



Скакун П.В.¹⁻³✉, Жилинский Е.В.¹, 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

Анализ основных показателей системы гемостаза у пациентов с ожоговой болезнью и их связь с исходом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Скакун П.В. – концепция и дизайн исследования, расчеты показателей и выявление тенденций, написание обзора литературы; Жилинский Е.В. – концепция и дизайн исследования, выявление тенденций, редактирование статьи; Алексеев С.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование статьи.

Подана: 03.02.2023

Принята: 20.03.2023

Контакты: skakun.p.v@ya.ru

Резюме

Введение. Термическая травма является одной из ведущих в структуре внешних причин смерти и связана со значительными социально-экономическими последствиями, которые затрагивают все социальные группы населения. Частым осложнением ожоговой болезни является системная коагулопатия, однако четкие критерии диагностики и лечения коагулопатии у пациентов с тяжелыми ожогами на данный момент отсутствуют, поэтому дальнейшее изучение данного феномена является перспективным.

Цель. Проанализировать изменения показателей системы гемостаза у пациентов в раннем периоде ожоговой болезни (периоды ожогового шока и ожоговой токсемии).

Материалы и методы. Выполнены анализ медицинской документации и исследование биологического материала 46 пациентов, находящихся на лечении в УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2019–2022 гг. с целью изучения лабораторных показателей системы гемостаза.

Результаты и заключение. При анализе системы гемостаза у пациентов с ожоговой болезнью при неблагоприятном исходе в 1–3-и сутки уровни АЧТВ, ПТВ были достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным исходом, что отражает более тяжелые гипокоагуляционные изменения у умерших пациентов и может быть использовано для создания систем прогнозирования развития жизнеугрожающих нарушений свертывания у тяжелообожженных.

Ключевые слова: коагулопатия, термическая травма, ожоговая болезнь, ТИТ, гемостаз



Pavel V. Skakun¹⁻³✉, Eugene V. Zhyllinski¹, Sergey A. Alekseev¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Belarus

³ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Analysis of the Main Indicators of the Hemostasis System in Patients with Severe Burn Injury and their Relationship with the Outcome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pavel V. Skakun – concept and design of the study, calculations of indicators and identification of trends, writing a literature review; Eugene V. Zhyllinski – concept and design of the study, identifying trends, editing the article; Sergey A. Alekseev – concept and design of the study, editing of the article.

Submitted: 03.02.2023

Accepted: 20.03.2023

Contacts: skakun.p.v@ya.ru

Abstract

Introduction. Thermal injury is one of the leading external causes of death in the structure and is associated with significant socio-economic consequences that affect all social groups of the population. A frequent complication of burn disease is systemic coagulopathy, however, there are currently no clear criteria for the diagnosis and treatment of coagulopathy in patients with severe burns, so further study of this phenomenon is promising.

Purpose. To analyze changes in the parameters of the hemostasis system in patients in the early period of burn disease (periods of burn shock and burn toxemia).

Materials and methods. The analysis of medical documentation and the study of biological material of 46 patients treated at the City Clinical Emergency Hospital in 2019–2022 was carried out. in order to study the laboratory parameters of the hemostasis system.

Results and conclusion. When analyzing the hemostasis system in patients with burn disease with an unfavorable outcome on days 1–3, the levels of APTT and PTT were significantly higher than in patients with a favorable outcome, which reflects more severe hypocoagulation changes in deceased patients and can be used to create systems predicting the development of life-threatening coagulation disorders in severely burned patients.

Keywords: coagulopathy, burn injury, severe burn injury, inhalation injury, hemostasis

■ ВВЕДЕНИЕ

Термическая травма является одной из ведущих в структуре внешних причин смерти и связана со значительными социально-экономическими последствиями, которые затрагивают все социальные группы населения [1–3]. Ежегодно около 11 млн человек нуждаются в госпитализации по причине термической травмы [2]. Заболеваемость в России составляет от 294,2 до 384 случаев термической травмы на 100 000 населения в год [4], при этом регистрируется около 1,5 тыс. летальных случаев [4].

В то же время термическая травма занимает ведущее положение по уровню инвалидизации, финансовым затратам на лечение пациентов и реабилитацию реконвалесцентов среди всех видов травм [5]. Стоимость лечения в разных странах варьирует 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, 6, 7].

Патофизиологические изменения в организме, запускаемые при тяжелой термической травме, приводят к развитию ожоговой болезни, которая сопровождается нарушением функции различных органов и систем, иммунной и воспалительной реакцией, метаболическими изменениями и распределительным шоком. Данные изменения приводят к полиорганной недостаточности и смерти [1, 9, 10]. 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 [10].

Частым осложнением ожоговой болезни является системная коагулопатия, при этом изменения в системе гемостаза имеют ряд общих компонентов с изменениями, наблюдаемыми у пациентов с сепсисом или тяжелой травмой, но и имеют ряд особенностей [11]. Развитие коагулопатии у пациентов с ожоговой болезнью является фактором риска смертности в раннем периоде после термической травмы, а также в более позднем клиническом течении [11, 12]. В то же время коагулопатию можно рассматривать как потенциальную терапевтическую мишень, однако четкие критерии диагностики и лечения коагулопатии у пациентов с тяжелыми ожогами на данный момент отсутствуют, поэтому дальнейшее изучение данного феномена является перспективным [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать изменения показателей стандартной коагулограммы у пациентов в раннем периоде ожоговой болезни.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили результаты лабораторных исследований пациентов с тяжелой ожоговой травмой, находящихся на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ожоговых пациентов) УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2019–2022 гг. В исследование были включены лабораторные исследования 46 пациентов.

Обследование и лечение пациентов с ожоговой болезнью обеих групп проводились в соответствии с клиническим протоколом диагностики, лечения и медицинской реабилитации пациентов с термическими поражениями и их последствиями, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.08.2009 № 781, и клиническим протоколом лечения глубоких ожогов методом трансплантации аутологической (собственной, аутокожи) или донорской (консервированной кадаверной, аллокожи) кожи, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.03.2011 № 293.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. Информированное согласие пациента (родственников)



на участие в исследовании содержит сведения согласно закону «О защите прав и достоинств человека в биомедицинских исследованиях в государствах СНГ» (принят Межпарламентской Ассамблеей СНГ 18.10.2005 № 26-10). Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет, индекс тяжести поражения свыше 30 единиц. Критериями исключения считали несогласие пациента или его родственников на участие в исследовании, смерть в период ожогового шока, неразглашение данных в связи с тайной следствия.

Обследование пациентов включало в себя общеклинические исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ, кислотно-основное состояние крови, электрокардиография, коагулограмма), рентгенографию органов грудной клетки, фибробронхоскопию при подозрении на термоингаляционную травму, осмотр врача – комбустиолога-хирурга. Дополнительно, по показаниям, производится спиральная компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, рентгенологическое обследование костной системы, ультразвуковое обследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, мягких тканей и плевральных полостей, консультация врача-травматолога, врача-невролога, врача-терапевта.

В исследовании использованы клинические и лабораторные методы исследования (общий анализ крови с определением содержания тромбоцитов), показатели стандартной коагулограммы (фибриноген, ПТВ, ПТИ, АЧТВ, МНО).

На основании проведенного анализа медицинской документации и исследования биологического материала пациентов УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» в 2019–2022 гг. с целью изучения лабораторных показателей системы гемостаза все пациенты (n=46) нами разделены на 2 группы: группа пациентов с благоприятным исходом (n=21) и группа пациентов с неблагоприятным исходом (n=25). Основные характеристики группы представлены в табл. 1.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью вычисления параметров описательной статистики, коэффициента ранговой корреляции Спирмена и Хи-квадрата Фишера, U-критерия Манна – Уитни для независимых выборок для выявления различий. В качестве методов математической обработки данных были

Таблица 1
Характеристика пациентов в группах исследования
Table 1
Characteristics of patients in the study groups

Характеристика	Все пациенты, n=46	Пациенты с благоприятным исходом, n=21	Пациенты с неблагоприятным исходом, n=25	U	p
Возраст, Me (Q1–3), лет	46 (20–80)	36 (20–66)	56 (21–80)	624,0	0,00
Индекс тяжести поражения (ИТП), Me (Q1–3), е.т.п.	94,5 (35–214)	89 (35–158)	130 (42–214)	578,5	0,01
Индекс ABSI, Me (Q1–3)	9 (5–14)	9 (5–12)	10 (8–13)	684,0	0,00
Индекс mABSI, Me (Q1–3)	9 (5–13)	8,5 (5–12)	10 (8–14)	662,5	0,00
Общая площадь ожоговых ран, Me (Q1–3), % п.т.	35,5 (15–88)	35 (15–72)	48,5 (15–88)	502,5	0,198
Площадь глубоких ожоговых ран, Me (Q1–3), % п.т.	18 (0–57)	15 (0–30)	23 (4–57)	624,0	0,01

выбраны непараметрические, так как большинство переменных были распределены по отличному от нормального распределению. Статистический анализ проводился с помощью программного пакета SPSS 22.0, MS Excel Attestat.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от исхода течения ожоговой болезни все пациенты (n=46) были разделены нами на две группы: 21 пациент составил группу с благоприятным исходом, 25 – группу с неблагоприятным исходом. В группе пациентов с благоприятным исходом 19% составили женщины, 81% – мужчины. В группе пациентов с неблагоприятным исходом женщины составили 40%, 60% – мужчины. Пациенты группы с неблагоприятным исходом были достоверно старше ($p=0,00$) и имели достоверно большие ИТП ($p=0,01$), ABSI ($p=0,00$), mABSI ($p=0,00$), площадь глубоких ожогов ($p=0,01$).

В проведенном исследовании полученные результаты измерения АЧТВ у пациентов с момента поступления до 9-х суток в стационаре представлены в табл. 2.

При анализе данных выявлено, что АЧТВ у лиц с тяжелой ожоговой травмой достоверно выше в группе пациентов с неблагоприятным исходом на 1, 2 и 3-и сутки с момента травмы. При этом наблюдается снижение АЧТВ ниже нормального при измерении в момент поступления, однако на 2–3-и сутки наблюдался рост АЧТВ выше нормы. Нормализация АЧТВ происходила на 5–6-е сутки с момента травмы.

Уровень и динамика ПТВ у пациентов от поступления до 9-х суток приведены в табл. 3.

Таблица 2
Значение АЧТВ у пациентов с тяжелой ожоговой травмой, Ме Q1–Q3, сек.

Table 2
The value of APTT in patients with severe burn injury

Сутки	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
АЧТВ у всех пациентов, сек.	22,00	30,30	31,70	31,70	32,80	33,60	33,45	34,65	33,40	33,40
АЧТВ у пациентов с благоприятным исходом, n=21, сек.	23,30	29,40	31,25	30,15	32,90	32,70	33,30	34,65	35,30	33,40
АЧТВ у пациентов с неблагоприятным исходом, n=24, сек.	21,20	31,35	32,40	33,60	32,20	33,70	33,60	34,50	33,20	33,35
p	0,34	0,04	0,05	0,04	0,44	0,32	0,93	0,71	0,52	0,77

Таблица 3
Значение ПТВ у пациентов с тяжелой ожоговой травмой

Table 3
The value of PT in patients with severe burn injury

Сутки	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПТВ у всех пациентов, сек.	12,4	13,6	13,7	13,6	13,2	13,7	14,0	14,2	14,0	13,8
ПТВ у пациентов с благоприятным исходом, сек.	12,5	13,3	13,4	13,1	13,2	13,9	13,9	13,9	14,0	13,8
ПТВ у пациентов с неблагоприятным исходом, сек.	12,3	13,8	14,0	14,0	13,2	13,6	14,1	14,4	14,0	13,9
p	0,3	0,07	0,04	0,04	0,274	0,605	0,659	0,876	0,947	0,9



Таблица 4
Значение ПТИ у пациентов с тяжелой ожоговой травмой
Table 4
The value of PI in patients with severe burn injury

Сутки	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПТИ у пациентов с благоприятным исходом	96	86	85	88	84	80	80	80	80	80
ПТИ у пациентов с неблагоприятным исходом	101	84	85	85	88	84	79	80	83	83
ПТИ у пациентов обеих групп	99	85	85	87	86	82	79	80	81	81
p	0,29	0,627	0,982	0,956	0,254	0,525	0,696	0,917	0,883	0,9

Таблица 5
Значение МНО у пациентов с тяжелой ожоговой травмой
Table 5
INR value in patients with severe burn injury

Сутки	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
МНО у пациентов с благоприятным исходом	1,04	1,10	1,11	1,09	1,13	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
МНО у пациентов с неблагоприятным исходом	1,01	1,15	1,16	1,17	1,10	1,13	1,17	1,19	1,16	1,14
p	0,13	0,06	0,07	0,06	0,347	0,541	0,724	0,08	0,904	0,922

Уровень ПТВ у пациентов при поступлении в среднем находился в границах нормальных значений, однако наблюдалось увеличение ПТВ выше верхней границы нормы, достигая максимума ко 2–3-м суткам, после чего средний уровень снижался практически до нормального уровня к 4–5-м суткам. В дальнейшем уровень ПТВ нарастал к 7–8-м суткам. Уровень ПТВ на 2–3-и сутки с момента травмы у пациентов с благоприятным исходом был достоверно выше, чем у пациентом с неблагоприятным исходом.

Уровень ПТИ при тяжелой ожоговой травме представлен в табл. 4.

Уровень ПТИ у пациентов при поступлении находился ближе к верхней границе нормы и имел тенденцию к снижению на 2–3-и сутки. Разницы между уровнями ПТИ у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом не отмечалось.

Динамика среднего уровня МНО у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом тяжелой ожоговой травмы указана в табл. 5.

Уровень МНО у пациентов при поступлении находился ближе к нижней границе нормы и имел тенденцию к увеличению на 2–3-и сутки, у пациентов группы с неблагоприятным исходом МНО был выше на 2-е и 3-и сутки с момента травмы.

Уровень фибриногена у пациентов разных групп в первые 9 суток приведен в табл. 6.

У пациентов обеих групп наблюдается рост уровня фибриногена на протяжении 9 суток с момента травмы, при этом уровень фибриногена у пациентов с благоприятным исходом был выше, чем у пациентов с неблагоприятным исходом, однако различия не были достоверными.

Таблица 6

Значение фибриногена у пациентов с тяжелой ожоговой травмой

Table 6

The value of fibrinogen in patients with severe burn injury

Сутки	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Фибриноген у пациентов с благоприятным исходом, г/л	3,00	3,29	4,22	4,20	5,13	5,41	5,52	5,75	5,65	5,63
Фибриноген у пациентов с неблагоприятным исходом, г/л	3,01	3,25	3,85	4,20	4,67	4,80	5,35	5,17	5,43	5,72
Средний уровень фибриногена у всех пациентов, г/л	3,00	3,27	4,02	4,20	4,89	5,09	5,43	5,46	5,54	5,67
p	0,928	0,912	0,869	0,708	0,127	0,102	0,904	0,134	0,289	0,749

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Первые 48 часов интенсивной терапии пациентов с термической травмой заметно отличаются от ухода за другими пациентами с травмой ввиду массивной инфузионной терапии, наличия ингаляционной травмы и дисфункции кожных покровов. Согласно данным литературы, в первые 48 часов у пациентов с термической травмой наблюдается увеличение прокоагулянтного потенциала [13]. Однако исследования компонентов фибринолитического каскада свидетельствуют как о гипер-, так и о гипофибринолизе. В нашем исследовании показателей стандартной коагулограммы при поступлении пациенты с ожоговой болезнью имели изменения показателей коагулограммы по типу гиперкоагуляции, однако ко 2–3-м суткам наблюдалась выраженная гипокоагуляция, причем уровень АЧТВ, ПТВ на 1, 2 и 3-и сутки у пациентов с неблагоприятным исходом был достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным исходом.

Данные литературы по уровню фибриногена у пациентов с тяжелой ожоговой травмой рознятся: так, ряд исследований указывают на увеличение уровня фибриногена в первые 48 часов после ожоговой травмы [14, 15], в то же время другие исследования отмечают нормальные или сниженные уровни у пациентов с ожогами, проявляющиеся тяжелой коагулопатией и ДВС-синдромом [13]. Существуют сообщения о связи между повышением уровня фибриногена у пациентов с ожогами и снижением степени и скорости агрегации тромбоцитов, что явно влияет на образование тромбов [15]. В нашем исследовании уровень фибриногена в первые 48 часов после термической травмы при поступлении был ближе к нижней границе нормы с тенденцией к увеличению.

Таким образом, важно проявлять осторожность при попытке определить первые 48 часов после ожоговой травмы как состояние гипер- или гипокоагуляции, основываясь исключительно на показателях стандартной коагулограммы. Исследования демонстрируют индукцию обоих состояний после ожоговой травмы. Выявление потенциальных факторов, которые предрасполагают пациентов к гипер- или гипокоагуляции, таких как тяжесть травмы, ранее существовавшие состояния или демографические данные, необходимо дополнительно изучить в будущих исследованиях.

После выхода пациента из ожогового шока он переходит в период ожоговой токсемии и септикопиемии, когда гиперметаболический синдром и инфекция играют



важную роль в функции свертывающей и противосвертывающей систем. В этот период начинается активное оперативное лечение. Во время этих операций некротизированная ткань иссекается и заменяется ауто-, алло- или ксенотрансплантатами. Способность образовывать и поддерживать тромб играет ключевую роль в возможности выполнения безопасных операций [13].

В этот период наблюдается нормализация некоторых компонентов системы гемостаза, однако часть из них остаются аномально повышенными или пониженными [13, 16]. В нашем исследовании после пика гипокоагуляционного состояния на 2–3-и сутки наблюдалась нормализация АЧТВ, ПТВ, ПТИ, МНО к 5–6-м суткам. Согласно данным литературы, уровни фибриногена достигают пика в течение первой недели после ожоговой травмы и остаются повышенными, что соответствует данным, полученным в нашем исследовании [17].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе системы гемостаза у пациентов с ожоговой болезнью при неблагоприятном исходе в 1–3-и сутки уровни АЧТВ, ПТВ были достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным исходом, что отражает более тяжелые гипокоагуляционные изменения у умерших пациентов и может быть использовано для создания систем прогнозирования развития жизнеугрожающих нарушений свертывания у тяжело-обожженных.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Greenhalgh D. Management of Burns N. *Engl. J. Med.* 2019;380(24):2349–2359. doi: 10.1056/NEJMra1807442.
2. The World Health Organization. Burns. Newsletter № 365. April 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs365/ru>. (In Russian)
3. Zhyllinski 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)
4. 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)
5. 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)
6. Nielson C.B., Duethman N.C., Howard J.M. et al. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management. *J. Burn Care Res*. 2017;38(1):469–481. doi: 10.1097/BCR.0000000000000355.
7. Veeravagu A., Yoon B.C., Jiang B. et al. 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.
8. Obukhova E.V. Technological Justification Of The Cost Of Treatment Of Thermal Injuries. *Astrakhan Medical Journal*. 2010;5(4):137–141. (In Russian)
9. 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.
10. Savelev V.S., Kirienko A.I. *Clinical surgery: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media. 2008; I, 864 p. (In Russian)
11. 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.
12. Marsden N.J., Van M., Dean S. et al. Measuring Coagulation in Burns: An Evidence-Based Systematic Review. *Scars Burn Heal*. 2016;3. doi: 10.1177/2059513117728201.
13. Ball R.L., Keyloun J.W., Brummel-Ziedins K. et al. Burn-Induced Coagulopathies: a Comprehensive Review. *Shock*. 2020;54(2):154–167.
14. Moore H.B., Moore E.E., Liras I.N. et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *J. Am. Coll. Surg.* 2016;222:347–355.
15. Levin G.Y., Egorihina M.N. The role of fibrinogen in aggregation of platelets in burn injury. *Burns*. 2010;36:806–810.
16. 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.
17. Weigle M., Schaden E., Koch S. et al. Thrombin generation in patients with severe thermal injury. *Burns*. 2019;45:54–62.