



Скакун П.В.^{1,2}✉, Жилинский Е.В.^{2,3}, Губичева А.В.³, Алексеев С.А.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

³ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Коагулопатии у пациентов с тяжелой ожоговой травмой: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Скакун П.В. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала, написание текста; Жилинский Е.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Губичева А.В. – сбор материала, обработка материала; Алексеев С.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование.

Подана: 19.05.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: skakun.p.v@ya.ru

Резюме

Термическая травма связана со значительным уровнем заболеваемости и летальности и является одной из недооцененных причин травматизма. Данный вид травматизма имеет значительные социально-экономические последствия, которые затрагивают все социальные группы населения. Тяжелая термическая травма приводит к развитию ожоговой болезни, которая сопровождается нарушением функции различных органов и систем, иммунной и воспалительной реакцией, метаболическими изменениями и распределительным шоком, которые могут привести к полиорганной недостаточности и смерти. Одним из осложнений ожоговой болезни является системная коагулопатия. Развитие коагулопатии у пациентов с ожоговой травмой значительно усложняет и без того высокий уровень интенсивной терапии, необходимый для данной группы пациентов. Четкие руководящие принципы для лечения коагулопатии у пациентов с тяжелыми ожогами на данный момент отсутствуют, поэтому дальнейшее изучение данного феномена является перспективным. В этом обзоре рассмотрены современные патогенетические теории развития коагулопатий, связанных с термической травмой, рассмотрено текущее понимание изменения компонентов системы свертывания, системы фибринолиза и воспалительного ответа в остром и отсроченном периоде ожоговой травмы.

Ключевые слова: ожоги, термическая травма, коагулопатия, ДВС

Skakun P.^{1,2}✉, Zhyllinski Y.^{2,3}, Gubicheva A.³, Alekseev S.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Belarus

³ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Coagulopathy in Patients with Severe Burn Injury: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Skakun P. – concept and design of research, collection of material, processing of material, writing of text; Zhyllinski Y. – concept and design of research, editing; Gubicheva A. – collection of material, processing of material; Alekseev S. – concept and design of research, editing.

Submitted: 19.05.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: skakun.p.v@ya.ru

Abstract

Thermal trauma is associated with a significant level of morbidity and mortality and is one of the underestimated causes of injury. Severe thermal trauma leads to the development of burn disease, which is accompanied by impaired function of various organs and systems, immune and inflammatory reactions, metabolic changes and distributive shock, which can lead to multiple organ failure and death. One of the complications of burn disease is systemic coagulopathy. The development of coagulopathy in patients with burn injury significantly increases the already high level of intensive care required for this group of patients. Clear guidelines for the treatment of coagulopathy in patients with severe burns are currently lacking, therefore further study of this phenomenon is promising. In this review, the current pathogenetic theories of coagulopathies associated with thermal trauma are surveyed, and the current understanding of changes in coagulation system components, the fibrinolysis system, and the inflammatory response in the acute and delayed period of burn injury is examined.

Keywords: burns, thermal injury, coagulopathy, DIC

■ ВВЕДЕНИЕ

Термическая травма связана со значительным уровнем заболеваемости и летальности и является одной из недооцененных причин травматизма [1, 2]. Данный вид травматизма имеет значительные социально-экономические последствия, которые затрагивают все социальные группы населения. Так, в мире ожоги занимают 3-е место в структуре всех внешних причин смерти вместе с отравлениями и суицидами [1–3]. Ежегодно около 11 млн человек нуждаются в госпитализации по причине термической травмы [2]. В США ежегодно регистрируется около 500 000 случаев ожоговой травмы, 40 тыс. госпитализаций и около 5 тыс. летальных исходов [2, 3]. В странах со средним и низким уровнем доходов прогнозируемая летальность от ожоговой травмы составляет 180 000 случаев в год [2]. В России ежегодно регистрируется

от 294,2 до 384 случаев термической травмы на 100 000 населения [4], в 2016 году группа пациентов с площадью поражения 30% поверхности тела и более составила около 3,2 тыс. пациентов, а летальность от термической травмы – около 1,5 тыс. случаев [4]. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется около 30 тыс. случаев ожогового травматизма, 9 тыс. госпитализаций и около 350 летальных исходов [3]. По уровню инвалидизации, финансовым затратам на лечение пациентов и реабилитацию реконвалесцентов среди всех видов травм 1-е место занимают ожоги [5]. Прямая экономическая нагрузка составляет от 10,5 млн евро (Норвегия, 2007 г.) до 1 млрд долларов в год (США, 2000 г.), не включая косвенные расходы на инвалидизацию и реабилитацию [2, 7]. Средняя стоимость госпитализации пациента с термической травмой составляет 17 600 долл. США [8]. В России средняя стоимость лечения пациента с тяжелой ожоговой травмой составляет от 201 960 до 250 433 руб. [9].

Тяжелая термическая травма приводит к развитию ожоговой болезни, которая сопровождается нарушением функций различных органов и систем, иммунной и воспалительной реакцией, метаболическими изменениями и распределительным шоком, которые могут привести к полиорганной недостаточности и смерти [1, 10, 11]. Одним из осложнений ожоговой болезни является системная коагулопатия. Изменения коагуляции, описанные у пациентов с тяжелыми ожогами, схожи с изменениями, наблюдаемыми у пациентов с сепсисом или тяжелой травмой, однако имеют ряд особенностей [12]. Поскольку возникновение коагулопатии у пациентов с тяжелыми ожогами описывается как фактор риска повышенной заболеваемости и смертности в раннем периоде после ожогов, а также в более позднем клиническом течении [12, 13], коагулопатию можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень. Четкие руководящие принципы для лечения коагулопатии у пациентов с тяжелыми ожогами на данный момент отсутствуют, поэтому дальнейшее изучение данного феномена является перспективным [12].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Предоставить литературный обзор состояния вопроса о развитии коагулопатии при хирургическом лечении пациентов с ожоговой болезнью, выявить основные причины и типы коагулопатий у пациентов с ожоговой болезнью.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены и проанализированы 35 научных статей в базах данных PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, РИНЦ за период с 1993 по 2021 год, в которых приведены данные об эпидемиологии, клинике, профилактике и лечении коагулопатий у пациентов с ожоговой травмой. Временной интервал исследуемых научных статей обусловлен в целом небольшим количеством публикаций по данной теме. В обзор были включены рандомизированные контролируемые исследования, систематические обзоры, много-/одноцентровые исследования и метаанализы. Поисковые слова включали: «ожоги», «нарушения свертывания крови», «коагулопатия», «гемостаз» и «ожог-индуцированная коагулопатия». При подготовке обзора использовались рекомендации PRISMA [6].

■ ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Для понимания динамических изменений в свертывающей и противосвертывающей системах, а также развития дисфункции этих систем необходимо вспомнить основные положения современной концепции функционирования системы гемостаза. Выделяют два основных механизма инициации коагуляции: внешний путь (продукция тканевого фактора (ТФ)) и внутренний путь (воздействие на систему свертывания факторов, способных поддерживать аутоактивацию XII фактора) [14–16].

Активация каскада коагуляции по внешнему пути происходит через два основных механизма: выброс в кровотоки ТФ при контакте плазмы крови с внесосудистыми клетками, такими как гладкомышечные клетки и фибробласты (которые конститутивно экспрессируют ТФ на своей поверхности), и внутрисосудистая экспрессия ТФ на поверхности лейкоцитов (моноцитов) и/или эндотелиальных клеток в ответ на агонисты (т. е. воспалительные цитокины). В первом случае воздействие ТФ происходит одновременно с воздействием белков внеклеточного матрикса, которые вызывают адгезию/активацию тромбоцитов, тем самым локализуя тромбоциты и ТФ в месте повреждения [14].

Запуск каскада по внутреннему пути основан на выбросе в кровь чужеродного материала (например, при сепсисе и других состояниях) и присутствии внутриклеточного материала (например ДНК-гистонов) вследствие физического разрушения клеток или индукции апоптоза [16, 17].

Активация системы гемостаза через внесосудистый ТФ необходима для локальной инициации свертывающей системы при повреждении сосуда с целью формирования и поддержания физического барьера (сгусток фибрина/тромбоцитов), который восстанавливает барьер между системой кровообращения и внесосудистым пространством. Напротив, присутствие инициаторов свертывания в циркулирующей крови, будь то молекулы, запускающие активацию ФХII, или внутрисосудистые клетки, экспрессирующие ТФ, зачастую обусловлено последствиями травмы или другой патологией [14–17].

Ключевым фактором ответа на повреждение сосудов является фермент тромбин. Этот фермент проявляет прокоагулянтные, антикоагулянтные, антифибринолитические и клеточные эффекты [14]. Ключевые роли тромбина в начальной фазе ответа на повреждение сосудов включают: образование фибрина из фибриногена; активацию тромбоцитов; активацию ФХIII (объединяет субъединицы фибрина, улучшая механическую стабильность фибринового матрикса); активацию активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI) – карбоксипептидазы, которая модифицирует фибрин, повышая его устойчивость к лизису [14–17].

Негативная регуляция реакции коагуляции в первую очередь осуществляется за счет активности ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), АТ, протеина S (PS) и протеина C (PC). В комплексе эти факторы обеспечивают систему реакции с ограниченным порогом, в которой необходимо обеспечить стимул достаточной силы для продолжения реакции. TFPI представляет собой поливалентный ингибитор комплекса ФVIIa-ТФ. TFPI ингибирует комплекс ФVIIa-ТФ ФХа-зависимым образом и является первичным регулятором фазы инициации образования тромбина. АТ является членом семейства ингибиторов серпиновых протеиназ и образует необратимые комплексы с большинством протеиназ, участвующих в коагуляционном ответе, включая

тромбин, FXa, FIXa, TF-FVIIa и FXIa. AT является основным ингибитором тромбина, и его дефицит связан с учащением тромбоэмболических осложнений [14–17]. PS действует как ингибирующий кофактор и повышает эффективность TFPI и PC. PC в первую очередь отвечает за ингибирование превращения протромбина в тромбин, и, соответственно, дефицит PC и FX связан с повышенным риском тромбоза [16]. Ключевые компоненты пути PC включают два белка, экспрессируемых на люминальной поверхности эндотелиальных клеток: тромбомодулин (TM), который связывает тромбин с образованием PC-азного комплекса, эффективного катализатора превращения PC в активированный PC, и рецептор PC эндотелиальных клеток, который доставляет PC к комплексу тромбин-TM [16]. Исследования указывают, что активация PC приводит к выключению комплексов FV/FVa и FVIII/FVIIIa. Активация PC является центральным динамическим антикоагулянтным механизмом, ограничивающим образование тромба в месте повреждения [14–16].

Образование фибрина приводит к запуску дополнительной – фибринолитической – системы, которая играет важную роль в подавлении физического расширения сгустка и в окончательном восстановлении структуры и целостности сосудов [16]. Ключевыми компонентами фибринолитической системы являются: плазминоген, t-PA (активатор тканевого плазминогена), который катализирует превращение плазминогена в плазмин, PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1), первичный плазменный ингибитор t-PA; альфа-2-антиплазмин (АП), основной плазменный ингибитор плазмина; TAFI, который в своей активированной форме подавляет активацию плазминогена на поверхности фибрина. Фибриновый компонент сгустка крови действует как кофактор активации плазминогена t-PA, что приводит к эффективной продукции плазмина только в месте отложения фибрина [14–16].

Однако свертывающая и противосвертывающая системы не существуют изолированно и подвержены влиянию общих реакций организма, таких как воспалительный ответ. Воспалительный процесс и коагуляция имеют сложную систему связей посредством индуцированной экспрессии TF. Так, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) увеличивают экспрессию TF моноцитов *in vitro*, а такие воспалительные цитокины, как интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), индуцируют прикрепление микрочастиц, несущих TF из моноцитов на поверхности эндотелия. Исследование эндотоксемии у людей показало, что экспрессия мРНК TF увеличивалась в 100 раз после введения липополисахарида [13, 18]. С повышением уровня мРНК TF тесно коррелирует повышение тромбин-антитромбинового комплекса (ТАТ) и протромбинового фрагмента, что указывает на результирующее увеличение активности тромбина [13, 18].

Воспалительный процесс также стимулирует коагуляцию за счет ингибирования фибринолиза. PAI-1 стимулируется ИЛ-6 и ФНО-α, способствуя ингибированию фибринолиза [13]. Кроме того, подавление TM и PC за счет действия ИЛ-1 и ФНО-α может способствовать распространению коагуляции за пределы непосредственно поврежденной ткани [18].

При общей площади ожогов более 15–20% поверхности тела и/или глубоких ожогах более 10% поверхности тела развивается сложный комплекс взаимосвязанных патофизиологических реакций и системных клинических проявлений в ответ на ожоговое поражение кожи и подлежащих тканей, получивший название «ожоговая болезнь». В течении этого патологического процесса выделяют ряд последовательных



стадий: ожоговый шок (в зависимости от тяжести поражения длится 2–4 суток), ожоговая токсемия (10–12 дней с момента травмы), септикотоксемия и инфекционные осложнения, реконвалесценция или ожоговое истощение [11].

В первые 48 часов у пациентов с тяжелой ожоговой травмой развивается ожоговый шок, который относится к травматическому гиповолемическому шоку и включает элементы распределительного и кардиогенного шока [19]. Ожоговый шок характеризуется диффузным синдромом повышения сосудистой проницаемости, при котором происходит потеря белков, электролитов и плазмы, что приводит к дополнительному уменьшению внутрисосудистого объема, ухудшению перфузии органов-мишеней и развитию клеточной дизоксии (аберрантный клеточный метаболизм кислорода) [19, 20]. Ожоговая травма также активирует каскад коагуляции и иммунную систему, усиливая нарушение макро- и микроциркуляции. Воспалительная реакция приводит к повреждению эндотелия, увеличивает синдром повышения сосудистой проницаемости и вызывает тяжелую коагулопатию [19, 27].

В этот период развивается нарушение гемостаза, получившее название острой ожоговой коагулопатии (ООК), или ожог-индуцированной коагулопатии (ОИК) [17, 26]. Дисфункция системы коагуляции в период ожогового шока характеризуется активацией путей прокоагуляции, усиленной фибринолитической активностью и нарушением активности природных антикоагулянтов, причем эти изменения пропорционально зависят от площади ожога и глубины поражения [13, 21, 23–25].

Патогенез ОИК у пациентов с тяжелыми ожогами многофакторный, так как несколько патофизиологических механизмов по отдельности или в сочетании могут индуцировать или усугублять коагулопатию [13, 17].

Первый из них – активация внешнего пути посредством воздействия или высвобождения ТФ. Это подтверждается наблюдаемой пропорциональностью между тяжестью коагулопатии и тяжестью ожогов [13, 17, 22, 27].

Развитие гипервоспалительного синдрома у пациентов с тяжелой ожоговой травмой также может служить важным патофизиологическим фактором активации свертывающей системы. Тяжелая ожоговая травма вызывает как локальную воспалительную реакцию на коагуляционный некроз, так и системный воспалительный ответ, вторичный по отношению к циркулирующим цитокинам [14, 22, 33]. Начальная фаза «отлива» гиперметаболического синдрома, развивающаяся в течение первых 1–3 дней после термической травмы, характеризуется снижением тканевой перфузии и временным снижением скорости метаболизма, сходным с кратковременной реакцией «бей или беги» [30]. В первые 24 часа уровни ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α и других воспалительных цитокинов повышаются, и их уровни коррелируют с летальностью в первые 48 часов [7, 28, 30]. Ряд исследований показывает, что гипервоспалительный синдром, особенно повышение уровней ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α среди других цитокинов, сдвигает гемостатический баланс в сторону коагуляции [14]. Однако взаимосвязь между гипервоспалительным синдромом при тяжелой термической травме и его влиянием на ООК недостаточно изучена.

Еще один важный патофизиологический компонент – гипоперфузия [17, 28, 31]. Важная особенность ожогового шока – прогрессирующая во времени плазмопотеря, опережающая потерю клеточных элементов. Это позволяет поддерживать центральную гемодинамику на уровне компенсации и субкомпенсации благодаря централизации гемодинамики и мобилизации интерстициальной жидкости в сосудистое

русло, однако уже в этот период при кажущемся временном благополучии развиваются тяжелые метаболические нарушения в периферических тканях [31]. Гипоперфузия тканей приводит к анаэробному метаболизму, ацидемии и лактацидемии [17].

Важное значение в развитии коагулопатии имеет гипотермия. У пациентов с тяжелой термической травмой выражены три периода гипотермии: на догоспитальном этапе, при выполнении хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде [34, 35]. Поскольку обожженные пациенты теряют свой основной терморегуляторный барьер, у них снижается способность поддерживать температурный гомеостаз [30]. Гипотермию от потери тепла через раны усугубляет массивная инфузия растворов комнатной температуры [17, 31].

Часто у пациентов сочетается тяжелая ожоговая травма и термоингаляционная травма, которая также вносит свой вклад в развитие коагулопатии [33].

Уход за пациентами с тяжелой ожоговой травмой заметно отличается от ухода за другими травмированными пациентами ввиду множества факторов (значительная инфузионная терапия, ингаляционная травма и дисфункция кожных покровов). Учитывая массивную инфузионную терапию, а также разную частоту встречаемости ООК, исследователи пришли к выводу, что значительным патогенетическим фактором развития коагулопатии у пациентов с тяжелой ожоговой травмой является гемодилузия [17, 27, 30].

В сумме коагулопатия, гипотермия (снижение температуры тела до 35,5 °C и менее) и ацидемия (pH менее 7,25) получили название «смертельная триада». Наличие «смертельной триады» у тяжело обожженных пациентов приводит к значительному увеличению летальности [17, 30, 36].

Таким образом, в первые 48 часов с момента травмы на систему гемостаза воздействует целый комплекс патогенетических факторов, приводящий к нарушению функционирования данной системы и развитию коагулопатии. Рассмотрим подробно известные изменения на основных компонентах системы гемостаза.

Прокоагулянтные факторы при ООК

В подавляющем большинстве случаев уровни тромбоцитов остаются неизменными при острой термической травме [14]. Однако данные исследований об уровне тромбоцитов в раннем периоде тяжелой термической травмы противоречивы. Так, есть исследования, которые указывают, что количество тромбоцитов повышено уже при поступлении у пациентов с термической травмой [14, 27], что может отражать вариабельность времени до измерения после травмы. Существует предположение, что внутрисосудистый гемолиз и фрагментация эритроцитов могут привести к псевдотромбоцитозу, который может возникнуть в раннем периоде [36]. Растущее использование вязкоупругих измерений показывает, что при нормальном количестве тромбоцитов функция тромбоцитов снижается [14]. Уровень фибриногена увеличивается в первые 48 часов после ожоговой травмы [14, 30]. Уровень тромбин-анти-тромбинового комплекса (ТАК) увеличивается сразу после ожога и достигает пика в течение 48 часов [14, 21, 30]. При этом уровни ТАК коррелируют с тяжестью травмы и исходом [14]. Повышение уровня ТАК в первые 48 часов после ожога свидетельствует о продолжающемся системном образовании тромбина. Уровень FV сохраняется в норме в течение первых 48 часов после травмы [14]. Это говорит о том, что наблюдаемое увеличение образования тромбина недостаточно существенно

для снижения уровня ФV. Кроме того, это может указывать на основную разницу в механизмах, лежащих в основе риска кровотечения при термической и механической травме. Так, при травматической коагулопатии наблюдается снижение уровня ФV из-за APC-опосредованного протеолиза [37]. Активность ФVIIa повышена в первые 48 часов после термического повреждения и коррелирует с тяжестью травмы и с прогнозом [40]. ФVIII быстро увеличивается в течение первых 48 часов и остается выше нормальных значений до 40 дней после травмы [38, 43]. Важно, что ФVIII накапливается в эндотелиальных клеточных тельцах Вибеля – Палада вместе с фактором фон Виллебранда (ФWF) и экзоцитоз ФWF в просвет сосуда является важным компонентом первичного гемостаза в ответ на повреждение эндотелия сосудов [14].

Антикоагулянтная система при ООК

Изменения в уровнях эндогенных антикоагулянтов в литературе описаны лучше, чем состояние прокоагулянтной системы. При тяжелой термической травме наблюдается снижение уровней антитромбина (АТ), протеина С (РС) и протеина S (PS) в течение первых 48 ч. после травмы, а уровни растворимого ТМ и TFPI увеличиваются или остаются на нормальном уровне [38]. АТ является основным ингибитором ключевых ферментов свертывания крови, включая тромбин и FXa. Таким образом, снижение уровня АТ отражает снижение способности подавлять коагуляцию. В течение 48 ч. после ожоговой травмы наблюдается заметное снижение уровня АТ [21, 38]. РС и PS являются ключевыми компонентами антикоагулянтной системы. Концентрации РС и PS снижаются сразу после термического повреждения [14, 17]. Потеря как РС, так и PS после ожоговой травмы приводит к одновременному снижению способности подавлять коагуляцию с потенциально повышенным риском тромбообразования и снижением ингибирования воспаления [38]. ТМ представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на просветной поверхности эндотелиальных клеток [14]. Он функционирует как рецептор с высоким сродством к тромбину, и образующийся в результате комплекс является основным физиологическим активатором РС. Оценка ТМ после повреждения обычно зависит от измерения фрагментов, высвобождаемых при протеолизе внеклеточного домена ТМ [38], измеренных как растворимый ТМ. В модели ожога у кроликов было обнаружено, что термическое повреждение вызывает выделение ТМ из эндотелия [14, 17], эффективно лишая его антикоагулянтной роли в активации РС. У пациентов с тяжелой термической травмой уровни ТМ в плазме увеличиваются в течение 48 часов после травмы [14]. В сумме это указывает на то, что при тяжелой термической травме наблюдается активация или повреждение эндотелия, что приводит к отщеплению ТМ от эндотелия и увеличению растворенного ТМ. Термическое повреждение кожных покровов и прогрессирование зоны стаза в раннем периоде после травмы способствует гиперкоагуляционному состоянию за счет протеолиза ТМ. Похожее повышение растворимого ТМ наблюдается при травматической коагулопатии [38].

Система фибринолиза при ООК

После ожоговой травмы активность и концентрация профибринолитических ферментов увеличиваются. Наиболее часто внимание уделяют тканевому активатору плазминогена (t-PA) и плазминогену. Концентрация t-PA увеличивается в острой фазе ожоговой травмы [14, 39]. Уровни плазминогена снижаются сразу после

термической травмы и пропорциональны тяжести травмы [14]. Несмотря на быстрое увеличение профибринолитической активности после ожоговой травмы, также наблюдается увеличение антифибринолитических факторов. Ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1) и альфа-2-антиплазмин (AP) являются наиболее широко изучаемыми ингибиторами фибринолиза. PAI-1 связывается с t-PA и урокиназным активатором плазминогена (u-PA), чтобы предотвратить превращение плазминогена в плазмин [17]. Уровни PAI-1 увеличиваются и достигают пика сразу после ожоговой травмы, затем концентрация снижается до нормального или почти нормального уровня [14, 17]. Немедленное послеожоговое подавление фибринолиза может быть необходимо для сохранения гомеостаза коагуляции после термического повреждения, но вторичная активация фибринолитической системы в ответ на отложение фибрина может привести к парадоксальному состоянию гипофибринолиза, сосуществующего с направленным фибринолизом [38].

Таким образом, в первые 48–72 часа у пациентов с тяжелой термической травмой наблюдается чистое увеличение прокоагулянтного потенциала. Исследования компонентов фибринолитического каскада свидетельствуют как о гипер-, так и о гипофибринолизе. Являются ли эти изменения частью более широкого явления, уникального для ожоговой травмы, или скорее частью общей реакции на травму, неясно [7]. Следует проявлять осторожность при попытке определить состояние гипер- или гипокоагуляции, основываясь исключительно на уровнях отдельных маркеров. Исследования демонстрируют индукцию обоих состояний в раннем периоде ожоговой болезни [14, 40].

Раннее выявление нарушений коагуляции у пациентов с ожоговой болезнью может быть проблемой. Оценка специфических маркеров коагуляции обычно занимает много времени и почти всегда является дорогостоящей, в то время как рутинные лабораторные тесты на коагуляцию, такие как МНО и АЧТВ, имеют ограниченную диагностическую ценность. Отсутствие четких определений или диагностических критериев коагулопатии, а также отсутствие простых и легко интерпретируемых диагностических тестов могут смазать частоту выявления коагулопатии у пациентов с тяжелыми ожогами. Стандартизация определения коагулопатии и получение лучшего набора диагностических тестов могут стать первым шагом к лучшему пониманию истинной частоты коагулопатии у этих пациентов. Следовательно, возникает необходимость выявления потенциальных факторов, которые определяют предрасположенность пациентов к гипер- или гипокоагуляции среди демографических характеристик, характеристик травмы, клинических и лабораторных методов исследования, показателей стандартной коагулограммы, биохимических маркеров воспаления, показателей стандартной тромбоэластограммы.

Как только пациент переживает ожоговый шок (48–72 часа), начинается период, когда длительное существование гиперметаболического синдрома, интенсивная терапия и хирургическое лечение [47], развитие инфекционных осложнений оказывают значительное влияние на дальнейшее состояние пациента. В то же время уровни некоторых из компонентов свертывания, повышающиеся во время ожогового шока, остаются аномально повышенными или пониженными. В этот период начинается активное хирургическое лечение (некрэктомии и пластическое закрытие раневых дефектов). Способность образовывать и поддерживать тромб играет ключевую роль в возможности выполнения оперативного лечения.

Гиперметаболический синдром сохраняется и после ожогового шока [3, 30]. После острой фазы начинается фаза гиперметаболического «потока», характеризующаяся повышенной перфузией поверхностных тканей, высоким уровнем адреналина, глюкокортикоидов и повышенным уровнем воспалительных цитокинов. Наблюдается корреляция высоких уровней ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ФНО- α в плазме через 1 неделю после ожоговой травмы и летальных исходов [7, 30]. Выброс катехоламинов стимулирует агрегацию тромбоцитов [8].

На 10–12-е сутки после ожоговой травмы развивается период гнойно-септических осложнений, в том числе и септических. Сепсис является частым осложнением у пациентов с тяжелыми ожогами, и индуцированная сепсисом коагулопатия (СИК) может также вызывать или усугублять существующую коагулопатию у пациентов с тяжелыми ожогами [1, 31, 43]. Активация системы свертывания крови и последующее образование тромбов происходят у большинства пациентов с сепсисом [43]. Примерно у половины всех пациентов с сепсисом наблюдается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [43]. Во время СИК ключевую роль играют как форменные элементы крови, так и эндотелиальные клетки сосудов, а также факторы свертывания. Каскад свертывания крови инициируется экспрессией ТФ на моноцитах, тромбоцитах, эндотелиальных клетках и, возможно, на нейтрофилах [43]. Комплекс, состоящий из ТФ и фактора VIIa, катализирует превращение неактивного ФХ в его активную форму, что приводит к дальнейшей активации свертывания крови [43].

Ввиду развития гиперметаболического синдрома и присоединения инфекционных осложнений уровни цитокинов у пациентов с ожоговой травмой значительно отличаются от уровней у здоровых пациентов. Цитокины, продуцируемые лейкоцитами в ответ на инфекционные процессы, стимулируют экспрессию ТФ и последующую активацию коагуляции. Так, ИЛ-6 может инициировать экспрессию ТФ в мононуклеарных клетках, а ингибирование этого цитокина может блокировать ТФ-зависимую генерацию тромбина [30–44]. ФНО- α , цитокин, продуцируемый моноцитами крови и тканевыми макрофагами в условиях эндотоксемии и воспаления, может стимулировать экспрессию ТФ несколькими клеточными линиями, включая эндотелий. Также ФНО- α может одновременно ингибировать антикоагулянтные РС и PS [18]. Эти пути управляются стимуляцией моноцитов и высвобождением цитокинов в ответ на связывание ТФ-ФVIIa рецептора, активирующего протеазу (PAR) 2, которое стимулирует высвобождение ИЛ-6 и ИЛ-8 [30–35]. Точно так же рецепторы PAR 1, 3 и 4, обнаруженные на тромбоцитах, эндотелии, лейкоцитах и многих других клетках, связывают тромбин и другие факторы свертывания крови. Это приводит к дальнейшей активации тромбоцитов и эндотелиальных клеток, инфильтрации нейтрофилов и высвобождению цитокинов [32]. Система комплемента в условиях ответа на инфекционные раздражители активируется несколькими механизмами и представляет собой еще одну точку связи между воспалением и коагуляцией. Система комплемента может быть активирована антителами к элементам бактерий, эндотоксинами или прямым контактом с бактериями. После активации факторы комплемента могут воздействовать на систему свертывания крови через несколько механизмов. Терминальный комплекс комплемента (ТКК) может активировать эндотелий, обеспечивая поверхность, способствующую образованию сгустков [30]. Активированный С3 альтернативного пути может активировать тромбоциты

и стимулировать агрегацию. Точно так же активированный C5 стимулирует широкий спектр воспалительных и эндотелиальных клеток, вызывая экспрессию ТФ. Комплемент вызывает образование сгустков различными способами в ответ на вторжение микробов. Однако система свертывания крови при активации может также воздействовать на компоненты системы комплемента. Тромбин является мощным активатором C5, ведущим к последующему образованию ТКК. Плазмин, конечный фермент деградации фибринового сгустка, может активировать как C5, так и C3. Другие сериновые протеазы в каскадах коагуляции также активируют комплемент, включая F1Xa, FXa, FXIa и FXIIa [30].

Важную роль в СИК играет активация нейтрофилов. Во-первых, активированные нейтрофилы в значительных количествах презентуют ТФ. Активация нейтрофилов может происходить как в ответ на прямое взаимодействие с микроорганизмами (нейтрофилы фагоцитируют инородное тело), так и через активацию небольшими молекулами, высвобождаемыми поврежденными клетками или бактериями. Нейтрофилы в ответ на активацию высвобождают эластазу, которая ингибирует плазминоген путем расщепления. Более того, эластаза нейтрофилов ингибирует важный супрессор системы свертывания крови, ингибитор пути ТФ. Наибольший вклад нейтрофилов в имунотромбоз происходит через их способность высвобождать внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET). Эти сети, как следует из названия, помогают в отлове и удалении микроорганизмов. NET содержат значительное количество ДНК и различных белков, включая гистоны и антимикробные белки, которые способствуют улавливанию и нейтрализации бактерий. Сети также прямо и косвенно влияют на коагуляцию. Внеклеточная ДНК, часто в форме NET, связана с образованием фибрина. NET ввиду своей отрицательно заряженной поверхности инициируют активацию FXII. Также NET, благодаря своей способности связываться с фибрином, ингибируют деградацию сгустка, блокируя сайты расщепления фибрина tPA и связыванием плазминогена. Данная особенность служит причиной развития микротромботических осложнений в период сепсиса [30]. Таким образом, СИК остается сложной проблемой для хирургов и реаниматологов, поскольку маркеры, позволяющие ее идентифицировать, отсутствуют, а лечение зависит от пациента. Процесс, лежащий в основе SIC, представляет собой сложную взаимосвязанную структуру протеаз как свертывающего, так и воспалительного каскадов, что объясняет сложность лечения [29, 30, 32].

Еще один важный патогенетический компонент развития коагулопатии в позднем периоде ожоговой травмы – оперативное лечение пациентов. Интраоперационная кровопотеря является важной проблемой в ожоговой хирургии. У пациентов с тяжелой ожоговой травмой наблюдается интраоперационное истощение факторов свертывания, фибриногена и тромбоцитов, что приводит к развитию коагулопатии [14, 17, 30, 41]. В то же время необходимость переливания крови связана с утяжелением течения коагулопатии [41–43]. Интенсивная терапия, особенно мощная инфузионная терапия, также оказывает свое воздействие на систему гемостаза.

Из вышеописанного видно, что к продолжающемуся воздействию патогенетических факторов ОИК присоединяется целый комплекс новых факторов, что усугубляет дисбаланс в системе гемостаза и приводит к изменению характеристик коагулопатии. На уровне компонентов системы гемостаза происходят следующие изменения.



Состояние прокоагулянтной системы в позднем послеожоговом периоде

После ожогового шока многие исследования указывают на повышение уровня тромбоцитов [14, 17]. Активность ТАК и ФVII остается повышенной в течение недели с момента ожоговой травмы, что указывает на гиперкоагуляцию [14]. Активность ФVIII как острофазового агента повышена в первые дни после термической травмы, во время оперативного лечения, в то время как активность ФII и ФХ снижена [14, 17]. Уровни фибриногена достигают пика в течение первой недели после ожоговой травмы и сохраняются повышенными, однако в послеоперационном периоде наблюдается снижение уровня фибриногена в связи с кровопотерей [14, 38].

Состояние антикоагулянтной системы в позднем послеожоговом периоде

Активность АТ снижается после термической травмы, и уровень снижения АТ коррелирует с тяжестью травмы, с неблагоприятными исходами [14, 21]. В периоперационном периоде активность АТ снижается еще больше. Уровни PC и PS, как правило, снижаются в первые дни после ожоговой травмы [21, 45]. Уровень растворимого ТМ обычно повышается через 48 часов и продолжает оставаться повышенным в течение 7 дней после ожоговой травмы [14]. Кроме того, было показано, что уровни растворимого ТМ у людей тесно связаны с повышением уровня ФНО-α после ожоговой травмы, что позволяет предположить, что ФНО-α стимулирует выработку ТМ [40].

Система фибринолиза в позднем послеожоговом периоде

Уровни tPA после ожогового шока постепенно нормализуются после резкого повышения в течение 24 часов после ожоговой травмы. Также наблюдается повышение уровня PAI-1 и D-димера [14, 46]. Уровни плазминогена постепенно увеличиваются, после снижения в остром периоде до нормального или почти нормального физиологического уровня к 5-му дню после ожога. Наблюдается корреляция уровней плазминогена с тяжестью термической травмы [14]. Взаимосвязь между уровнями плазминогена и тяжестью термической травмы может иллюстрировать дозозависимую активацию фибринолитической активности: более тяжелые ожоги приводят к большему фибринолизу и снижению уровня плазминогена [17, 47].

Таким образом, поздние осложнения, связанные с ожогами, такие как сепсис и кровотечения, вызванные оперативным лечением, также могут вызывать коагулопатию и могут влиять на коагуляцию. Нормализация фибринолитических факторов, по-видимому, связана с выживаемостью, хотя эти данные еще нуждаются в изучении [30].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом современное понимание коагулопатии у пациентов с тяжелой термической травмой предполагает, что изменения в компонентах свертывающей, фибринолитической и воспалительной систем приводят к функциональным изменениям в динамике сгустка после ожоговой травмы. Эти изменения значительно отличаются от наблюдаемых при травматической коагулопатии. Однако сосредоточение внимания только на изменениях уровней этих маркеров может привести к ошибочным выводам о динамике свертывания и, следовательно, может привести к упущенным возможностям для выявления (и предотвращения или лечения) тромботических

или геморрагических осложнений. Попытки зафиксировать эти изменения с помощью обычных анализов коагуляции (ПВ, АЧТВ, количество тромбоцитов) оказались в целом недостаточными для характеристики коагулопатий при ожоговой болезни. Продолжаются исследования и разработка новых технологий для прогнозирования, диагностики и профилактики данных коагулопатий, принятия клинических решений, таких как коррекция интенсивной терапии, предоперационная подготовка и послеоперационное ведение пациентов.

Клиническое значение и подходы к профилактике и лечению коагулопатий при ожоговой болезни продолжают обсуждаться. Пациенты с тяжелыми ожогами сталкиваются с многочисленными трудностями на пути к выздоровлению. После первоначального лечения и реанимации эти пациенты сталкиваются с длительным пребыванием в стационаре, многочисленными операциями, повышенным риском инфицирования и сепсиса и множеством психосоциальных препятствий. Добавление прогрессирующей или нераспознанной коагулопатии может еще больше усложнить этот путь и привести к негативным последствиям. Прогнозируя и принимая действия до или сразу после начала ОИГ, врачи смогут оптимизировать уход за своими пациентами с помощью надежной сортировки и целенаправленных вмешательств.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Greenhalgh D. Management of Burns. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(24):2349–2359. doi: 10.1056/NEJMra1807442
- The World Health Organization. *Burns*. Newsletter №365. April 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru> (in Russian)
- Zhylnski Y., Gubicheva A., Skakun P. The scale of diagnostics of sepsis in patients with severe thermal injury. *Emergency medicine*. 2017;6(4): 485–495. (in Russian)
- Alexseev A., Tyurnikov Yu. Statistical indicators of the work of burn hospitals in the Russian Federation for 2009. *Combustiology*. 2011;44. Available at: <http://combustiology.ru/journal/statisticheskie-pokazateli-raboty-ozhogovy-h-statsionarov-rossijskoj-federatsii-za-2009-god> (in Russian)
- Kondrashova D., Yeliseyeva Ye., Geltser B. Substantiation of pharmaceutical therapy protocols in patients with burns. *Problems Of Standardization In Healthcare*. 2011:1–2:8–12. (in Russian)
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med.* 2021;18(3). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007028>
- Nielson C.B., Duethman N.C., Howard J.M. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management. *J. Burn Care Res.* 2017;38(1):469–481. doi: 10.1097/BCR.0000000000000355
- Veeravagu A., Yoon B.C., Jiang B. National Trends in Burn and Inhalation Injury in Burn Patients: Results of Analysis of the Nationwide Inpatient Sample Database. *J. Burn Care Res.* 2015;36(2):258–265. doi: 10.1097/BCR.0000000000000064
- Obukhova E. Technological Justification Of The Cost Of Treatment Of Thermal Injuries. *Astrakhan Medical Journal*. 2010;5(4):137–141. (in Russian)
- Williams F.N., Herndon D.N. Metabolic and Endocrine Considerations After Burn Injury. *Clin. Plast. Surg.* 2017;44(3):541–553. doi: 10.1016/j.cps.2017.02.013
- Savelev V., Kirienko A. *Clinical surgery: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media. 2008;l:864. (in Russian)
- Glas G.J., Levi M., Schultz M.J. Coagulopathy and Its Management in Patients With Severe Burns. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14(5):865–74. doi: 10.1111/jth.13283
- Marsden N.J., Van M., Dean S. Measuring Coagulation in Burns: An Evidence-Based Systematic Review. *Scars Burn Heal.* 2016;3. doi: 10.1177/2059513117728201
- Ball R.L., Keyloun J.W., Brummel-Ziedins K. Burn-Induced Coagulopathies: a Comprehensive Review. *Shock*. 2020;54(2):154–167.
- Kubyshekin A., Pylaeva N., Fomochkina I. Trauma, hemostasis and disseminated intravascular coagulation syndrome: pathogenic mechanisms of coagulation disorders. *Clinical pathophysiology*. 2016;4:104–117. (in Russian)
- Volkova S., Borovkov N. *Fundamentals of clinical hematology: Textbook*. N. Novgorod: Publishing House, Nizhny Novgorod State Medical Academy. 2013:400. (in Russian)
- Borisov V., Ermolov A. Coagulopathy in patients with severe burns (review). *Transfusiology*. 2019;20(1):38–48. (in Russian)
- Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–918.
- Jeschke M.G., van Baar M.E., Choudhry M.A. Burn injury *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020;6(1):11. doi: 10.1038/s41572-020-0145-5
- Standl T., Annecke T., Cascorbi I. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018;115(45):757–768. Published online 2018 Nov 9. doi: 10.3238/arztebl.2018.0757
- Lavrentieva A., Kontakiotis T., Bitzani M. Early coagulation disorders after every burn injury: impact on mortality. *In. Care Med.* 2008;34(4):700–706. doi: 10.1007/s00134-007-0976-5
- Marsden N.J., Lawrence M., Davies N. The effect of the acute inflammatory response of burns and its treatment on clot characteristics and quality: A prospective case controlled study. *Burns*. 2020;46(5):1051–1059. doi: 10.1016/j.burns.2019.11.008

23. Geng K., Liu Y., Yang Y. Incidence and Prognostic Value of Acute Coagulopathy After Extensive Severe Burns. *J. Burn Care Res.* 2020;41(3):544–549. doi: 10.1093/jbcr/irz178
24. Keyloun J.W., Le T.D., Pusateri A.E. Circulating Syndecan-1 and Tissue Factor Pathway Inhibitor, Biomarkers of Endothelial Dysfunction, Predict Mortality in Burn Patients. *Shock.* 2021;56(2):237–244. doi: 10.1097/SHK.0000000000001709
25. Kaita Y., Nishimura H., Tanaka Y. Effect of acute coagulopathy before fluid administration in mortality for burned patients. *Burns.* 2021;47(4):805–811. doi: 10.1016/j.burns.2020.10.011
26. Ma Q.M., Liu X.B., Wu G.S. Retrospective cohort study on the coagulation characteristics of adult patients with extensively severe burn in shock stage and its alarming value. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2021;37(2):150–156. (in Chin.)
27. Lippi G., Ippolito L., Cervellini G. Disseminated intravascular coagulation in burn injury. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010;36(4):429–436.
28. Gibson B.H.Y., Wollenman C.C., Moore-Lotridge S.N. Plasmin drives burn-induced systemic inflammatory response syndrome. *JCI Insight.* 2021;6(23):e154439. doi: 10.1172/jci.insight.154439
29. Tejiram S., Brummel-Ziedins K.E., Orfeo T. In-depth analysis of clotting dynamics in burn patients. *J. Surg. Res.* 2016;202(2):341–51. doi: 10.1016/j.jss.2016.01.006
30. Xiao K., Zhao W., Liao X. Early correction of coagulopathy reduces the 28-day mortality in adult patients with large-area burns. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021;46(8):851–857. doi: 10.11817/j.jssn.1672-7347.2021.190817
31. Hofstra J.J., Vlaar A.P., Knappe P. Pulmonary activation of coagulation and inhibition of fibrinolysis after burn injuries and inhalation trauma. *J. Trauma.* 2011;70(6):1389–1397. doi: 10.1097/TA.0b013e31820f85a7
32. Sommerhalder C., Bleas E., Morton A.J. Current Problems in Burn Hypermetabolism. *Curr. Probl. Surg.* 2020;57(1):100709. doi: 10.1016/j.cpsurg.2019.100709
33. Glas G.J., Levi M., Schultz M.J. Coagulopathy and Its Management in Patients With Severe Burns. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14(5):865–874. doi: 10.1111/jth.13283
34. Muthukumar V., Karki D., Jatin B. Concept of Lethal Triad in Critical Care of Severe Burn Injury. *Indian J. Crit. Care Med.* 2019;23(5):206–209. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23161
35. Mitra B., Wasiak J., Cameron P.A. Early coagulopathy of major burns. *Injury.* 2013;44(1):40–43. doi: 10.1016/j.injury.2012.05.010
36. Sherren P.B., Hussey J., Martin R. Lethal triad in severe burns. *Burns.* 2014;40(8):1492–6. doi: 10.1016/j.burns.2014.04.011
37. Lawrence C., Atac B. Hematologic changes in massive burn injury. *Crit. Care Med.* 1992;20(9):1284–1288. doi: 10.1097/00003246-199209000-00015
38. Brohi K., Cohen M.J., Ganter M.T. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J. Trauma.* 2008;64(5):1211–1217. doi: 10.1097/TA.0b013e318169cd3c
39. Tejiram S., Brummel-Ziedins K.E., Orfeo T. In-depth analysis of clotting dynamics in burn patients. *J. Surg. Res.* 2016;202(2):341–351. doi: 10.1016/j.jss.2016.01.006
40. Pusateri A.E., Le T.D., Keyloun J.W. Early abnormal fibrinolysis and mortality in patients with thermal injury: a prospective cohort study. *BJS Open.* 2021;5(2). doi: 10.1093/bjsopen/zrab017
41. Huzar T.F., Martinez E., Love J. Admission Rapid Thrombelastography (rTEG) Values Predict Resuscitation Volumes and Patient Outcomes After Thermal Injury. *J. Burn Care Res.* 2018;39(3):345–352. doi: 10.1097/BCR.0000000000000593
42. Pidcoke H.F., Isabella C.L., Herzig M.C. Acute blood loss during burn and soft tissue excisions: An observational study of blood product resuscitation practices and focused review. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(6 Suppl. 1):39–47. doi: 10.1097/TA.0000000000000627
43. Welling H., Ostrovsky C.S., Stensballe J. Management of bleeding in major burn surgery. *Burns.* 2019;45(4):755–762. doi: 10.1016/j.burns.2018.08.024. Epub 2018 Oct 3.
44. Palmieri T.L. Burn injury and blood transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019;32(2):247–251. doi: 10.1097/ACO.0000000000000701
45. Wiegele M., Schaden E., Koch S. Thrombin generation in patients with severe thermal injury. *Burns.* 2019;45(1):54–62. doi: 10.1016/j.burns.2018.09.020
46. King D.R., Namias N., Andrews D.M. Coagulation abnormalities following thermal injury. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(7):666–669. doi: 10.1097/MBC.0b013e3183283ceb08
47. Nakae H., Endo S., Inada K. Plasma levels of endothelin-1 and thrombomodulin in burn patients. *Burns.* 1996;22(8):594–597. doi: 10.1016/s0305-4179(96)00063-0