

## **СУЧАСНІ МАРКЕРИ КОАГУЛОПАТІЇ ПРИ ЗАГАЛЬНІЙ ТЕПЛОВІЙ ТРАВМІ**

**Кравець Ольга Вікторівна,**  
зав. кафедрою, професор, доктор медичних наук,  
Дніпровський державний медичний університет

**Єхалов Василь Віталійович,**  
доцент, кандидат медичних наук,  
Дніпровський державний медичний університет

**Багуніна Ольга Олександрівна,**  
асистент,  
Дніпровський державний медичний університет

У зв'язку з глобальним потеплінням в усьому світі гіпертермічні ураження зайняли одне з провідних місць серед десяти основних причин смертності внаслідок стихійних лих [1]. Під час значної спеки у серпні 2003 року в Парижі у більшості постраждалих з тепловим ударом (ТУ) розвинулася тромбоцитопенія та подовження протромбінового часу, ці зміни були більш виражені у загиблих [2]. У відповідь на перегрівання у паломників під час ходи до Мекки спостерігалось зниження рівнів антитромбіну в плазмі, протеїнів С та S [3,4,5]. Хоча у 2022 році внаслідок аномальної спеки в Європі та США загинуло щонайменше 2000 людей, проте, порушення зсідання крові при загальній тепловій травмі у нашій країні досі практично не вивчалися.

На основах результатів досліджень зарубіжних авторів та власного клінічного досвіду автори спромоглися висвітлити основні закономірності патології системи зсідання крові при загальній ненавмисній тепловій травмі.

Внаслідок дегідратації при ТУ виникає гіповолемія з підвищеною в'язкістю крові та тенденцією до тромбоутворення [6]. Коагулопатія є патофізіологічним процесом, який активується в результаті запальної реакції організму і вважається важливою складовою захисту організму від гіпертермії та негативних змін ендотелію судин [7].

При тепловому ударі за фізичного навантаження гемові білки, тобто міоглобін і вільний гем, що вивільняються до кровообігу з рабдоміоцитів, ушкоджують судинну мережу. Механізм токсичності гема чітко не з'ясований, але передбачається участь в ньому перекисного окислення ліпідів, що спричиняє мітохондріальне ушкодження ендотеліальних клітин. Описаний шлях може пояснити пошкодження ендотелію, яке спостерігається при тепловому ударі з фізичним навантаженням. Відомо, що утворення мікротромбів характеризується як гем-індукована активація системи згортання. Гем, отриманий з міоглобіну, активує тромбоцити та стимулює вивільнення позаклітинних пасток з

макрофагів, що призводить до мікротромбозів в експериментальній моделі рабдоміолізу [3,8].

Ендотеліопатія відіграє вирішальну роль у розвитку ТУ. Індуковане запалення пошкодження ендотелію призводить до розщеплення тромбомодуліну та втрати пов'язаного з антитромбіном глікокаліксу, при цьому зниження рівня білка спостерігається в експериментальній моделі теплового удару без фізичного навантаження [4,5].

У таких умовах активовані нейтрофіли вивільняють позаклітинні пастки, що складаються з прокоагулянтної ДНК й гістонів та утворюють імунотромби з агрегованими тромбоцитами [9].

Пошкоджена ендотеліальна клітина перетворює свій звичайний антитромботичний стан на протилежний та сприяє внутрішньосудинному згортанню. При ТУ без фізичного навантаження патологоанатомічне дослідження виявляє каспазозалежний апоптоз ендотеліальних клітин. Пошкодження ендотелію характеризується збільшенням кількості циркулюючих ендотеліальних клітин та підвищенням фактора фон Віллебранда. При ТУ без фізичного навантаження підвищується сироватковий синдекан-1 (один з основних компонентів ендотеліального глікокаліксу). Поряд із пошкодженням ендотелію доведено збільшення рівня циркулюючих молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), ендотеліну та фактора фон Віллебранда. Оскільки ендотеліальна клітина є не просто бар'єром, що відокремлює кров від паренхіматозних клітин, а являє собою життєво важливий інтерфейс, що регулює оксигенацію, транспортування, проникність і тромбоутворення [3].

Хоча фібринолітична тимчасова фаза також спостерігається при ТУ, вона пригнічується продукцією інгібітора активації плазміногену 1 типу (PAI-1). При тепловому ударі виявляється підвищений рівень PAI-1, а фібринолітичний стан зміщується у гіпофібринолітичний за мірою прогресування захворювання.

Прокоагулянтна реакція є частиною захисту організму від різних ушкоджень та вважається поширеним явищем. ДВЗ-синдром зазвичай визначається як «коагулопатія споживання», але початкова концепція ДВЗ-синдрому - це «системна активація зсідання крові» потенційно з ушкодженням ендотелію. Порушення антикоагулянтної функції характеризується низькими рівнями антитромбіну та протеїну С, а їхнє зменшення корелює із тяжкістю захворювання. Ці природні антикоагулянти споживаються у відповідь на активацію коагуляції, пригнічення продукції та екстравазацію за рахунок підвищеної мембранної проникності [4,5]. При тепловому ударі системне запалення та термічне пошкодження ендотелію судин призводить до коагулофібринолітичної активації, включаючи вивільнення тканинного активатору плазміногену (t-PA). Його надмірне вивільнення відразу ж після теплового впливу (за відсутності супутнього підвищення PAI-1) спричиняє гіперфібриноліз, який згодом пригнічується поступовим підвищенням PAI-1, що відіграє важливу роль у регуляції фібринолізу. Ця антифібринолітична речовина спричиняє швидкодіючу інактивацію плазміногену тканинного типу (t-PA), що вивільняється шляхом утворення стехіометричного комплексу 1:1 (комплекс

тканинного активатора плазміногену-інгібітора активатора плазміногену (РАІС). За нормальних умов РАІ-1 в циркулюючій крові існує лише в невеликій кількості (<40 нг/мл) і секретується ендотеліальними клітинами у відповідь на запальні реакції. Однак, експресія РАІ-1 відбувається після негайного вивільнення t-РА, спричиняючи дисбаланс цих двох молекул. Ця різниця в часі між відповідями t-РА та РАІ-1 може призвести до гіперфібринолізу.

На ранній стадії ТУ гіперфібриноліз без супутнього збільшення РАІ-1, виявляється у разі виникнення схильності до кровотеч. РАІ-1 являє собою загальну концентрацію активного антигену РАІ-1 та комплексу тканинного активатора-інгібітора плазміногену (tРАІС). На ранній стадії перебігу ТУ цілком ймовірно, що рівень антигену РАІ-1 може залишатися низьким (можливо, через його уповільнену експресію). Крім того, низький рівень антигену РАІ-1 може утворювати лише мінімальну кількість tРАІС, незважаючи на підвищене вивільнення t-РА, що призводить до зменшення рівня РАІ-1. Ці гіперфібринолітичні стани можуть провокувати гіперпродукцію плазміну, що призводить до посиленого фібринолітичного ДВЗ-синдрому. Навпаки, у пізній фазі ТУ РАІ-1 поступово збільшується настільки, що інактивує підвищений t-РА, після чого фібринолітична активація пригнічується [3,10].

ДВЗ-синдром можна поділити на гіперфібринолітичний, гіпофібринолітичний та збалансований тип. При гіпофібринолітичному ДВЗ-синдромі часто розвиваються тромботичні ускладнення через надмірну продукцію інгібітора активатора плазміногену 1 (РАІ-1), імовірно індуковану пошкодженням ендотелію, що є природною реакцією на початкове вивільнення ендотеліальними клітинами тканинного активатора плазміногену [3,11,12].

Порушення згортання крові, що спричинені зниженням рівня протеїну С, S та антитромбіну III, а також змінами в ендотелії судин, можуть прогресувати до дисемінованого внутрішньосудинного зсідання [6,13].

Використовуючи традиційні доступні лабораторні тести діагностувати ТУ-індуковану коагулопатію досить складно. Дійсно, підвищується частковий тромбoplastиновий час, протромбіновий час, рівень фібриногену, кількість тромбоцитів, а специфічні факторні тести відображають лише окремі ланки коагуляційного каскаду [7]. Реакцію коагуляції можна виявити на ранній стадії ТУ до пошкодження тканин, що передбачає потенційну терапевтичну стратегію для діагностики, лікування та прогнозування перебігу ТУ [14].

Хоча біомаркери коагуляції та запалення є багатообіцяючими, оскільки вони важливі у патогенезі, температурні зміни впливають на коагуляційні тести. Тяжка гіпертермія може посилювати ферментативну активність факторів зсідання крові, потенційно відбиваючи ступінь тяжкості загальної теплової травми [3].

Обмеженням для біомаркерів теплового удару є відсутність оптимального порогу та системи оцінки для визначення його тяжкості без фізичного навантаження з використанням маркерів коагуляції та запалення.

Зсуви у профілі популяції клітин крові можуть відкрити шлях для побудови унікального «відбитка пальця» факторів крові, що вказують на тепловий удар та ступінь його тяжкості [2].

Навіть якщо загальні маркери згортання суттєво не змінюються, ТУ можна діагностувати за підвищеними рівнями чутливих біомаркерів згортання крові (D-димер, комплекс тромбін-антитромбін та розчинний тромбомодулін) [2,3]. У моделі гіпертермії на приматах підтверджується збільшення протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу, рівнів D-димеру та прозапального цитокіну ІЛ-6 у плазмі на тлі зниження тромбоцитів. При цьому жодної кореляції між цитокінами, хемокінами та температурою тіла виявлено не було. Рівні D-димерів та розчинного тромбомодуліну були підвищені при більш важкому тепловому ударі, а в таких випадках найбільш високий рівень маркерів органного ураження рівня D-димери знижувався, що свідчить про потенційний фібринолізореzистентний тромбоз [2].

Певне значення мають тести на коагуляцію. У клінічних дослідженнях повідомлялося про підвищення циркулюючих маркерів ушкодження ендотелію, таких як ангіотензинперетворюючий фермент, розчинний тромбомодулін та фактор фон Віллебранда [3,4,5].

Центральна температура, шкала коми Глазго, рН, рівень лактату, кількість тромбоцитів, протромбіновий час, рівень фібриногену, тропоніну I, аспаратамінотрансферази, загального білірубіну та креатиніну можуть прислужити корисними маркерами для прогнозування [15].

Кровотеча та коагулопатія є поширеними у пацієнтів із тепловою травмою, у 28 % випадків - зі значним дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові. ДВЗ є важливим прогностичним фактором смертності у пацієнтів із ТУ [7].

При тепловому ударі при фізичному навантаженні D-димер, цитокіни та міоглобін можуть бути предикторами органної дисфункції [3,5]. Пацієнти з гіпокоагуляцією мали вищу частоту важкого ТУ, довше перебували у відділенні інтенсивної терапії та взагалі в стаціонарі, мали вищий показник можливості розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН), ніж при нормо- або у групі зі СПОН. Подовження АЧТЧ вважається фактором ризику тяжкого перебігу ТУ [7].

При патологоанатомічному розтині спостерігаються ознаки крововиливу, некрозу та мікротромбози у кількох органах, що підтверджує діагноз ДВЗ-синдрому та СПОН [6].

### Список літератури

1. Morch S.S., Andersen J.D.H., Bestle M.H. Heat Stroke: A Medical Emergency Appearing in New Regions. Case Reports in Critical Care, 2017. n.a. 6219236. <https://doi.org/10.1155/2017/6219236>
2. Coagulopathy signature precedes and predicts severity of end-organ heat stroke pathology in a mouse model/ Proctor E.A., Dineen S.M., Van Nostrand S.C. et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020. v. 18. P. 1900-1910. <https://doi.org/10.1111/jth.14875>

3. Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management. Review/Iba T., Connors J.M., Levi M., Levy J.H. *Clinical Medicine*, 2022. v. 44. n.a.101276. P.1-9. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101276>
4. Therapeutic strategies in patients with coagulopathy and disseminated intravascular coagulation: awareness of the phase-dependent characteristics/Iba T., Warkentin T.E., Connors J.M., Levy J.H. *Minerva Medica*, 2021. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07469-3>.
5. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC/ Iba T., Connors J.M., Nagaoka I., Levy J.H. *International Journal of Hematology*, 2021. v. 113. P. 24–33. [10.1007/s12185-020-03053-y](https://doi.org/10.1007/s12185-020-03053-y)
6. Hashim I.A. Clinical biochemistry of hyperthermia/*Annals of Clinical Biochemistry*, 2010. V. 47. № 6. P. 516–523. DOI: 10.1258/acb.2010.010186
7. Sonoclot Signature Analysis: A New Point-of-Care Testing Method for Defining Heat Stroke-Induced Coagulopathy/ Min J., Wan P., Liu G. et al. *International Journal of General Medicine*, 2021. v. 14. P. 6925–6933 <https://www.dovepress.com/> on 29-Sep-2022
8. Hopp M.T., Imhof D. Linking labile heme with thrombosis. *Journal of Clinical Medicine*, 2021. v. 10. P. 427. <https://doi.org/10.3390/jcm10030427>
9. Circulating markers of neutrophil extracellular traps are of prognostic value in patients with COVID-19/ Ng H., Havervall S., Rosell A. et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2021. v. 41. P. 988–994. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315267
10. Successful treatment for disseminated intravascular coagulation (DIC) corresponding to phenotype changes in a heat stroke patient/ Matsumoto H., Takeba J., Umakoshi K. et al. *Journal of Intensive Care*, 2019. V. 7. № 2. P. 2-5. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0359-3>
11. Патолофізіологія зігрівання при холодовій травмі/ Кравець О.В., Станін Д.М., Єхалов В.В., Пилипенко О.В. Science, innovations and education: problems and prospects. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference (June 1-3, 2022). CPN Publishing Group. Tokyo, Japan. 2022. P. 136-145.
12. European resuscitation council guidelines 2021: cardiac arrest in special circumstances/ Lott C., Truhlář A., Alfonzo A. et al. *Resuscitation*, 2021. v. 161. P. 152–219. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.011>
13. Sonkar S.K., Soni D., Sonkar G.K. Heat stroke presented with disseminated intravascular coagulation and bilateral intracerebral bleed. *Case Reports*, 2012. v. 2012. bcr2012007027. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007027>
14. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis/ Yamakawa K., Aihara M., Ogura H. et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2015. v.13. P. 508–519. DOI: 10.1111/jth.12841
15. Establishment and effectiveness evaluation of a scoring system for exertional heat stroke by retrospective analysis/ Yang M.M., Wang L., Zhang Y. et al. *Military Medical Research*, 2020. v.7. n.a. 40. P.1-14. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00269-1>