

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Преснякова М.В., Загреков В.И., Костина О.В., Пушкин А.С., Кузнецова В. Л., Арефьев И.Ю.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРОКСИИ НА ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ТЯЖЕЛОБОЖЖЕННЫХ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603950, Нижний Новгород, Россия

Нарушения системы гемостаза имеют существенное значение в патогенезе ожоговой болезни, во многом обуславливая ее течение и исход. Цель исследования: изучить влияние ГБО терапии на состояние системы гемостаза у пациентов с тяжелой ожоговой травмой. Состояние системы гемостаза изучено у 9 пациентов средней возрастной группы (44±9,94 года), получивших термическую травму на площади более 32% (49,4±18,3) поверхности тела, сопровождающуюся развитием ожогового шока. Стандартную терапию ожоговой травмы дополняли проведением сеансов ГБО. Лечение гипербарическим кислородом проводилось в барокамерах БЛКС-307, БЛКС-307/1. Состояние коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы гемостаза, а также вязко-эластические свойства крови оценивали непосредственно до сеанса ГБО и сразу же после его проведения. Общее количество пар сравнения составило 45. Под воздействием ГБО терапии отмечалось повышение активности антитромбина III (АТIII), протеина С (PrC) и снижение вязко-эластических свойств крови (p<0.05). Были выявлены позитивные отклонения значений АТIII, Pr C, фактора Виллебранда, АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени, фибриногена, XIII фактора, XIIa-зависимого фибринолиза, D-димеров и показателей тромбоэластографии (ТЭГ). Максимальная частота их встречаемости зарегистрирована для АТIII (95%), минимальная - для D-димера (62%). После процедур ГБО были отмечены и нежелательные отклонения показателей системы гемостаза. Они носили хаотичный характер, были компенсированы повышением активности физиологических антикоагулянтов и не сопровождались осложнениями тромбогенного характера.

Таким образом, проведение сеансов ГБО терапии в острый период ожоговой болезни способствует повышению активности физиологических антикоагулянтов и стабилизации вязко-эластических свойств крови. Отмечается высокая частота встречаемости позитивных эффектов гипероксии на компоненты системы гемостаза. Выявление ее нежелательных эффектов свидетельствует о необходимости мониторинга состояния системы гемостаза при проведении процедур ГБО.

Ключевые слова: гипербарический кислород; ожоги; система гемостаза; дисфункция эндотелия; ТЭГ.

Для цитирования: Преснякова М.В., Загреков В.И., Костина О.В., Пушкин А.С., Кузнецова В. Л., Арефьев И.Ю. Влияние гипероксии на гемостазиологический статус тяжелообожженных. Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66(11): 666-672. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-11-666-672>

Для корреспонденции: Преснякова Марина Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела лабораторных исследований Университетской клиники; e-mail: Presnyakova@list.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.06.2021

Принята к печати 28.09.2021

Опубликовано 29.11.2021

Presnyakova M.V., Zagrekov V.I., Kostina O.V. Pushkin A.S., Kuznetsova V.L., Arefyev I.Yu.

THE EFFECT OF HYPEROXIA ON THE HEMOSTASIOLOGICAL STATUS OF SEVERELY BURNED PATIENTS

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Disorders of the hemostatic system are essential in the pathogenesis of burn disease, largely determining its course and outcome. Objective: to study the effect of HBO therapy on the state of the hemostasis system in patients with severe burn injury.

The state of the hemostasis system was studied in 9 patients of the middle age group (44 ± 9.94 years) who received thermal trauma on an area of more than 32% (49.4 ± 18.3) of the body surface, accompanied by the development of burn shock. The standard therapy for burn injury was supplemented with HBO sessions. Treatment with hyperbaric oxygen was carried out in pressure chambers BLKS-307, BLKS-307/1. The state of the coagulation, anticoagulant and fibrinolytic links of the hemostasis system, as well as the viscoelastic properties of the blood, were assessed immediately before the HBO session and immediately after it. The total number of comparison pairs was 45. Under the influence of HBO therapy, there was an increase in the activity of antithrombin III (ATIII), protein C (PrS) and a decrease in the viscoelastic properties of blood (p < 0.05). Positive deviations in the values of ATIII, Pr C, von Willebrand factor, APTT, prothrombin and thrombin time, fibrinogen, factor XIII, XIIa-dependent fibrinolysis, D-dimers and thromboelastography parameters were revealed. The maximum frequency of their occurrence was recorded for ATIII (95%), the minimum - for the D-dimer (62%). After HBO procedures, undesirable deviations of the hemostatic system parameters were also noted. They were chaotic, were compensated by an increase in the activity of physiological anticoagulants and were not accompanied by complications of a thrombogenic nature.

Thus, conducting HBO therapy sessions in the acute period of burn disease increases the activity of physiological anticoagulants and stabilizes the viscoelastic properties of blood. There is a high frequency of occurrence of positive effects of hyperoxia on the

components of the hemostasis system. The identification of its undesirable effects indicates the need to monitor the state of the hemostasis system during HBO procedures.

Key words: *hyperbaric oxygen; burns; hemostasis system; endothelial dysfunction; TEG.*

For citation: Presnyakova M.V., Zagrekov V.I., Kostina O.V. Pushkin A.S., Kuznetsova V.L., Arefyev I.Yu. The effect of hyperoxia on the hemostasiological status of severely burned patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (11): (in Russ.) 666-672. DOI: https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-11-666-672

For correspondence: *Presnyakova M.V.*, Cand. Sci. Biol., Senior Researcher, Laboratory Research Department, University Hospital; e-mail: Presnyakova@list.ru

Information about authors:

Presnyakova M.V. <https://orcid.org/0000-0002-3951-9403>;

Zagrekov V.I. <https://orcid.org/0000-0001-8235-7705>;

Kostina O.V. <https://orcid.org/0000-0001-7529-2544>;

Pushkin A.S. <https://orcid.org/0000-0002-7170-7885>;

Kuznetsova V.L. <https://orcid.org/0000-0002-4146-689X>;

Arefyev I.Yu. <https://orcid.org/0000-0002-2209-5448>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 29.06.2021

Accepted 28.09.2021

Published 29.11.2021

Введение. Тяжелая ожоговая травма вызывает развитие специфического симптомокомплекса (ожоговой болезни) и сопровождается повреждением всех саморегулирующих систем. Одним из ключевых звеньев патогенеза ожоговой болезни являются нарушения системы гемостаза, которые четко соотносятся с основными принципами тромбообразования. Предложенные немецким патологом Рудольфом Вирховым в середине XIX века и известные в литературе как триада Вирхова, они включают повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и ускорение свертывания крови. Тяжелая ожоговая травма вызывает выраженную паралитическую дилатацию капилляров и венул, капилляростаз и сладж эритроцитов, перикапиллярный отек, ишемию сосудистой стенки и повышение ее проницаемости, что в совокупности с дисбалансом основных звеньев системы гемостаза, возрастанием прокоагулянтной активности, плазмопотери и гемоконцентрации создает высокий риск тромботических осложнений [1-4].

В настоящее время для лечения ряда опасных для жизни состояний, таких как отравление угарным газом, декомпрессионная болезнь, газовая эмболия, а также острая ожоговая травма используется терапия гипербарическим кислородом (ГБО) [5]. Гипербарическая терапия способствует восстановлению клеточного и гуморального иммунитета, обладает противомикробной активностью, снижает вероятность септических осложнений, стимулирует ангиогенез, способствует цитопротекции, уменьшает гиперкоагуляцию и способствует заживлению ран [6].

Основу ГБО составляет прерывистое вдыхание 100% кислорода в камере под давлением от 1,5 до 3,0 Ата, что приводит к увеличению скорости и расстояния диффузии кислорода, повышению растворения кислорода в плазме крови, достижению большего насыщения кислородом гемоглобина эритроцитов и улучшению доставки кислорода [7, 8].

Раннее использование гипербарической терапии, особенно при обширных и критических ожогах, препятствует углублению ожогов, уменьшает отечность тканей вследствие вазоконстрикции и улучшает кровоток в пограничных областях, способствует заживлению ожоговых ран и, возможно, приводит к снижению смертности,

сроков госпитализации и потребности в хирургических вмешательствах по восстановлению целостности кожного покрова [9].

Основные побочные эффекты ГБО ограничиваются легочной и неврологической (например, нарушение зрения, шум в ушах, тошнота, лицевые спазмы, головокружение и дезориентация) системами. Легочная токсичность обычно проявляется раздражением трахеобронхиального тракта [10].

Общепризнано, что дыхание более 1 Ата O₂ увеличивает выработку активных форм кислорода (АФК), которые могут оказывать влияние на системы свертывания и фибринолиза, регуляцию эффекторных клеток, таких как тромбоциты, эндотелиальные клетки, эритроциты, нейтрофилы, тучные клетки, моноциты и фибробласты [11]. АФК стимулируют коагуляцию путем увеличения экспрессии тканевого фактора (ТФ) в эндотелиальных клетках [12], моноцитах и гладкомышечных клетках сосудов [13]. Активация протеазоактивируемых рецепторов (PARs) может привести к индукции эндотелиального ТФ через митохондриальную АФК-сигнализацию. Коагуляционная система также сама может активировать генерацию АФК посредством тромбина [14].

АФК могут оказывать протромботическое действие, инактивируя ингибитор пути тканевого фактора, протеин С и его агонист тромбомодулин [15], окисляя фибриноген, который затем более легко превращается в фибрин [16], уменьшая взаимодействие между тромбином и антикоагулянтами [17].

АФК могут снижать регуляцию ингибитора активатора плазминогена-1 (ПАИ-1), тем самым оказывая стимулирующее действие на систему фибринолиза [18].

Учитывая столь многофакторное взаимодействие АФК с системами свертывания и противосвертывания крови, а также роль гемостазиологических изменений в патогенезе ожоговой болезни, значимость изучения состояния гемостазиологического статуса у пациентов с тяжелой ожоговой травмой в условиях гипероксии становится очевидной.

Цель исследования: изучить влияние ГБО терапии на состояние системы гемостаза у пациентов с тяжелой ожоговой травмой.

Материал и методы. Состояние системы гемостаза изучено у 9 пациентов (2-х женщин, 7 мужчин), средней возрастной группы (44±9,94 года), получивших термическую травму на площади более 32% (49,4±18,3) поверхности тела, сопровождающуюся развитием ожогового шока. Пациенты находились на лечении в Университетской клинике Приволжского исследовательского медицинского университета. Стандартная терапия ожоговой травмы дополнялась проведением сеансов ГБО. Лечение гипербарическим кислородом проводилось в барокамерах повышенной комфортности БЛКС-307, БЛКС-307/1 производства государственного космического научно-производственного центра им. М.В.Хруничева. При выборе режима лечения в барокамере учитывали характер термической травмы, локализацию и площадь ожоговой поверхности, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть ожогового шока, течение ожоговой болезни. При проведении сеанса ГБО использовался режим «малых доз» с изопрессией 1,3 Ата, общая продолжительность сеанса – 50-60 мин. Количество сеансов варьировало от 4 до 6. Определение показателей системы гемостаза проводилось непосредственно до сеанса ГБО и сразу же после его проведения. Общее количество пар сравнения составило 45. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании.

Забор крови, ее стабилизация и получение плазмы для исследований осуществлялись согласно общепринятым требованиям для гемостазиологических исследований. Медиана гематокрита в группе тяжелообожженных составила 35,8 [32,9;41,9].

Показатели системы гемостаза: (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрация фибриногена (Фг), Д-димера (Д-д), активность антитромбина III (АТIII), протеина С (ПрС), плазминогена (Пг), α_2 -антиплазмина (α_2 -АП), фактора фон Виллебранда (ФВ), антиген фактора XIII (XIIIф) были определены на анализаторе гемокоагуляции ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, США) с использованием стандартных наборов. Состояние вязко-эластических свойств кровяного сгустка было изучено согласно стандартной методике на тромбоэластографе ТЭГ 5000 («Haemoscope Corporation», США) [6]. Измерение тромбоэластографических параметров выполнялось на цитратных образцах крови с добавлением активатора коалина (режим ТЭГ–citratd kaolin). Были получены все показатели кинетики свертывания, выдаваемые этой программой, статистическому анализу подверглись показатели ТЭГ: R, K, а, МА, G. Для определения активности XIIIа-зависимого фибринолиза (XIIIа-3Ф) использовались наборы реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Контрольную группу составили 25 добровольцев, не имеющих очагов воспаления любой локализации и этиологии, артериальной и/или венозной недостаточности.

Для проверки статистических гипотез использовали: U-критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Количественные данные представлены в виде: медианы и первого; третьего квартиля Me (Q1; Q3). Частоты наблюдения приведены в процентах, в скобках указаны абсолютные значения. За отклонение значений

показателей было принято различие между определениями до и после ГБО сеанса, превышающее 5%, что соответствует ошибке методов для ACL TOP 500 и ТЭГ 5000.

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что до проведения сеансов ГБО у всех пациентов регистрировались характерные для ожоговой болезни изменения системы гемостаза. Выявленный дисбаланс между прокоагулянтными и противосвертывающими механизмами имел выраженную протромботическую направленность.

Значительное повышение активности ФВ, превышающее усредненные значения в контрольной группе более чем в 4 раза, регистрировалось на фоне гиперфибриногенемии, уровень которой отличался от физиологической нормы более чем в 3 раза (табл. 1).

Для пациентов было характерно снижение антигена фибрин-стабилизирующего фактора (XIIIф) практически в 2 раза (см. табл. 1).

Противосвертывающие механизмы характеризовались незначительным снижением активности физиологических антикоагулянтов (АТIII и ПрС) и глубоким угнетением фибринолиза, о чем свидетельствовало удлинение практически в 15 раз времени лизиса сгустка крови по данным XIIIа-3Ф, а также повышением активности ингибитора фибринолиза α_2 -АП. Изменений активности Пг выявлено не было.

Медиана концентрации Д-димеров была повышена по сравнению с контрольной группой в 6 раз.

Несмотря на то, что медиана значений хронометрических тестов ПВ, АЧТВ и ТВ достоверно отличалась от таковой в контрольной группе, ее изменения были диагностически малозначимыми (см. табл. 1).

Исследования состояния вязко-эластических свойств крови подтверждали данные о повышенном риске тромбообразования у пациентов с тяжелой термической травмой в острый период ожоговой болезни, на что указывали отклонения показателей ТЭГ: укорочение k и увеличение ang1, МА и G (см. табл. 1).

Сравнительный анализ показателей системы гемостаза у тяжелообожженных до и после проведения ГБО выявил положительные эффекты гипероксии на систему гемостаза, которые были связаны с возрастанием активности физиологических антикоагулянтов АТIII ($p=0,003$), ПрС ($p=0,04$), а также удлинением ТВ ($p=0,03$) и снижением силы кровяного сгустка (G) ($p=0,025$) (табл. 2). Повышение активности Пг ($p=0,09$) и снижение МА имели тенденцию к достоверности ($p=0,09$; $p=0,058$, соответственно). Медианы показателей, характеризующих коагуляционный статус, практически не изменялись после ГБО терапии.

Более детальный анализ полученных результатов, основанный на оценке частоты встречаемости отклонений значений гемостазиологических показателей после сеанса ГБО, показал, что в преобладающем числе случаев гипероксия способствует стабилизации системы гемостаза. Однако в ряде случаев было выявлено и активизирующее действие гипербарического кислорода на систему гемостаза у тяжелообожженных.

Положительный эффект ГБО терапии был выявлен для естественных антикоагулянтов (АТIII и ПрС), компонентов фибринолитической системы (Пг и α_2 -АП), маркера эндотелиальной дисфункции ФВ и показателя тромбоэластографии G, а также хронометрических тестов. Его частота встречаемости для данных тестов превышала 80%.

Под влиянием ГБО у большинства обследованных пациентов отмечались изменения значений показателей

системы гемостаза, имеющие наиболее выраженные отклонения по сравнению физиологической нормой и определяющие прокоагулянтную направленность нарушений гемостазиологического статуса после ожога. После воздействия гипербарического кислорода не отмечалось повышения концентрации Фг, Д-д, антигена ФХП и угнетения активности ХПа-3Ф в более 60% случаев. После некоторых процедур были выявлены нежелательные отклонения значений тестов, свидетельствующие об отсутствии нормализующего эффекта ГБО терапии на систему гемостаза, частота их встречаемости находилась в диапазоне от 27 до 38%. Следует отметить, что

отклонения были выявлены после 3 и 4 процедур ГБО у тяжелообожженного пациента, имеющего такие сопутствующие заболевания как сахарный диабет, артериальную гипертензию, астму и метаболический синдром. Изменения показателей не сопровождалось снижением активности физиологических антикоагулянтов, не вызвали увеличения плотности сгустка крови по данным ТЭГ и развития тромботических осложнений. У остальных пациентов встречаемость изменений подобного характера была единичной и, как правило, не сопровождалась снижением активности противосвертывающих механизмов.

Таблица 1

Влияние ГБО терапии на показатели системы гемостаза у тяжелообожженных (Ме (Q1;Q3))

Показатели	Контроль	До ГБО	После ГБО
Фактор Виллебранда, %	89,4[86,4;95,9]	453[388;548],*	464[389;525]*
Фибриноген, г/л	2,92 [2,79; 3,03]	8,07[6,87;9,35]*	8,67[7,55;9,35]*
XIII фактор, %	100[85,2;110,0]	46,7[34,0;58,1]*	46,8[32,1;58,7]*
Антитромбин III, %	99,1 [97,7;102]	90,0[78,5;98,5]*	92[80,5;98,5]* **
Протеин С, %	121 [118;133]	97,1[88,8;108,6]*	103,9[91,2;118,6]* **
Плазминоген, %	94,0 [89,4; 95,6]	87,0[76,0;105,0]	90,5[77,0;108,5]
XIIa-3Ф, мин	4,00 [4,12; 4,54]	60,0[40,0;100,0]*	60,0[50,0;95,0]*
α_2 -антиплазмин, %	101[98,9;102,8]	116[107;127]*	117[109;125]*
Д-Димер, мг/мл	0,095[0,093;0,099]	0,575[0,370;0,93]*	0,570[0,36;1,03]*
Протромбиновое время, с	13,0 [13,0;13,3]	12,1[11,1;12,8]*	12,1[11,2;12,8]*
Тромбиновое время, с	13,9[13,8; 12,0]	12,8[12,1;13,2]*	13,1[12,3;13,8]* **
АЧТВ, с	26,5 [26,0; 27,5]	29,1[27,4;30,9]*	29,9[28,5;31,5]*
R, мин	7,6 [7,2;8,2]	7,80[6,7;9,2]	7,80[6,80;9,40]
K, мин	1,9 [1,7;2,2]	1,7[1,50;2,00]*	1,80[1,60;2,10]
AngI, град	63,9 [61,4;66,5]	67,4[61,6;69,4]*	65,3[61,2;68,9]
МА, мм	67,6 [65,5;69,4]	72,1[66,4;75,1]*	70,0[64,3;73,6]
G, дина/с	10,4 [9,5;11,3]	12,8[9,6;14,9]*	11,4[9,0;13,9]**

Примечание. * - Различия статистически значимы по анализируемым параметрам между контрольной группой и группами 1 и 2; ** - различия статистически значимы по анализируемым параметрам между группами 1 и 2.

Таблица 2

Частота встречаемости отклонений значений гемостазиологических показателей после сеанса ГБО (% в скобках указаны абсолютные значения)

Показатели	Положительный эффект	Нежелательный эффект
Антитромбин III, %	95 (41/43)*	5 (2/43)
Плазминоген, %)	92(33/36)*	8(3/36)
Тромбиновое время, с	91(29/32)*	9(3/32)
Протеин С, %	89(32/36)*	11(4/36)
АЧТВ, с	88(29/33)*	12(4/33)
α_2 -антиплазмин, %	86(31/36)*	14(5/36)
G, дина/с	85(35/39)*	15(6/39)
МА, мм	85(35/39)*	15(6/39)
Протромбиновое время, с	84(38/45)*	16(7/45)
Фактор Виллебранда, %	81(29/36)*	19(7/36)
K, мин	74(19/39)*	26(10/39)
AngI, град	74(19/39)*	26(10/39)
XIIa-3Ф, мин	73(32/44)*	27(12/44)
XIII фактор, %	66(21/32)*	34(11/32)
Фибриноген, г/л	64(29/44)*	36(16/44)
R, мин	63(22/35)*	37(13/35)
Д-Димер, мг/мл	62(26/42)*	38(16/42)

Примечание. * - Достоверность различия между частотой встречаемости отклонений показателей после ГБО терапии.

Обсуждение. Полученные нами результаты свидетельствуют о влиянии гипероксии на гемостазиологический статус тяжелообожженных, что наглядно подтверждается биологическими маркерами активации и ингибирования системы гемостаза, которые играют важную роль в регуляции как самой системы гемостаза, так и гомеостаза организма в целом.

Под действием гипероксии повышается активность одного из основных физиологических антикоагулянтов антитромбина III. Возрастание активности АТIII свидетельствует об усилении антикоагулянтного потенциала системы гемостаза и противовоспалительного ответа. АТIII нейтрализует многие ферменты свертывания крови, включая тромбин, плазмин и факторы IXa, Xa, XIa, XIIa [19], а также блокирует воспалительные пути, вызванные тромбином. АТIII предотвращает индуцированную фактором Xa и комплексом TF / VIIa продукцию интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-8 и Е-селектина. АТIII обладает мощными противовоспалительными свойствами, которые не зависят от его антикоагулянтной активности [20]. Этот белок препятствует адгезии нейтрофилов к стенке кровеносных сосудов и снижает продукцию различных цитокинов и хемокинов эндотелиальными клетками [21].

Гипероксия способствует повышению активности протеина С. Белок ПрС играет важную роль в регуляции гемостаза у человека, ингибируя выработку тромбина путем инактивации факторов Va и VIIIa. В дополнение к своей антикоагулянтной функции ПрС проявляет мощные цитопротекторные и противовоспалительные свойства [22].

Гипербарический кислород оказывает влияние на прокоагулянтный профиль у тяжелообожженных. В основной массе исследований не было отмечено повышения концентрации фибриногена в ответ на гипероксию, в то же время у части больных после сеанса ГБО концентрация этого острофазного белка возрастала.

Фибриноген - это крупный внеклеточный белок, синтезируемый печенью [23]. Фг является белком острой фазы [24]. Повышенный уровень Фг при ожоговой болезни предопределяется основным заболеванием воспалительной природы, при котором потребление фибриногена при формировании микротромбов компенсируется усилением биосинтеза этого белка под действием продуктов его распада, а с другой стороны нарушением его катаболизма в легких [25].

Фг взаимодействует с такими компонентами плазмы, как тромбоциты, эндотелиальные клетки, эритроциты и внеклеточные белки. Гиперфибриногенемия способствует эндотелиальной дисфункции, пролиферации и ангиогенезу. Фг влияет на вязкость плазмы и уровень СОЭ, способствует повышенной реверсивной агрегации эритроцитов, что в значительной степени способствует окклюзии сосудов [26-28].

Проведенные нами исследования показали, что тяжелая ожоговая травма вызывает возрастание активности фактора Виллебранда, которое обнаруживается практически у всех пациентов. Под воздействием гипероксии не отмечалось ее повышение в более чем 80% исследований.

В настоящее время ФВ является общепризнанным маркером эндотелиальной дисфункции, ему принадлежит центральная роль в процессе контролирования гемостаза и тромбоза. Этот гликопротеин опосредует активацию тромбоцитов, прикрепление их к субэндотелиальному коллагену и индукцию системы гемостаза через фактор VIII. Благодаря своей важной роли в воспалении VWF идентифицируется как белок острой фазы [29]. В ответ

на повреждение сосудов или воспалительные стимулы высвобождение VWF могут вызывать вазоактивные гормоны, такие как адреналин и вазопрессин, а также белки плазмы крови тромбин, гистамин и многие другие медиаторы воспаления и / или тромбоза [30]. Тромбогенерирующая активность повышенных концентраций ФВ является одним из основных причинных факторов ишемической болезни сердца [31]. ФВ служит сайтом связывания лиганда для таких бактерий как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих опасные для жизни инфекционные заболевания [32].

Еще одной особенностью нарушений системы гемостаза у тяжелообожженных является снижение антигена фактора XIII. В основной массе исследований гипербарический кислород не оказывает негативного влияния на антиген XIIIф. Определение XIIIф является крайне актуальным у пациентов с ожоговой травмой, т.к. его недостаточность является одной из причин развития желудочно-кишечных кровотечений [33].

XIIIф - фибрин-стабилизирующий фактор, называемый также фибринолизом и трансглутаминазой – фермент, являющийся одним из основных участников образования сгустков на последних стадиях свертывания и требующий для активации ионы кальция и тромбин [34]. XIIIф является уникальным среди белков свертывания крови не только по природе своей ферментативной активности, которая сшивает, а не протеолизует белки, но и по способности напрямую влиять на устойчивость фибрина к фибринолизу, механическую стабильность фибрина, сокращение и состав сгустка [35-37].

Активный XIIIф образует не только ковалентные связи между α - и γ -цепями фибрина, но и сшивает внутри самого фибринового сгустка такие антифибринолитические белки как α_2 -AP и ПАИ-1. В частности, сшитый α_2 -AP, необходимый для ингибирования фибринолиза, остается полностью активным и защищает образовавшийся сгусток от спонтанного фибринолиза [38].

Функция XIIIф не ограничивается участием в гемостазе, он играет важную роль в заживлении ран, восстановлении тканей, отложении внеклеточного матрикса и дифференцировке остеобластов, участвует в регуляции иммунных реакций как на клеточном, так и на гуморальном уровнях, усиливает пролиферацию и миграцию моноцитов [39].

Приобретенный дефицит XIIIф может возникать из-за снижения его синтеза или увеличения потребления, а также из-за продукции аутоантител против субъединиц XIIIф. Инактивация XIIIф связывают с обратимым окислением, протеолизом тромбином и ферментами, высвобождаемыми гранулоцитами [40].

Следует отметить, что снижение фактора XIIIф является не только фактором риска развития геморрагических осложнений. В условиях воспаления он может способствовать повышению риска тромбообразования. Степень его снижения коррелирует с выраженностью острофазного ответа и активацией системы свертывания. Отрицательная динамика активности XIIIф сопряжена с уровнем маркеров тромбинемии и степенью снижения физиологических антикоагулянтов [41,42].

Д-димер является еще одним биологически значимым маркером, концентрация которого может изменяться под действием гипербарического кислорода. Повышенная концентрация Д-д стимулирует синтез и высвобождение из моноцитов (макрофагов) интерлейкинов, вызывающих дисфункцию эндотелия, а также ПАИ-1, подавляющего

фибринолиз, что в целом способствует прогрессированию микротромбообразования. Выраженный дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами [43], гипоксия [44], развитие таких опасных для жизни пациентов осложнений ожоговой болезни как сепсис, пневмония и синдром ДВС [45], длительный постельный режим и инвазивное лечение [46] могут способствовать повышению этого деривата фибриногена у тяжелообожженных.

Гипероксия оказывает влияние на активность ХПа-3Ф. Глубокое угнетение ХПа-3Ф является характерной особенностью тяжелой ожоговой травмы. ХПа-3Ф относится к интегральным тестам системы гемостаза, который отражает изменения фибринолитической системы и показывает изменения в системе комплемента и каллекрин-кининовой системы, которые активизируются через XII фактор свертывания [47]. Причинами, вызывающими угнетение ХПа-3Ф, могут быть снижение концентрации плазминогена, увеличение содержания ПАИ-1, фибриногена и деградация белков контактной системы (факторов XII, XIa, прекалликреина, калликреина, высокомолекулярного кининогена) под действием протеиназ, освобождаемых клетками крови при патологических состояниях. Первенство того или иного фактора, способствующего снижению активности ХПа-3Ф, будет определяться также и особенностями патологического процесса [26].

Эффект ГБО терапии отражается на состоянии вязко-эластических свойства крови. Под действием гипербарического кислорода отмечается уменьшение плотности сгустка крови (G). Плотность сгустка является наилучшим показателем гемостатической способности и представляет собой взаимодействие между тромбоцитами и фибриногеном, которые являются детерминантами стабильного образования сгустка [48].

Следует отметить, что тесты, характеризующие вязко-эластические свойства крови, считаются более надежными, чем обычные хронометрические тесты, обеспечивая более точную и быструю оценку состояния системы гемостаза [49]. В раннем после ожоговом периоде рутинные тесты недостаточно чувствительны для обнаружения тонких изменений коагуляции, часто становясь аномальными только после развития тяжелых коагулопатий [50]. По мнению П.А. Воробьева и соавт. [51] нормальные хронометрические показатели свертывания крови при исследовании АЧТВ и ПВ отчасти могут быть связаны с действием растворимых комплексов фибрин-мономеров, которые в избытке образуются при гиперфибриногемии и являются патологическими антикоагулянтами.

Заключение. Таким образом, тяжелая термическая травма вызывает глубокие нарушения системы гемостаза, проявляющиеся дисфункцией эндотелия, гиперфибриногемией, снижением фибрин-стабилизирующего фактора, угнетением противосвертывающих механизмов, нарушением вязко-эластических свойств крови.

Под воздействием ГБО терапии отмечается повышение активности естественных антикоагулянтов. В условиях гипероксии в большинстве случаев отмечался стабилизирующий эффект на изменения показателей, характеризующих прокоагулянтную направленность нарушений системы гемостаза. Выявления активации системы гемостаза в ответ на ГБО терапию свидетельствует о необходимости мониторинга гемостазиологических показателей. Для усиления доказательной базы полученных результатов требуются дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-24, 26-32, 34-40, 42-46, 48-50
см. REFERENCES)

- Преснякова М.В., Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г. Нарушения системы гемостаза в острый период ожоговой болезни. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2005; 3: 44.
- Муллаканов С.А., Титова М.И., Каем Р.И. Роль нарушений свертывания крови в патогенезе развития желудочно-кишечных кровотечений при ожоговой болезни. *Клиническая медицина*. 1984; 5: 85-95.
- Сидор Н.В., Момот А.П. Фактор XIII. Структура, функция, методы определения, роль в патологии человека. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2003; 13 (1):10-21.
- Кречетова А.В., Галстян Г.М., Васильев С.А., Орел Е.Б., Сариди Э.Ю. и др. Оценка тяжести состояния больных сепсисом в динамике по соотношению фибринолитической и антикоагулянтной активности плазмы крови. *Гематология и трансфузиология*. 2009; 54 (6): 23-8.
- Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А., Краснова Л.С. и др. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. 2020. URL: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.25-34> (Дата обращения 2020 - 12 - 09).

REFERENCES

- Edwards M., Singh M., Selesny S., Cooper J.S. Hyperbaric Treatment of Thermal Burns. 2020 Aug 13. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 29262193.
- Geng K., Liu Y., Yang Y., Ding X., Tian X., Liu H. et al. Incidence and Prognostic Value of Acute Coagulopathy After Extensive Severe Burns. *J. Burn. Care Res*. 2020; 41:544-9. doi: 10.1093/jbcr/irz178. PMID: 32036383.
- Jeschke M.G., van Baar M.E., Choudhry M.A., Chung K.K., Gibran N.S., Logsetty S. Burn injury. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020; 6:11. doi: 10.1038/s41572-020-0145-5. PMID: 32054846; PMCID: PMC7224101.
- Zhang P., Zou B., Liou Y.C., Huang C. The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. *Burns Trauma*. 2021; 9: tkaa047. doi: 10.1093/burnst/tkaa047. PMID: 33654698; PMCID: PMC7901709.
- Gill A.L., Bell C.N. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *Q.J.M.* 2004; 97:385-95.
- Criado P.R., Miot H.A., Pincelli T.P.H., Fabro A.T. From dermatological conditions to COVID-19: Reasoning for anticoagulation, suppression of inflammation, and hyperbaric oxygen therapy. *Dermatol. Ther.* 2021;34:14565. doi: 10.1111/dth.14565. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33219572; PMCID: PMC7744832.
- Smolle C., Lindenmann J., Kamolz L., Smolle-Juettner F.M. The History and Development of Hyperbaric Oxygenation (HBO) in Thermal Burn Injury. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:49. doi: 10.3390/medicina57010049. PMID: 33430046; PMCID: PMC7827759.
- Harch P.G. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. *Med. Gas. Res*. 2020; 10:61-2. 10.4103/2045-9912.282177.
- Oley M. H., Oley M. C., Aling D., Kalangi J. A., Islam A. A., Hatta M. et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on the healing of thermal burns and its relationship with ICAM-1: a case-control study. *Ann. Med. Surg.* 2021; 61:104-9. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.12.025>.
- Paganini M., Bosco G., Perozzo F.A.G., Kohlscheen E., Sonda R., Bassetto F., Garetto G., Camporesi E.M., Thom S.R. The Role of Hyperbaric Oxygen Treatment for COVID-19: A Review. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1289:27-35. doi: 10.1007/5584_2020_568. PMID: 32696443; PMCID: PMC7979083.
- Thom S.R. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011; 127 :131-41. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f8e2bf.
- Gutmann C., Siow R., Gwozdz A.M., Saha P., Smith A. Reactive Oxygen Species in Venous Thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21:1918. doi: 10.3390/ijms21061918. PMID: 32168908; PMCID: PMC7139897.
- Golino P., Ragni M., Cirillo P., Avvedimento V. E., Feliciello A., Esposito N. et al. Effects of tissue factor induced by oxygen free radi-

COAGULOLOGY

- cals on coronary flow during reperfusion. *Nat. Med.* 1996; 2: 35–40.
14. Djordjevic T., Pogrebniak A., BelAiba R.S., Bonello S., Wotzlaw C., Acker H. et al. The expression of the NADPH oxidase subunit p22phox is regulated by a redox-sensitive pathway in endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 38: 616–30.
 15. Glaser C.B., Morser J., Clarke J.H., Blasko E., McLean K., Kuhn I. et al. Oxidation of a specific methionine in thrombomodulin by activated neutrophil products blocks cofactor activity. A potential rapid mechanism for modulation of coagulation. *J. Clin. Investig.* 1992; 90: 2565–73.
 16. Upchurch G.R., Ramdev N., Walsh M.T., Loscalzo J. Prothrombotic consequences of the oxidation of fibrinogen and their inhibition by aspirin. *J. Thromb. Thrombolysis.* 1998; 5:9–14.
 17. De Cristofaro R., Landolfi R. Oxidation of human alpha-thrombin by the myeloperoxidase-H₂O₂-chloride system: Structural and functional effects. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 253–61.
 18. Imperatore F., Cuzzocrea S., De Lucia D., Sessa M., Rinaldi B., Capuano A. et al. Hyperbaric oxygen therapy prevents coagulation disorders in an experimental model of multiple organ failure syndrome. *Intensive Care Med.* 2006;32:1881–8.
 19. Opal S.M. Interactions between coagulation and inflammation. *Scand. J. Infect. Dis.* 2003; 35:545-54.
 20. Roemisch J. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2002; 13:657-70.
 21. Levy J.H., Sniecinski R.M., Welsby I.J., Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb. Haemost.* 2016; 115:712-28. doi: 10.1160/TH15-08-0687. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26676884.
 22. Dinarvand P., Moser K.A., Protein C Deficiency. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019;143:1281–5. doi: 10.5858/arpa.2017-0403-RS. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30702334.
 23. Grover S.P., Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39:331–8. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.312130. PMID: 30700128.
 24. Randeria S.N., Thomson G.J.A., Nell T.A., Roberts T., Pretorius E. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18:72. doi: 10.1186/s12933-019-0870-9. PMID: 31164120; PMCID: PMC6549308.
 25. Presnyakova M.V., Sidorkina A.N., Sidorkin V.G. Disorders of the hemostasis system in the acute period of burn disease. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2005; 3:44. (in Russian)
 26. Doolittle R.F. Structural Basis of Signaling Events Involving Fibrinogen and Fibrin. In *Handbook of Cell Signalling*, 2nd ed.; Academic Press: San Diego, CA, USA, 2010; Chapter 17: 111–4.
 27. Tyagi N., Roberts A.M., Dean W.L., Tyagi S.C., Lominadze D. Fibrinogen induces endothelial cell permeability. *Mol. Cell Biochem.* 2008; 307(1-2):13–22. doi: 10.1007/s11010-007-9579-2. Epub. 2007 Sep 12. PMID: 17849175; PMCID: PMC2811266.
 28. Kowalewski M., Fina D., Słomka A., Raffa G.M., Martucci G., Lo Coco V. et al. De Piero M.E., Ranucci M., Suwalski P, Lorusso R. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation-a narrative review. *Crit. Care.* 2020; 24(1):205. doi: 10.1186/s13054-020-02925-3. PMID: 32384917; PMCID: PMC7209766.
 29. Mancini I., Baronciani L., Artoni A., Colpani P., Biganzoli M., Cozzi G. et al. *J. Thromb. Haemost.* 2021; 19:513-21. doi: 10.1111/jth.15191. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33230904; PMCID: PMC7753796.
 30. Tischer A., Machha V.R., Frontroth J.P., Brehm M.A., Obser T., Schneppenheim R. et al. Enhanced local disorder in a clinically elusive von willebrand factor provokes high-affinity platelet clumping. *J. Mol. Biol.* 2017; 429:2161-77. doi: 10.1016/j.jmb.2017.05.013.
 31. Bhogal P., Jensen M., Hart D., Makalanda L., Collins G.B., Spooner O., Jaffer O. Von Willebrand factor. *Clin. Med. (Lond).* 2020; 20(6):e279. doi: 10.7861/clinmed.Let.20.6.3. PMID: 33199342; PMCID: PMC7687332.
 32. Jagau H., Behrens I.K., Lahme K., Lorz G., Koster R.W., Schneppenheim R. et al. Von Willebrand factor mediates pneumococcal aggregation and adhesion in blood flow. *Front. Microbiol.* 2019; 10:511. doi: 10.3389/fmicb.2019.00511.
 33. Mullakandov S.A., Titova M.I., Kaem R.I. The role of blood clotting disorders in the pathogenesis of gastrointestinal bleeding in burn disease. *Klinicheskaya meditsina.* 1984; 5: 85-95. (in Russian)
 34. Tahlan A., Ahluwalia J. Factor XIII: congenital deficiency factor XIII, acquired deficiency, factor XIII A-subunit, and factor XIII B-subunit. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014;138(2):278-81. doi: 10.5858/arpa.2012-0639-RS. PMID: 24476525
 35. Katona E.E., Ajzner E., Toth K., Karpati L., Muszbek L. Enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of blood coagulation factor XIII A-subunit in plasma and in cell lysates. *J. Immunol. Methods.* 2001;258(1–2):127–35.
 36. Duval C., Allan P., Connell S.D., Ridger V.C., Philippou H., Ariens R.A. Roles of fibrin α - and γ -chain specific cross-linking by FXIIIa in fibrin structure and function. *Thromb. Haemost.* 2014;111(5):842-50. doi: 10.1160/TH13-10-0855. Epub 2014 Jan 16. PMID: 24430058.
 37. Byrnes J.R., Duval C., Wang Y., Hansen C.E., Ahn B., Mooberry M.J. et al. Factor XIIIa-dependent retention of red blood cells in clots is mediated by fibrin α -chain crosslinking. *Blood.* 2015;126(16):1940-8. doi: 10.1182/blood-2015-06-652263. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26324704; PMCID: PMC4608241.
 38. Memtsas V.P., Arachchillage D.R.J., Gorog D.A. Role, Laboratory Assessment and Clinical Relevance of Fibrin, Factor XIII and Endogenous Fibrinolysis in Arterial and Venous Thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(3):1472. doi: 10.3390/ijms22031472.
 39. Schroeder V., Kohler H.P. Factor XIII: Structure and Function. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016 ;42(4):422-8.
 40. Byrnes J.R., Wolberg A.S. Newly-Recognized Roles of Factor XIII in Thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016;42(4):445-54. doi:10.1055/s-0036-1571343
 41. Sidor N.V., Momot A.P. Factor XIII. Structure, function, methods of determination, role in human pathology. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2003; 1:10-21. (in Russian)
 42. Pitkänen H.H., Jouppila A., Lemponen M., Ilmakunnas M., Ahonen J., Lassila R. Factor XIII deficiency enhances thrombin generation due to impaired fibrin polymerization - An effect corrected by Factor XIII replacement. *Thromb. Res.* 2017; 149:56-61. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.012. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27902939.
 43. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb. Res.* 2017; 149:38-44. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007.
 44. Gupta N., Zhao Y.Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb. Res.* 2019; 181:77-83. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013.
 45. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18:844-7. https://doi.org/10.1111/jth.14768.
 46. Hess K., Grant P.J. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb. Haemost.* 2011; 105:43-54. doi: 10.1160/THS10-11-0739.
 47. Krechetova A.V., Galstyan G.M., Vasil'ev S.A., Orel E.B., Saridi E' Yu. et al. Assessment of the severity of the condition of patients with sepsis in dynamics by the ratio of fibrinolytic and anticoagulant activity of blood plasma. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2009; 54 (6):23-8. (in Russian)
 48. Harr J.N., Moore E.E., Ghasabyan A., Chin T.L., Sauaia A., Banerjee A. et al. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock.* 2013; 39(1):45-9. doi: 10.1097/SHK.0b013e3182787122.
 49. Cochrane C., Chinna S., Um J.Y., Dias J.D., Hartmann J., Bradley J., et al Brooks A. Site-Of-Care Viscoelastic Assay in Major Trauma Improves Outcomes and Is Cost Neutral Compared with Standard Coagulation Tests. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(7):486. doi: 10.3390/diagnostics10070486. PMID: 32708960; PMCID: PMC7400090.
 50. Marsden N.J., Van M., Dean S., Azzopardi E.A., Hemington-Gorse S., Evans P.A. et al. Measuring coagulation in burns: an evidence-based systematic review. *Scars Burn Heal.* 2017; 3:1-13. doi: 10.1177/2059513117728201. PMID: 29799542; PMCID: PMC5965330.
 51. Vorob'ev P.A., Momot A.P., Zaitsev A.A., Elykomov V.A., Sychev D.A., Krasnova L.S. et al. Disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection. - 2020. - URL: https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.25-34 (Data obrashheniya 2020 - 12 - 09). (in Russian)