-trombino III komplekso kiekis		Viso kraujo impedanso agregometrija (Multiplate)
Protrombino skilimo fragmentai 1 ir 2		Viskoelastiniai tyrimai
Viskoelastiniai tyrimai		

cijos TEM). Koagulopatija laikyta SPA < 70 proc., TNS > 1,2, DATL > 38 s, PLT < 100*10⁹/l, FIB < 1,5 g / l ir / ar bent vieno ROTEM parametro nuokrypis nuo normalių verčių: EXTEM CT > 80 s, EXTEM CFT > 159 s, EXTEM MCF < 50 mm, INTEM CT > 240 s, INTEM CFT > 110 s, INTEM MCF < 50 mm, FIBTEM MCF < 9 mm. Nukraujavimas > 300 ml laikytas reikšmingu. Pacientai suskirstyti į reikšmingo nukraujavimo (RN) ir mažo nukraujavimo (MN) grupes bei atlikta palyginamoji analizė.

Statistiniam gautų duomenų apdorojimui naudota IBM SPSS 23.0 programinė įranga. Kiekybiniai normalieji dydžiai išreikšti vidurkiais (nurodant standartinius nuokrypius, SN) ir grupėse lyginti taikant parametrinį Stjudento (*Student*) t kriterijų nepriklausomoms imtims. Kiekybiniai nenormalieji dydžiai ir kokybiniai požymiai analizuoti naudojant neparimetrinius Mano Vitney (*Mann-Whitney*) U bei Pirono (*Pearson*) chi kvadrato testus ir išreikšti absoliučiaisiais skaičiais, nurodant procentinę dalį, ar medianomis, nurodant tarpkvartilinius intervalus (Q1–Q3). Statistinio reikšmingumo lygmuo – $p < 0,05$.

Rezultatai

Įtraukimo į studiją kriterijus 2017-aisiais metais atitiko 32 pacientai. Mažo nukraujavimo (MN) ir reikšmingo nukraujavimo (RN) grupes sudarė po 16 pacientų. Vidutinis pacientų amžius buvo 53 (SN 16,68) metai, vyrai sudarė 59,4 proc. (n = 19). Daugumai pacientų (56,3 proc., n = 18) galvos kompiuterinės tomografijos metu nustatytas kombinuotas intrakranijinis pažeidimas, o dažniausia dominuojanti patologija – subdurinė hematoma (68,8 proc., n = 22). Sunki galvos trauma, vertinant pagal GKS, konstatuota 18 (56,3 proc.) pacientų, vidutinio sunkumo – 8 (25 proc.), o lengva – 6 (18,8 proc.) pacientams. GKS balų mediana studijos kohorte buvo 7 (5–11).

2 lentelė. Pažeidimo sunkumo klasifikacija pagal AIS skalę [10].

Balas	Pažeidimo sunkumas
0	Nėra pažeidimo
1	Lengvas
2	Vidutinis
3	Pavojingas
4	Sunkus
5	Kritinis
6	Mirtinas

Anestezijos trukmė kraniotomijų metu buvo 170 (150–180) min. Visi pacientai prieš operaciją anesteziologniu požiūriu vertinti 3 ar aukštesne klase pagal Amerikos anesteziologų draugijos (ASA)

3 lentelė. Visų tirtų pacientų bei mažo ir reikšmingo nukraujavimo grupių pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys

GKS, Glasgow komų skalė; GST, galvos smegenų trauma; SDH, subdurinė hematoma; SAH subarachnoidinė hematoma; EDH, epidurinė hematoma; ICH intracerebrinė hematoma.

* Statistiškai reikšmingi skirtumai, $p < 0,05$.

Pacientų demografinės ir klinikinės charakteristikos			
	Iš viso (n = 32)	MN (n = 16)	RN (n = 16)
Demografinės charakteristikos			
Amžius, metai (vidurkis (SN))	53,31 (16,68)	49,38 (13,41)	57,25 (19,03)
Svoris, kg (vidurkis (SN))	77,78 (11,68)	75,31 (13,83)	80,25 (8,82)
Ūgis, cm (vidurkis (SN))	172,53 (9,05)	169,75 (9,20)	175,31 (8,24)
Lytis, vyrai	19 (59,4%)	7 (43,8%)	12 (75%)
Traumos charakteristikos			
GKS (mediana (Q1–Q3))	7 (5–11)	10 (5,5–13,5)	5,5 (4–10)*
GST sunkumas (GKS)			
Sunki	18 (56,3%)	7 (43,8%)	11 (68,8%)
Vidutinė	8 (25,0%)	3 (18,8%)	5 (31,3%)
Lengva	6 (18,8%)	6 (37,5%)	0 (0,0%)*
Traumos mechanizmas			
Didelės energijos	4 (15,5%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)
Mažos energijos	28 (84,5%)	14 (87,5%)	14 (87,5%)
GST tipas			
SDH	9 (28,1%)	6 (37,5%)	3 (18,8%)
SAH	1 (3,1%)	1 (6,3%)	0 (0%)
EDH	4 (12,5%)	1 (6,3%)	3 (18,8%)
Kombinuotas pažeidimas	18 (56,3%)	8 (50%)	10 (62,5%)
Vyraujantis pažeidimas			
ICH	2 (6,3%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)
SDH	22 (68,8%)	12 (75%)	10 (62,5%)
SAH	1 (3,1%)	1 (6,3%)	0 (0%)
EDH	5 (15,6%)	1 (6,3%)	4 (25%)
Kontūzija	2 (6,3%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)
Vidurio linijos nuokrypis			
< 0,5 cm	8 (25%)	4 (25%)	4 (25%)
≥ 0,5 cm	24 (75%)	12 (75%)	12 (75%)
Hematomos storis (EDH ar SDH, N = 27), cm (mediana (Q1–Q3))			
	1,80 (1,3–2,1)	1,5 (1,2–1,8)	2,0 (1,5–2,2)
Nenormalūs vyzdžiai			
	19 (59,4%)	10 (62,5%)	9 (56,3%)
Chirurginiai duomenys			
Skysčiai prieš operaciją, ml (mediana (Q1–Q3))	1000 (625–1500)	1125 (500–1500)	1000 (1000–1500)
Kraniotomija			
Dekompresinė	12 (37,5%)	4 (25%)	8 (50%)
Osteoplastinė	20 (62,5%)	12 (75%)	8 (50%)
ASA klasė ≥ 3			
	32 (100%)	16 (100%)	16 (100%)
Anestezijos trukmė, minutės (mediana (Q1–Q3))			
	170 (150–180)	170 (150–180)	170 (157,5–180)
Nukraujavimas, ml (mediana (Q1–Q3))			
	350 (300–500)	300 (200–300)	500 (400–650)*

klasifikaciją. Tiriamųjų grupių demografiniai ir klinikiniai duomenys palyginti 3 lentelėje. Mažo ir didelio nukraujavimo grupės pagal lentelėje minėtus rodiklius reikšmingai skyrėsi tik galvos traumos sunkumo atžvilgiu – medianinis GKS balas RN grupėje buvo 5,5 (4–10), lyginant su 10 (5,5–13,5) MN grupėje ($p = 0,034$). RN grupėje nebuvo nė vieno lengvą GST patyrusio paciento, lyginant su 6 pacientais MN grupėje.

Koagulopatijos paplitimas studijos kohorte pagal SKT siekė 40,6 proc. ($n = 13$), pagal ROTEM – 31,3 proc. ($n = 10$), o pagal SKT ir/ar ROTEM – 53,1 proc. ($n = 17$). Krešėjimo rodikliai palyginti MN ir RN grupėse (4 lentelė). Daugelis ROTEM parametrų (CT, CFT, α -kampas, A10, MCF) tarp grupių skyrėsi statistiškai reikš-

4 lentelė. Laboratorinių tyrimų rezultatai skirtingo nukraujavimo grupėse KP, koagulopatija; ROTEM, rotacinė tromboelastometrija; SKT, standartiniai kraujo tyrimai; SPA, protrombino indeksas; TNS, tarptautinis normalizuotas santykis; DATL, dalinis aktyvintas tromboplastino laikas; INTEM, vidinio krešėjimo kelio tromboelastometrija; EXTEM, išorinio krešėjimo kelio tromboelastometrija; FIBTEM, fibrinogeno polimerizacijos tromboelastometrija; CT, krešėjimo laikas; CFT, krešulio formavimosi laikas; MCF, maksimalus krešulio tvirtumas; ML, maksimali lizė; RN, reikšmingas nukraujavimas; MN, mažas nukraujavimas.

* Statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių. Taikyti neparametriniai Mann-Whitney U bei Pirsono (Pearsono) Chi kvadrato testai.

Koaguliacijos parametrų palyginimas reikšmingo ir mažo nukraujavimo pacientų grupėse			
	MN grupė, n = 16	RN grupė, n = 16	p-vertė
	Išreikšta kaip mediana (Q1–Q3)		
Standartiniai kraujo tyrimai			
Hemoglobinas, g/L	127,5 (120,25–142,75)	135,5 (119,5–145,5)	0,692
Hematokritas, %	38,8 (35,98–41)	38 (35,45–41,5)	0,850
Trombocitų skaičius, $\cdot 10^9/L$	190 (148,25–257)	183 (103–263,75)	0,749
SPA, %	99,5 (83,5–117,75)	92,5 (79–109,25)	0,611
TNS	1,01 (0,96–1,08)	1,03 (0,96–1,11)	0,650
DATL, s	31,6 (28,4–34,63)	31,25 (29,2–32,9)	0,763
Fibrinogenas, g/L	3,83 (3–4,2)	2,32 (1,92–2,86)	0,006*
ROTEM rezultatai			
INTEM CT, s	156 (138,75–170,5)	155 (135,25–198,75)	0,763
INTEMCF, s	78,5 (64,25–99)	96,5 (80–141,75)	0,055
INTEM alfa, laipsniai	74,5(73–77,75)	72 (66–74)	0,041*
INTEM A10, mm	55 (47,5–60)	48 (40,5–51,75)	0,010*
INTEM MCF, mm	62,5 (56,5–66,75)	56,5 (50,25–61,5)	0,010*
INTEM ML, %	4 (2,25–7)	3,5 (2–6,75)	0,582
EXTEM CT, s	56 (50,75–59,5)	69,5 (53,25–79)	0,033*
EXTEM CFT, s	79 (59–107,25)	104,5 (78,5–152,25)	0,016*
EXTEM alfa, laipsniai	77,5 (72–78)	70,5 (61,25–76)	0,010*
EXTEM A10, mm	55 (49,5–62,5)	47,5 (40,25–52)	0,004*
EXTEM MCF, mm	63 (57,25–67,75)	54,5 (50,5–60,75)	0,004*
EXTEM ML, %	4,5 (3,25–7,75)	5 (2,25–6)	0,676
FIBTEM CT, s	53 (47,25–72)	63 (47,5–83,75)	0,534
FIBTEM A10, mm	20 (15,25–24)	13 (8–19,75)	0,008*
FIBTEM MCF, mm	22,5 (17–29,25)	15,5 (8,25–22)	0,006*
FIBTEM ML, %	0 (0–3)	0,5 (0–3)	0,225
Koagulopatija (%)			
KP vertinant SKT	5 (31,3%)	8 (50%)	0,28
KP vertinant ROTEM	2 (12,5%)	8 (50%)	0,022*
KP vertinant ROTEM arba SKT	5 (31,3%)	12 (75%)	0,013*

mingai, tuo tarpu iš SKT, MN ir RN grupėse skyrėsi tik fibrinogeno koncentracija. Reikšmingo ryšio tarp KP, nustatytos pagal SKT, ir didelio nukraujavimo, nebuvo. Koagulopatija, nustatyta pagal ROTEM ir pagal SKT/ROTEM, buvo reikšmingai susijusi su didesniu nukraujavimu (atitinkamai $p = 0,022$ ir $p = 0,013$). ROTEM specifiskumas prognozuojant RN buvo geras – 87,5 proc. (95 % PI: 0,76–0,99), tačiau nedidelio jautrumo – 50 proc. (95 % PI: 0,33–0,67) sąskaita. RN prognozavimui pasitelkus abi krešėjimo sistemos tyrimo strategijas fiksuotas geriausias jautrumo ir specifiskumo balansas – atitinkamai 69 (95 % PI: 0,53–0,85) ir 75 proc. (95 % PI: 0,6–0,9).

Tik vienam iš 5 pacientų (20 proc.), kuriems užfiksuotas protrombino indeksas pagal SPA < 70 proc. (65 [63,5–67,5] proc.), nustatytas pailgėjęs krešėjimo laikas išorinėje krešėjimo kaskadoje (EXTEM CT). Nė vienam iš 3 pacientų su DATL > 38 s (41,6 [40,1–44,8] s) nenustatytas krešėjimo laiko pailgėjimas vidinėje krešėjimo kaskadoje (INTEM CT). Dviem iš 6 pacientų (33 proc.), kurių kraujyje trombocitų kiekis nesiekė $100 \cdot 10^9 / l$ (69,5 [62–77] $\cdot 10^9 / l$), nustatytas normalus krešėjimo profilis pagal ROTEM. Nors fibrinogeno kiekis visais atvejais viršijo 1,5 g / l, 4 pacientams (12 proc.) ROTEM nustatytas fibrinogeno formavimosi sutrikimas (FIBTEM MCF < 9 mm), susijęs su maža maksimalia krešulio amplitude EXTEM MCF (52 [50–52] mm) ir INTEM MCF (50 [49–51] mm), esant normaliam trombocitų skaičiui. Hiperfibrinolizės požymių nustatyta tik 2 pacientams (6,25 proc.) ir abu jie pateko į RN grupę.

Diskusija

Mūsų atlikta bandomoji studija – vienas iš nedaugelio mokslinių darbų, kuriuose nagrinėtas išplėstinės kraujo krešėjimo analizės pasitelkiant rotacinę tromboelastometriją potencialas izoliuotą ūminę galvos smegenų traumą patyrusių pacientų kohorte.

Visiems mūsų studijos pacientams atliktos kraniotomijos (osteoplastinės arba dekompresinės) priskiriamos prie didžiųjų neurochirurginių intervencijų, susijusių su reikšminga kraujavimo rizika. Dauguma atvejų dominuojantis intrakranijinis pažeidimas buvo subdurinė hematoma. Tokį pasiskirstymą intrakranijinio pažeidimo tipo atžvilgiu iš dalies nulėmė pacientų atrankos kriterijai – siekiant imties homogeniškumo koagulopatijos kilmės požiūriu, į tyrimą nebuvo įtraukti politraumą patyrę pacientai,

taigi atmesta dauguma didelės energijos traumą patyrusių pacientų. Iki GST vartotų antikoagulantų ar antiagregantų poveikis laikytas reikšmingos įtakos nukraujavimo apimčiai galinčiu turėti veiksmu, neatsispaudinčiu SKT ir / ar ROTEM, todėl tokie pacientai į tyrimą neįtraukti. Reikšmingu nukraujavimu laikytas santykinai nedidelis kraujo tūris (> 300 ml) grindžiant tuo, kad neurochirurginiai pacientai yra ypač pažeidžiami dėl kraujo sukeliama intrakranijinio masės efekto.

Koagulopatijos paplitimas tiriamojoje populiacijoje buvo didelis ir priklausomai nuo laboratorinių tyrimų strategijos siekė nuo 31,3 iki 51,4 proc. Minėtas dažnumas yra artimas kitų autorių pateikiamiems duomenims: KP po GST paplitimą nagrinėjusių 34 studijų metaanalizės duomenimis, hospitalizacijos laikotarpiu kraujo krešėjimo sutrikimų, nustatytų SKT, paplitimas tarp izoliuotą GST patyrusių pacientų siekė apie 32 proc. [11–13]. Tai, kad KP mūsų studijoje dažniau nustatyta reikšmingo nukraujavimo grupėje, kurioje taip pat fiksuotas didesnis GST sunkumas, paaiškina koagulopatijos atsiradimo patofiziologiniai mechanizmai, kuriuose vienu iš esminių veiksnių pripažįstamas audinių faktoriaus išsiskyrimas iš pažeisto smegenų audinio. Krešėjimo rodikliai MN ir RN grupėse SKT požiūriu statistiškai reikšmingai skyrėsi tik fibrinogeno koncentracija, todėl mūsų studijoje SKT pokyčių efektyvumas prognozuojant reikšmingą nukraujavimą buvo prastas. Kita vertus, nors tarp grupių užfiksuoti reikšmingi daugelio ROTEM parametrų skirtumai ir ROTEM nuokrypiai nuo normos parodė gerą specifiskumą prognozuojant didesnę intraoperacinį kraujavimą, dėl prasto jautrumo daliai pacientų naudojant vien tromboelastometriją kraujavimo rizika galėjo būti įvertinta nepakankamai. RN prognozavimui pasitelkus abi krešėjimo sistemos tyrimo strategijas fiksuotas geresnis jautrumo ir specifiskumo balansas (atitinkamai 69 ir 75 proc.).

Galimybę apibendrinti skirtingų mokslininkų radinius viskoelastinių kraujo krešėjimo tyrimų pritaikymo srityje apsunkina tai, kad šiuo metu yra prieinamos dvi iš esmės panašios technologijos (ROTEM ir TEG), tačiau dėl nevienodų referentinių reikšmių jų rezultatų tiesiogiai palyginti neįmanoma.

Ellenberger ir bendr. [13] 2017 metais atliko panašią stebimąją studiją, kurioje vertino pacientų, kuriems buvo atliekamos skubios neurochirurginės intervencijos, koaguliaciją bei lygino SKT ir ROTEM efektyvumą prognozuojant nukraujavimą. Grupavimo kriterijumi, kaip reikšmingą nukraujavimą netiesiogiai atspindintį požymį, autoriai pasirinko 3 ir daugiau eritrocitų masės vienetų transfuzijos poreikį. Pagal jį pacientai suskirstyti į mažo (MN, n = 53) ir reikšmingo nukraujavimo (RN, n = 39) grupes bei palyginti jų koaguliacijos rodikliai. KP paplitimas pagal SKT siekė

34,8 proc., pagal ROTEM – 20,6 proc. RN grupėje, kaip ir mūsų studijoje, koagulopatijos paplitimas buvo didesnis. Nors pagal SKT nustatytas didesnis pacientų su koagulopatija skaičius, tačiau ROTEM prognozuojant 3 ar daugiau eritrocitų masės vienetų poreikį buvo jautresnė (atitinkamai 59,4 ir 78,9 proc.). Tuo tarpu SKT ir ROTEM specifiskumas prognozuojant transfuzijos poreikį buvo panašus (atitinkamai 66,7 ir 67,1 proc.). Pažymėtina, kad tik 32 proc. tiriamųjų sudarė GST patyrę pacientai, o dauguma pacientų skubiai operuoti dėl kitos neurochirurginės patologijos.

Mokslinėje literatūroje kai kuriais atvejais su GST susijusiai KP priskiriama atskiros patologijos bruožų [11]. Reikia pažymėti, kad dviejų naujausių šia tema atliktų didelės apimties stebimųjų klinikinių studijų (iš viso daugiau nei 800 pacientų), kuriose pasitelkta išplėstinė kraujo krešėjimo funkcinės būklės analizė standartiniais ir viskoelastiniais kraujo krešėjimo tyrimais, rezultatai rodo, jog GST nėra nepriklausomas rizikos veiksnys koagulopatijai atsirasti [14,15]. Izoliuotos GST grupėje nustatytas geresnis bendras koaguliacijos profilis, lyginant su politraumą (apimančią GST) bei traumą be GST patyrusiais pacientais [14]. Taigi galima manyti, kad pati GST, nors ir susijusi su nemažu KP paplitimu, nėra unikalus priežastinis veiksnys jai atsirasti, o kraujo krešėjimo sutrikimai GST aplinkybėmis laikytini traumos sukelta koagulopatija, kuri gali atsirasti nepriklausomai nuo GST. Vis dėlto autoriai pažymi, kad koagulopatijos ir GST kombinacija yra susijusi su labai dideliu pacientų mirštamumu [1,7,14,16]. Schöhl ir bendr. [16], atlikę retrospektyviąją studiją, kurioje lygino išgyvenusius (n = 66) ir mirusių (n = 22) izoliuotą GST patyrusių pacientų SKT ir ROTEM rezultatus, patvirtino, kad išgyvenusiujų grupėje buvo statistiškai reikšmingai geresni tiek standartinių, tiek viskoelastinių tyrimų rezultatai.

Mūsų studijoje pacientų koaguliacijos profilis žvelgiant į absoliučiąsias laboratorinių tyrimų vertes buvo geras. Daugeliu atvejų KP konstatuota remiantis subtiliais laboratorinių tyrimų nuokrypiais nuo normalių verčių. Tokiose situacijose dažnai kyla diskusijų dėl terapinės intervencijos reikalavimo, ypač neurochirurginėje aplinkoje, kur preciziška hemostazė yra būtina sėkmingos intervencijos sąlyga. Kita vertus, yra daug mokslinių įrodymų, kad kraujo komponentų (ypač šviežiai šaldytos plazmos ar trombocitų masės) transfuzijos susijusios su nepalankiomis pacientų gydymo baigtimis [17,18]. Windelov su kolegomis [19] pateikė retrospektyviąją studiją, kurioje 78 dėl intrakranijinės hematomos (spontaninės ar sąlygotos GST) stacionarizuotiems pacientams atliko išplėstinę kraujo krešėjimo analizę pasitelkę SKT ir TEG. TEG nustatyta hipokoaguliacinė būklė buvo statistiškai reikšmingai susijusi su didesniu mirštamumu per 30 dienų. Reikia pastebėti, kad tik 2 pacientams iš 8, kuriems hipo-

koaguliacija nustatyta TEG, aptikta SKT nuokrypų. Be to, statistiškai reikšmingo ryšio tarp standartiniais tyrimais nustatytos hipokoaguliacijos ir mirštamumo, nebuvo. Rowell ir bendr. [20] daro prielaidą, kad GST patyrusiems pacientams saugu atlikti neurochirurgines intervencijas nepaisant nedaug padidėjusio TNS dydžio. Į jų tyrimą įtrauktas 61 GST patyręs pacientas, iš kurių 10 (16 proc.) nustatytas TNS > 1,4. Hipokoaguliacijos požymių atlikus viskoelastinį ištyrimą (TEG) aptikta 39 proc. pacientų, tačiau statistiškai reikšmingo ryšio tarp TNS > 1,4 ir TEG pokyčių nerasta. Vis dėlto autoriai studijoje neanalizavo hemoraginių komplikacijų, todėl negalima spręsti, kuris tyrimas pranašesnis diagnostiniu požiūriu. Autoriai kelia diskusiją, ar visais atvejais reikalinga nedidelių TNS nuokrypių korekcija (dažniausiai atliekant plazmos transfuziją) prieš neurochirurginę intervenciją. Schöhl ir bendr. atkreipia dėmesį, kad jų studijoje iš 35 pacientų su EXTEM CT ir / ar protrombino indekso (SPA) nuokrypiais nuo normos, tik 13 (37,1 proc.) atvejų abu rezultatai buvo patologiniai. Vienuolikai pacientų nustatytas SPA < 70 proc. esant normaliam EXTEM CT ir dar 11 pacientų – atvirkščiai [16]. Minėtų autorių ir mūsų užfiksuotus neatitikimus tarp SKT ir viskoelastinių tyrimų rezultatų galima paaiškinti tuo, kad standartiniai krešėjimo tyrimai suteikia informacijos tik apie pradinę krešulio formavimosi fazę, o viskoelastiniai tyrimai leidžia pažvelgti į galutinio kraujo krešėjimo sistemos produkto – krešulio – kokybę ir patvarumą [2,3,7,13,16]. Tokia papildoma informacija gali padėti priimti tikslesnį sprendimą dėl prokoaguliacinio gydymo reikalingumo, ypač esant nedideliems nuokrypiams nuo normalių SKT verčių.

Hiperfibrinolizė yra laikoma reikšmingu su blogomis traumą (įskaitant GST) patyrusių pacientų baigtimis susijusių veiksnių, todėl išlieka didelis susidomėjimas galima antifibrinolitikų skyrimo nauda. Didelės apimties, tarptautinės, atsikirtinių imčių, dvigubai aklos, placebo kontroliuojamos CRASH-2 studijos duomenimis, empirinis traneksaminės rūgšties skyrimas pagerino traumą patyrusių pacientų klinikinę baigtį ir sumažino nukraujavimą [21]. Vis dėlto izoliuotą GST patyrusių pacientų pogrupyje statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamosios ir kontrolinės grupės neužfiksuota ir autoriai pažymi, kad negalima atmesti nei galimos tam tikros naudos, nei tam tikros žalos, susijusios su traneksaminės rūgšties skyrimu šiems pacientams [22]. Viskoelastiniai kraujo krešėjimo tyrimai laikomi auksiniu standartu hiperfibrinolizei nustatyti, todėl jais galima identifikuoti pacientus, kuriems tikslinga skirti antifibrinolitikų. Tiek minėtoje Schöhl ir bendr., tiek mūsų studijoje hiperfibrinolizės paplitimas buvo mažas (atitinkamai 3,4 ir 6,25 proc.), taigi kyla abejonių, ar rutininis antifibrinolitikų skyrimas visiems GST patyrusiems pacientams yra optimalus pasirinkimas [16]. Siekiant gauti patikimesnių mokslinių įrodymų apie

antifibrinolitikų reikšmę šioje pacientų grupėje, vykdoma CRASH-3 studija, į kurią planuojama įtraukti apie 10 000 GST patyrusių pacientų [23].

Mūsų gautus duomenis reikia vertinti kritiškai, nes šios bandomosios studijos imtis buvo maža, be to, vertinti tik priešoperaciniai tyrimai ir kai kurie intraoperaciniai duomenys, todėl neaišku, kokios įtakos nustatyti pokyčiai turėjo pacientų klinikinėms baigtims. Intraoperacinio nukraujavimo vertinimas nebuvo standartizuotas – jį fiksavo operaciniėje dirbęs anesteziologas, stebėdamas į talpą surinkto ir tvarsčiuose susikaupusio kraujo kiekį. Kadangi studija buvo stebimoji, apie potencialią tromboelastometrijos naudą galime tik daryti prielaidas.

Išvados

1. Priešoperaciniai ROTEM patologiniai pokyčiai buvo statistiškai reikšmingai susiję su didesniu izoliuotą GST patyrusių pacientų nukraujavimu.

2. Mūsų studijoje ROTEM pasirodė specifiška, tačiau nepakankamai jautri prognozuojant reikšmingą nukraujavimą, todėl standartinių kraujo krešėjimo tyrimų vaidmuo išlieka svarbus.

3. Reikalingos tolimesnės studijos, patvirtinančios viskoelastinių tyrimų naudą GST patyrusiems pacientams.

Literatūra

1. Wafaisade A, Lefering R, Tjardes T, Wutzler S, Simanski C, Paffrath T. et al. Trauma Registry of DGU. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2010;12:211-9.
<https://doi.org/10.1007/s12028-009-9281-1>
2. Maegele M. Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options. *Transfusion* 2013;53:28S-37S.
<https://doi.org/10.1111/trf.12033>
3. Laroche M, Kutcher ME, Huang MC, Cohen MJ, Manley GT. Coagulopathy after traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2012;70:1334-45
<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31824d179b>
4. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G. et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332-95.
<https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>
5. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
<https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>
6. Klein AM, Howell K, Vogler J, Grill E, Straube A, Bender A. Rehabilitation outcome of unconscious traumatic brain injury

- patients. *J Neurotrauma* 2013;30(17):1476-83.
<https://doi.org/10.1089/neu.2012.2735>
7. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R. et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: results of the "Diagnosis and treatment of trauma-induced coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study." *Br J Anaesth* 2011;107(3):378-87.
<https://doi.org/10.1093/bja/aer158>
 8. Da Luz LT, Nascimento B, Shankaratutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care* 2014;18(5):518.
<https://doi.org/10.1186/s13054-014-0518-9>
 9. Hunt H, Stanworth S, Curry N, Woolley T, Cooper C, Ukoumunne O. et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database of Syst Rev* 2015;16(2):CD010438.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010438.pub2>
 10. Palmer CS, Gabbe BJ, Cameron PA. Defining major trauma using the 2008 Abbreviated Injury Scale. *Injury* 2016;47(1):109-15.
<https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.07.003>
 11. Harhangi BS, Kompanje EJ, Leebeck FW, Maas AI. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150(2):165-75.
<https://doi.org/10.1007/s00701-007-1475-8>
 12. Greuters S, van den Berg A, Franschman G, Viersen VA, Beishuizen A, Peederman SM. et al. Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury. *Crit Care* 2011;15(1):R2.
<https://doi.org/10.1186/cc9399>
 13. Ellenberger C, Garofano N, Barcelos G, Diaper J, Pavlovic G, Licker M. Assessment of haemostasis in patients undergoing emergent neurosurgery by rotational elastometry and standard coagulation tests: a prospective observational study. *BMC Anesthesiology* 2017;17:146.
<https://doi.org/10.1186/s12871-017-0440-1>
 14. Lee TH, Hampton DA, Diggs BS, McCully SP, Kutcher M, Redick BJ. et al. Traumatic brain injury is not associated with coagulopathy out of proportion to injury in other body regions. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77(1):67-72.
<https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000255>
 15. De Oliveira Manoel AL, Neto AC, Veigas PV, Rizoli S. Traumatic brain injury associated coagulopathy. *Neurocrit Care* 2015;22:34-44.
<https://doi.org/10.1007/s12028-014-0026-4>
 16. Schöchl H, Solomon C, Traintinger S, Nienaber U, Tacacs-Tolnai A, Windhofer C. et al. Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011;28:2033-41.
<https://doi.org/10.1089/neu.2010.1744>
 17. Etemadrezai H, Baharvahdat H, Shariati Z, Lari SM, Shakeri MT, Ganjeifar B. The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:166-71.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.09.001>
 18. Anglin CO, Spence JS, Warner MA, Paliotta C, Harper C, Moore C. et al. Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses. *J Neurosurg* 2013;118(3):676-86.
<https://doi.org/10.3171/2012.11.JNS12622>
 19. Windelov NA, Welling KL, Ostrowski SR, Johansson PI. The prognostic value of thromboelastography in identifying neurosurgical patients with worse prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):416-19.
<https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283464f53>
 20. Rowell SE, Barbosa RR, Lennox TC, Fair KA, Rao AJ, Underwood SJ. et al. Moderate elevations in international normalized ratio should not lead to delays in neurosurgical intervention in patients with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77(6):846-50.
<https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000459>
 21. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y. et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9734):23-32.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60835-5)
 22. Perel P, Salman RA, Kawahara T, Morris Z, Prieto-Merino D, Roberts I. et al. CRASH-2 (Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) intracranial bleeding study: the effect of tranexamic acid in traumatic brain injury, a nested randomised, placebo-controlled trial. *Health Technol Assess* 2012;16(13).
<https://doi.org/10.3310/hta16130>
 23. Dewan Y, Komolafe EO, Mejia-Mantila JH, Perel P, Roberts I, Shakur H. et al. CRASH-3 – tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury: study protocol for an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* 2012;13:87.
<https://doi.org/10.1186/1745-6215-13-87>

THE USE OF THROMBOELASTOMETRY FOR THE PREDICTION OF INTRAOPERATIVE BLOOD LOSS IN ISOLATED TRAUMATIC BRAIN INJURY PATIENTS UNDERGOING CRANIOTOMY

M.Rimaitis, D.Bilskienė, G.Diržytė, T.Tamošuitis, R.Vilcinis, A.Macas

Key words: traumatic brain injury, coagulopathy, bleeding, viscoelastic tests, thromboelastometry.

Summary

Coagulopathy (CP) is one of the few modifiable factors associated with poor outcome and mortality in patients with trau-

matic brain injury (TBI). The optimal approach to the diagnosis and management of CP in TBI patients is still debated. Viscoelastic hemostatic assays reflect the kinetics of coagulation from initiation to full blood clot development and subsequent fibrinolysis, therefore they are potentially superior to standard laboratory tests (SLT). Rotational thromboelastometry (ROTEM) may better than SLT reflect coagulation status of TBI patients, and predict bleeding.

Aim of the study. To compare preoperative SLT and ROTEM results and evaluate their efficacy to predict intraoperative blood loss in neurosurgical isolated TBI patients.

Methods. A prospective pilot observational clinical study was performed. Thirty-two patients undergoing craniotomy due to acute isolated TBI, were enrolled. The severity of TBI was classified according to GCS. Preoperative patient coagulation profile was assessed by SLT and ROTEM. Blood loss exceeding 300 ml was considered significant. Study patients were allocated into low blood loss (LB) and significant blood loss (SB) groups, and comparative analysis was performed.

Results. The prevalence of CP in our study cohort, depending on the diagnostic approach, varied from 31.3% (ROTEM only) to 53.1% (SLT and/or ROTEM). The most of ROTEM parameters

(CT, CFT, α -angle, A10, MCF) were significantly different between LB (n = 16) and SB (n = 16) groups, whereas among SLT, only fibrinogen levels were different. Coagulopathy on ROTEM and on SLT/ROTEM was significantly associated with higher blood loss ($p = 0.022$ and $p = 0.013$, respectively). ROTEM demonstrated high specificity (87.5%) but low sensitivity to predict SB. Combined approach including SLT and ROTEM demonstrated better balance between specificity and sensitivity (69% and 75%, respectively) to predict SB.

Conclusion. Pathological preoperative ROTEM changes were significantly associated with higher blood loss in isolated TBI patients. In our study, ROTEM appeared to be highly specific but insufficiently sensitive for the prediction of significant intraoperative blood loss, thus the role of standard laboratory tests remains evident. Further studies evaluating the benefits of viscoelastic tests in TBI patients are warranted.

Correspondence to: maris.rimaitis@lsmuni.lt

Gauta 2018-03-20
