

Кравець О.В., Єхалов В.В., Седінкін В.А., Багуніна О.О.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Патофізіологія системи згортання крові при загальній тепловій травмі (науково-літературний огляд)

Резюме. Загальне ненавмисне перегрівання організму (тепловий удар) є тяжким життєзагрозливим станом, який у зв'язку з потеплінням клімату щорічно спричиняє тисячі летальних випадків в усьому світі. Пов'язані із загальною тепловою травмою порушення згортальної системи крові є визначальним фактором перебігу й прогнозування патологічного стану. Коагулопатія є патофізіологічним процесом, що активується в результаті системної запальної реакції організму, в основі якої лежить дестабілізований поза межі первинний захист організму від гіпертермії та негативних змін ендотелію судин. На основі даних закордонних авторів і власного клінічного досвіду автори спромоглися висвітлити окремі особливості й закономірності розвитку коагулопатій при тепловій травмі.

Ключові слова: загальне перегрівання організму; тепловий удар; коагулопатія; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові; інтенсивна терапія

По жилах пробіжить спекотне літо.

Рей Бредбері (2002)

У зв'язку з глобальним потеплінням в усьому світі гіпертермічні ураження посіли одне з провідних місць серед десяти основних причин смерті внаслідок стихійних лих [1]. Під час значної спеки у серпні 2003 року в Парижі в більшості постраждалих з тепловим ударом (ТУ) розвинулися тромбоцитопенія й подовження протромбінового часу (ПЧ), ці зміни були більш виражені в загинувших [2]. У відповідь на перегрівання в паломників під час ходу до Мекки спостерігалось зниження рівнів антитромбіну в плазмі, протеїнів С і S [3–5]. Хоча у 2022 році внаслідок аномальної спеки в Європі та США загинуло щонайменше 2000 людей, порушення згортання крові при загальній тепловій травмі в нашій країні досі практично не вивчалися [6], а інформація про частоту коагулопатій при тепловому ударі, що була оцінена сигнатурним аналізом Sonoclot, обмежена [7].

ТУ є тяжким життєзагрозливим клінічним станом, що характеризується підвищенням внутрішньої температури тіла (> 40 °C), супроводжується ураженнями

центральної нервової системи, дисфункцією печінки, нирок і порушенням згортання крові з вірогідним діагнозом дисемінованого згортання крові [8]. ТУ зазвичай перебігає в три кроки: гіпертермічно-неврологічна гостра фаза, гематологічно-ферментативна фаза (характеризується запаленням і коагулопатією, що досягає максимуму через 24–48 годин після початку) і пізня печінково-ниркова фаза (характеризується органною недостатністю), яка виникає через 96 або більше годин після дії патологічного чинника [9]. Більшість випадків ДВЗ-синдрому з ураженням кількох органів виникає при тепловій хворобі в III фазі [10].

На основі результатів досліджень зарубіжних авторів і власного клінічного досвіду автори спромоглися проаналізувати основні особливості й закономірності патології системи згортання крові при загальній ненавмисній тепловій травмі.

Тепло спричиняє пряму цитотоксичну дію та активує запальні шляхи коагуляції [11]. Унаслідок дегідратації при ТУ виникає гіповолемія з підвищеною в'язкістю крові й тенденцією до тромбоутворення [12]. Коагулопатія є патофізіологічним процесом, що активується

в результаті системної запальної реакції організму, в основі якої лежить дестабілізований поза межний первинний захист організму від гіпертермії і негативних змін ендотелію судин [7].

При тепловому ударі з фізичним навантаженням гемові білки, тобто міоглобін і вільний гем, що вивільнюються до кровообігу з рабдоміоцитів, ушкоджують судинну мережу. Механізм токсичності гему чітко не з'ясований, але передбачається участь у цьому процесі активації перекисного окиснення ліпідів, що спричиняє мітохондріальне ушкодження ендотеліальних клітин. Відомо, що утворення мікротромбів характеризується як гем-індукована активація системи згортання крові. Тепловий удар може призвести до запалення, гіперкоагуляції і прямих цитотоксичних ефектів, пошкодження ендотеліальних клітин, що призводить до мікротромбозів і виснаження тромбоцитів. Пацієнти з ТУ та аномальними тромбоцитами на момент надходження до стаціонару мали більш серйозні порушення з боку систем і органів, здебільшого згортання крові, функцій печінки і нирок. Порівняно з пацієнтами без тромбоцитарних аномалій у таких хворих було нижчим 90-добове виживання. Результатом цього процесу є порушення згортання крові й ДВЗ-синдром. Кількість і функціональна спроможність тромбоцитів відіграють важливу роль у розвитку коагулопатій, а активація тромбоцитів стимулюється безпосередньою дією високої температури і/або ушкодженням ендотелію [11, 13]. Гем, вилучений з міоглобіну, та активовані нейтрофіли активують тромбоцити й стимулюють вивільнення позаклітинних пасток з макрофагів, що складаються з прокоагулянтної ДНК й гістонів та утворюють імунотромби з агрегованими тромбоцитами [3, 14, 15]. Низька кількість

тромбоцитів — $30 \times 10^9/\text{л}$ корелює з тромбоцитарним споживанням на додаток до їх агрегації і зниженням вивільнення з мегакаріоцитів до кісткового мозку через високу чутливість до надмірного тепла [10].

Запалення і коагуляція є двома основними факторами, що призводять до згубної дисфункції органів при тепловому ударі. Термічне ураження тканини спричиняє молекулярне пошкодження (DAMPs) і стимулює вивільнені макрофаги/моноцити до вироблення цитокінів (фактора некрозу пухлини (TNF) α та інтерлейкінів (IL-1b, IL-6 тощо)) через продукцію запальних клітин. У той же час активовані макрофаги/моноцити експресують тканинний фактор (TF) і вивільняють мікроевезикули, які ініціюють коагуляцію. Запальні цитокіни активують нейтрофіли й індукують різні типи загибелі клітин, наприклад апоптоз, некроз/некроптоз, піроптоз і NETоз. Позаклітинні пастки нейтрофілів (NET) і адгезовані нейтрофіли пошкоджують ендотеліальні клітини і сприяють тромбозу. Зовнішні й внутрішні шляхи спільно активують каскади коагуляції з генерацією критичного медіатора тромбіну. Тромбін додатково активує як запалення, так і коагуляцію і спричиняє утворення «запального тромбу». Пошкодження ендотелію призводить до зменшення фібринолізу внаслідок продукції інгібітору активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1) і підвищення проникності й втрати природних антикоагулянтів (антитромбін (AT) і протеїн С (PC)). Пошкоджена ендотеліальна клітина вивільняє фактор фон Віллебранда, який стимулює агрегацію тромбоцитів (рис. 1) [3].

У фізіологічних умовах ендотеліальний глікокалікс вкриває ендотелій як негативно заряджений антиадгезивно-антикоагулянтний поверхневий шар і за-

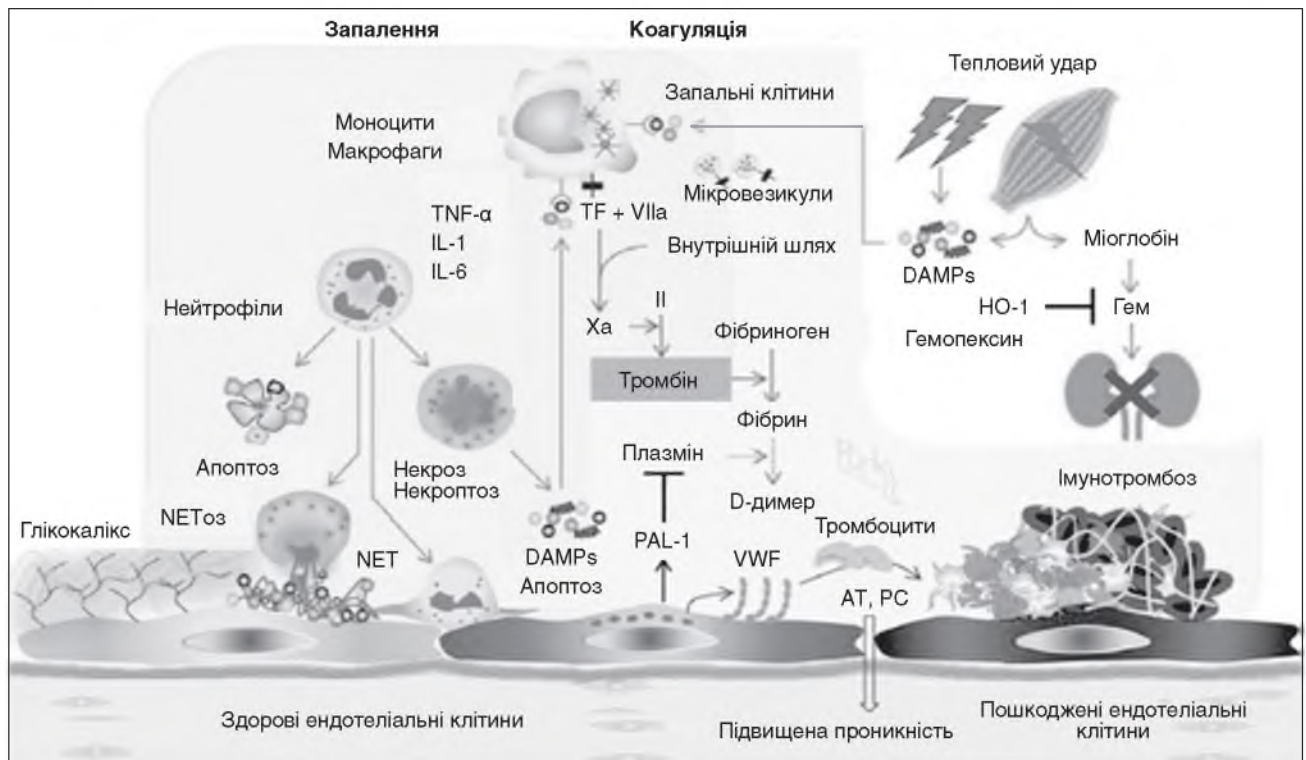


Рисунок 1. Патофізіологія системи згортання крові при тепловій травмі (за Iba T., Connors J.M., 2022) [3]

хишає і підтримує функцію судинного бар'єра [10]. Ендотеліопатія відіграє вирішальну роль у розвитку ТУ. Індуковане запаленням пошкодження ендотелію призводить до розщеплення тромбомодуліну і втрати пов'язаного з антитромбіном глікокаліксу, при цьому зниження рівня білка спостерігається в експериментальній моделі теплового удару без фізичного навантаження (класичного) [3, 5]. Пошкоджена ендотеліальна клітина змінює свій звичайний антитромботичний стан на протилежний, що сприяє внутрішньосудинному згортанню. Пошкодження ендотелію характеризується збільшенням кількості циркулюючих ендотеліальних клітин і підвищенням фактора фон Віллебранда. При класичному ТУ 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 і фактора фон Віллебранда. Ендотеліальна клітина є не просто бар'єром, що відокремлює кров від паренхіматозних клітин, вона являє собою життєво важливий інтерфейс, який регулює оксигенацію, транспортування, проникність і тромбоутворення [3].

Хоча фібринолітична тимчасова фаза також спостерігається при ТУ, вона пригнічується продукцією інгібітору активації плазміногену 1-го типу. При тепловому ударі виявляється підвищений рівень PAI-1, а фібринолітичний стан переходить у гіпофібринолітичний при прогресуванні процесу.

Прокоагулянтна реакція є частиною захисту організму від різних ушкоджень і вважається поширеним явищем. ДВЗ-синдром зазвичай визначається як коагулопатія споживання, але початкова концепція ДВЗ-синдрому — це «системна активація згортання крові», що відбувається потенційно з ушкодженням ендотелію [16]. Порушення антикоагулянтної функції характеризується низькими рівнями антитромбіну і протеїну С, а їх зменшення корелює з тяжкістю захворювання. Ці природні антикоагулянти споживаються у відповідь на активацію коагуляції, пригнічення продукції та їх екстравазацію за рахунок підвищеної мембранної проникності [4, 17, 18]. При тепловому ударі системне запалення й термічне пошкодження ендотелію судин призводять до коагулофібринолітичної активації, включно з вивільненням тканинного активатора 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 швидкодйочу інактивацію плазміногену тканинного типу (t-PA), що вивільняється шляхом утворення стехіометричного комплексу 1 : 1 (комплекс тканинного активатора плазміногену — інгібітору активатора плазміногену (РАІС)). За нормальних умов PAI-1 у циркулюючій крові існує лише в невеликій кількості (< 40 нг/мл) і секретується ендотеліальними клітинами у відповідь на запальні реакції. Однак експресія PAI-1 відбувається після негайного вивільнення t-PA, спричиня-

ючи дисбаланс цих двох молекул. Ця різниця в часі між відповідями t-PA і PAI-1 може призвести до гіперфібринолізу [7, 12].

PAI-1 являє собою загальну концентрацію активного антигену PAI-1 і комплексу тканинного активатора — інгібітору плазміногену (tРАІС). На ранній стадії ТУ гіперфібриноліз відбувається без супутнього збільшення PAI-1 і виявляється у разі виникнення схильності до кровотеч. Рівень антигену PAI-1 при цьому може залишатися низьким (можливо, через його уповільнену експресію). Крім того, низький рівень антигену PAI-1 може утворювати лише мінімальну кількість tРАІС, незважаючи на підвищене вивільнення t-PA, що призводить до зменшення рівня PAI-1. Ці гіперфібринолітичні стани можуть провокувати гіперпродукцію плазміну, що призводить до посиленого фібринолітичного ДВЗ-синдрому. Навпаки, у пізній фазі ТУ PAI-1 поступово збільшується настільки, що інактивує підвищений t-PA, після чого фібринолітична активація пригнічується [3, 10, 19].

Порушення згортання крові, спричинені зниженням рівня протеїну С, S і антитромбіну III, а також змінами в ендотелії судин, можуть прогресувати до дисемінованого внутрішньосудинного згортання [12, 17, 20].

Можна виділити три типи ДВЗ-синдрому — гіперфібринолітичний, гіпофібринолітичний і збалансований. При гіпофібринолітичному ДВЗ-синдромі часто розвиваються тромботичні ускладнення через надмірну продукцію інгібітору активатора плазміногену 1 (PAI-1), імовірно, індуковану пошкодженням ендотелію, що є природною реакцією на початкове вивільнення ендотеліальними клітинами тканинного активатора плазміногену [3, 21, 22]. Відповідний діагноз і лікування можуть різнитися залежно від типу ДВЗ-синдрому. Важливим моментом у лікуванні теплового удару є ретельний моніторинг зміни фенотипу ДВЗ-синдрому від посиленого до фібринолітичного, що пригнічується, залежно від балансу між початковою коагулофібринолітичною активацією і підвищенням PAI-1 [24, 25, 28].

Пов'язаний з тепловим ударом ДВЗ-синдром може виникати, коли підвищена температура крові сприяє зростанню проникності судин, що призводить до ексудації плазми, яка збільшує в'язкість крові [11].

Діагностичні критерії ДВЗ-синдрому були розроблені Міжнародним товариством тромбозу й гемостазу. Показники ДВЗ розраховувалися таким чином: кількість тромбоцитів < $100 \times 10^9/\text{л}$ розцінювалася як 1 бал; < $50 \times 10^9/\text{л}$ — як 2 бали; подовження ПЧ > 3 секунди оцінювалося в 1 бал, > 6 секунд — як 2 бали; фібриноген < 1,0 г/л, помірне підвищення продуктів деградації фібриногену/фібрину або D-димеру оцінювались у 2 бали, а значне підвищення — у 3 бали. ДВЗ-синдром діагностувався при сумі балів не менше за 5 [11].

Використовуючи традиційні доступні лабораторні тести, діагностувати ТУ-індуковану коагулопатію досить складно. Дійсно, підвищується частковий тромбопластиновий час, протромбіновий час, рівень фібриногену, кількість тромбоцитів, а специфічні факторні тести відображають лише окремі ланки коагуляційного каскаду [7]. Реакцію коагуляції можна виявити на ран-

ній стадії ТУ до пошкодження тканин, що передбачає потенційну терапевтичну стратегію для діагностики, лікування й прогнозування перебігу ТУ [26].

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

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

Зсуви в профілі популяції клітин крові можуть відкрити шлях для побудови унікального «відбитка пальця» факторів крові, що вказують на тепловий удар і 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» і розчинний тромбомодулін) [2, 3]. У моделі гіпертермії на приматах підтверджується збільшення протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), рівня D-димеру і прозапального цитокіну ІЛ-6 у плазмі на тлі зниження тромбоцитів, що корелює з тяжкістю теплового удару. При цьому жодної кореляції між цитокінами, хемокінами й температурою тіла визначено не було. Рівні D-димеру й розчинного тромбомодуліну були підвищені при більш тяжкому тепловому ударі, а в таких випадках найбільш високий рівень маркерів органного ураження і рівень D-димеру знижувалися, що свідчило про потенційний фібринолізореzистентний тромбоз [2, 27].

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

Центральна температура, шкала коми Глазго, рН, рівень лактату, кількість тромбоцитів, протромбіновий час, рівень фібриногену, тропоніну І, аспартатаміно-трансферази, загального білірубіну й креатиніну можуть служити корисними маркерами для прогнозування [28].

Кровотеча й коагулопатія є поширеними в пацієнтів з тепловою травмою, у 28 % випадків — зі значним дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові. ДВЗ є важливим прогностичним фактором смерті в пацієнтів з ТУ [7].

Димер пов'язаний з розщепленим плазміном фібрином. Високий рівень D-димеру є свідченням не лише тяжкого фібринолізу, але і його накопичення в печінці та розвитку ниркової недостатності, оскільки продукти деградації фібриногену/фібрину і D-димер метаболізуються в печінці й виводяться через нирки. Фрагментація еритроцитів становить < 10 % червоних клітин у картині крові, але це підтверджує докази щодо ДВЗ-синдрому [10, 29]. При тепловому ударі при фізичному навантаженні D-димери, цитокіни й міоглобін можуть бути предикторами органної дисфункції [3, 5].

Пацієнти з гіпокоагуляцією характеризуються високою частотою розвитку тяжкого ТУ, вони довше перебували у відділенні інтенсивної терапії та взагалі в стаціонарі, мали вищий показник можливості розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН), ніж при нормо- та гіперкоагуляції. Подовження АЧТЧ вважається фактором ризику тяжкого перебігу ТУ [7].

При ТУ без фізичного навантаження патологоанатомічне дослідження виявляє каспазозалежний апоптоз ендотеліальних клітин [3].

Максимальна амплітуда тромбоеластографії вважається раннім предиктором дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у хворих з тепловим ударом [11].

При патологоанатомічному розтині спостерігаються значне відкладення фібринових згустків, некроз, ознаки крововиливу й мікротромбози в кількох органах, що підтверджує діагноз ДВЗ-синдрому з одночасною дифузною кровотечею і СПОН [12, 30].

Початковий термоконтроль (швидке охолодження), поповнення електролітів і достатня гідратація для розведення циркулюючих токсичних речовин і захисту нирок є основними стратегіями при тепловому ударі фізичного навантаження. У пацієнтів зі зниженням центральної температури тіла до 38 °С протягом 3 годин після надходження до стаціонару відзначалася нижча частота ДВЗ-синдрому і більше виживання, ніж у пацієнтів зі стійкою гіпертермією тривалістю понад 3 години.

Пацієнтам, які успішно охолоджуються і переживають гіпертермічно-неврологічну фазу, притаманний високий ризик прогресування в гематолого-ферментативну й пізню печінково-ниркову фази. Таких пацієнтів належить лікувати в умовах інтенсивної терапії з багато-профільною командою [9].

Оскільки запалення й коагуляція відіграють важливу роль у патофізіології теплового удару, протизапальна й антикоагулянтна терапія є раціональним доповненням до лікування. Гепарини є антикоагулянтами, що найчастіше використовуються, але вони зазвичай не призначаються для лікування ТУ, якщо немає клінічних проявів тромбозу. Так само немає доказів ефективності низькомолекулярного гепарину при загальній тепловій травмі [3].

Відомо, що тромбомодулін має антикоагулянтну й протизапальну дію. Таким же є ефект концентрату анти-тромбіну в аналогічній моделі. Рекombінантний тромбомодулін зменшує пошкодження печінки, коагулопатію і смертність у моделі теплового удару в експерименті [3, 31].

Тромбомодулін і антитромбін ІІІ при коагулопатії внаслідок теплового удару регулюють негативний зворотний зв'язок коагуляції та інгібування цитокінів і НМGB1 (груповий блок високої рухливості 1), тобто білків, що відповідають за судинні пошкодження ендотеліальних клітин [10].

Обсерваційне клінічне дослідження на матеріалі загальнонаціональної бази даних стаціонарних хворих Японії показало потенційну ефективність концентрату антитромбіну й тромбомодуліну. Результат лікування

концентратом антитромбіну або рекомбінантним тромбомодуліном показав значне зниження внутрішньолікарняної смертності в таких пацієнтів порівняно з тими, хто ці препарати не отримував [22]. Антикоагулянтна терапія з використанням рекомбінантного людського тромбомодуліну α (rh-ТМ- α) і концентрату антитромбіну III (АТІІІ) була особливо ефективна при ДВЗ-синдромі з пригніченим фібринолітичним фенотипом у пізній фазі.

При додаванні концентрату АТІІІ рівень розчинного фібриногену знижується, а ПЧ помітно покращується паралельно з поступовим збільшенням кількості тромбоцитів. Комбінована терапія антикоагулянтами пригнічувала гіперкоагуляцію, яка виникає в пізній фазі теплового удару, що призводило до зменшення вираженості СПОН, у тому числі тяжкої печінкової недостатності. Автори застосовували rh-ТМ- α в дозі, рекомендованій для ДВЗ-синдрому, — 380 ОД/кг/день, яку при гострому пошкодженні нирок зменшували до 130 ОД/кг/добу [19].

Ефективність кортикостероїдів при спричиненій ТУ коагулопатії досі не підтверджена. На моделі теплового удару в приматів дексаметазон послаблював активацію комплементу з підвищенням артеріального тиску, але пошкодження тканин і дисфункції системи органів були більш глибокими. У систематичному дослідженні повідомлялося, що кортикостероїди, якщо вони були застосовані до або на початку теплового стресу, знижували смертність і зменшували органну дисфункцію. Перевага у виживанні була найбільшою, коли введення стероїдів передувало тепловому стресу [3, 32].

Відповідно до рекомендацій щодо лікування ДВЗ-синдрому переливають велику кількість свіжозамороженої плазми й тромбоцитів із транексамовою кислотою, тобто антифібринолітичним засобом, що зменшує схильність до кровотеч (1000 мг). У Японії використовують концентрат rh-ТМ- α та АТІІІ, які доступні для лікування ДВЗ-синдрому, оскільки кілька клінічних досліджень довели їх ефективність [26, 33], або рекомбінантний фактор VIIa [2].

На моделі теплового удару в шурів було доведено, що інфузія високої дози (5–20 мг/кг) активованого протеїну С знижувала рівень TNF- α , зменшувала гіпотензію, церебральну ішемію й гіпоксію і подовжувала час виживання [3]. Навпаки, внутрішньовенне введення низьких доз активованого протеїну С (24 мкг/кг/год) не зменшувало коагуляційні й фібринолітичні розлади та споживання тромбоцитів на моделі теплового удару в приматів [22]. Застосування протеїну С концентрує та інгібує шлях тканинного фактора, тому в пацієнтів з тяжким сепсисом його використання не рекомендується через невизначеність його ефективності та високий ризик розвитку кровотеч [10].

Судинні пошкодження нервової системи є серйозною проблемою при тепловому ударі. Існують повідомлення, що трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин покращує неврологічну функцію, а її ефективність і молекулярні механізми інтенсивно досліджуються. В експерименті в пролікованих тварин було визначено зниження TNF- α , IL-6, гістону H3 і

зменшення летальності. У подальшому очікується розробка цих нових методів лікування.

Оскільки гем, вилучений з пошкодженого м'яза, сприяє органним ушкодженням, усунення його токсичності може забезпечити органозахисний ефект. Гемоксигеназа-1, також відома як білок теплового шоку, являє собою індуковану гемоксигеназу, що катаболізує гем. Ефект гемоксигенази-1 було вивчено на тваринних моделях; проте клінічні випробування ще належить провести. Альтернатива — гемолексин (інший фізіологічний білок, що нейтралізує гем), що може відігравати аналогічну захисну роль; існують повідомлення про його захисну дію на ендотеліальні клітини судин. Необхідні подальші дослідження специфічного лікування, спрямованого на гем [3, 5].

Крім того, у разі теплового удару при фізичному навантаженні також буде корисним усунення токсичних речовин, що виділяються з рабдоміоцитів [4]. Рекомендується облушнювання крові до рН сечі 8,5 і використання плазмаферезу [34, 35].

Тромбоцитопенія коригується за допомогою переливання тромбоцитарної маси, кількість тромбоцитів слід підтримувати на рівні вище за 50×10^9 /л [30].

Передбачалось, що дезагреганти надаватимуть благотворний вплив на результати лікування в пацієнтів відділення інтенсивної терапії в ретроспективному аналізі, але занадто рано рекомендувати їх рутинне використання [30].

Щодо антипіретиків, то немає даних, які підтверджують доцільність використання нестероїдних протизапальних препаратів при тепловому ударі [21, 22]: при ТУ вони неефективні й можуть обтяжити коагулопатію та ушкодження органів-мішеней [9].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

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. Proctor E.A., Dineen S.M., Van Nostrand S.C. et al. Coagulopathy signature precedes and predicts severity of end-organ heat stroke pathology in a mouse model. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. Vol. 18. P. 1900-1910. <https://doi.org/10.1111/jth.14875>.
3. Iba T., Connors J.M., Levi M., Levy J.H. Heatstroke-induced coagulopathy: Biomarkers, mechanistic insights, and patient management. *Review. Clinical Medicine*. 2022. Vol. 44. n.a. 101276. P. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101276>.
4. Iba T., Warkentin T.E., Connors J.M., Levy J.H. Therapeutic strategies in patients with coagulopathy and disseminated intravascular coagulation: awareness of the phase-dependent characteristics. *Minerva Medica*. 2021. P. 1-9. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07469-3>.
5. Iba T., Connors J.M., Nagaoka I., Levy J.H. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. *International Journal of Hematology*. 2021. Vol. 113. P. 24-33. [10.1007/s12185-020-03053-y](https://doi.org/10.1007/s12185-020-03053-y).

6. Кравець О.В., Єхалов В.В., Багуніна О.О. Сучасні маркери коагулопатії при загальній тепловій травмі. *The II International Scientific and Practical Conference "Global changes in the development of science and education"*, October 24–26, Belgium, Brussels, 2022. P. 64–68.
7. Min J., Wan P., Liu G. et al. Sonoclot Signature Analysis: A New Point-of-Care Testing Method for Defining Heat Stroke-Induced Coagulopathy. *International Journal of General Medicine*. 2021. Vol. 14. P. 6925–6933. <https://www.dovepress.com/on-29-Sep-2022>.
8. Hifumi T., Kondo Y., Keiki Shimizu K., Miyake Y. Heat stroke. Review article. *Journal of Intensive Care*. 2018. Vol. 6(30). P. 1–8. doi: 10.1186/s40560-018-0298-4.
9. Sorensen C., Hess J. Treatment and Prevention of Heat-Related Illness. *New English Journal of Medicine*. 2022. Vol. 387. P. 1404–1413. doi: 10.1056/NEJMc2210623.
10. Jayaratne B.R., Uththara S.L.H. Clinico-pathological evaluation of Heat Stroke induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Medico-Legal Journal of Sri Lanka*. 2018. Vol. 6(1). P. 73–77. doi: <http://dx.doi.org/10.4038/mlj.v6i2.7378>.
11. He L., Lin Q., Zhong L., Zeng Q., Song J. Thromboelastography maximum amplitude as an early predictor of disseminated intravascular coagulation in patients with heatstroke. *International Journal of Hypothermia*. 2022. Vol. 39. № 1. P. 605–610. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2066206>.
12. Hashim I.A. Clinical biochemistry of hyperthermia. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2010. Vol. 47. № 6. P. 516–523. doi: 10.1258/ach.2010.010186.
13. Zhong L., Wu M., Ji J., Wang C., Liu Z. Association Between Platelet Levels on Admission and 90-day Mortality in Patients With Exertional Heatstroke, a 10 Years Cohort Study. *Original Research*. 2021. Vol. 8. a.n. 716058. P. 1–7. doi: 10.3389/fmed.2021.716058.
14. Ng H., Havervall S., Rosell A. et al. Circulating markers of neutrophil extracellular traps are of prognostic value in patients with COVID-19. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021. Vol. 41. P. 988–994. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315267.
15. Hopp M.T., Imhof D. Linking labile heme with thrombosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10. P. 427. <https://doi.org/10.3390/jcm10030427>.
16. Popescu N.I., Lupu C., Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms. *Blood*. 2022. Vol. 139. № 13. P. 1973–1986. doi: 10.1182/blood.2020007208.
17. Mansouri N.A., Qazi M.U.H. Disseminated intravascular coagulation triggered by heat-stroke — an unusual case study. *International Journal of Current Research*. Vol. 14. № 3. P. 20989–20990. doi: <https://doi.org/10.24941/ijcr.42980.03.2022>.
18. Gopinath K.G. Heat stroke and heat exhaustion. *Invited Review*. 2018. Vol. 16. № 1. P. 5–9. doi: 10.4103/cmi.cmi_12_18.
19. Matsumoto H., Takeba J., Umakoshi K. et al. Successful treatment for disseminated intravascular coagulation (DIC) corresponding to phenotype changes in a heat stroke patient. *Journal of Intensive Care*. 2019. Vol. 7. № 2. P. 2–5. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0359-3>.
20. Sonkar S.K., Soni D., Sonkar G.K. Heat stroke presented with disseminated intravascular coagulation and bilateral intracerebral bleed. *Case Reports*. 2012. Vol. 2012. bcr. 2012007027. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2012-007027>.
21. Кравець О.В., Станін Д.М., Єхалов В.В., Пилипенко О.В. Патофізіологія зігрівання при холодовій травмі. *Science, innovations and education: problems and researches (June 1–3, 2022)*. CPN Publishing Group. Tokyo, Japan, 2022. P. 136–145.
22. Lott C., Truhlár A., Alfonzo A. et al. European resuscitation council guidelines 2021: cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021. Vol. 161. P. 152–219. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.011>.
23. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *Journal of Intensive Care*. 2014. Vol. 2. a.n. 20. <http://www.jintensivecare.com/content/2/1/20>.
24. Squizzato A., Hunt B.J., Kinasevitz G.T. et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. Vol. 115(5). P. 896–904. doi: 10.1160/TH15-09-0740.
25. Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013. Vol. 11. P. 761–767. <https://doi.org/10.1111/jth.12155>.
26. Yamakawa K., Aihara M., Ogura H. et al. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015. Vol. 13. P. 508–519. doi: 10.1111/jth.12841.
27. Garcia C.K., Renteria L.I., Leite-Santos G., Leon L.R., Laitano O. Exertional heat stroke: pathophysiology and risk factors. *BMJ MED*. 2022. Vol. 1. e000239. P. 1–10. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000239.
28. Yang M.M., Wang L., Zhang Y. et al. Establishment and effectiveness evaluation of a scoring system for exertional heat stroke by retrospective analysis. *Military Medical Research*. 2020. Vol. 7. n.a. 40. P. 1–14. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00269-1>.
29. Hemmelgarn C., Gannon K. Heatstroke: Clinical Signs, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Emergency Medicine*. 2013. Vol. 35. № 7. E3. <https://www.vetfolio.com/learn/article/heatstroke-clinical-signs-diagnosis-treatment-and-prognosis>.
30. Jilma B., Derhaschnig U. Austria Disseminated intravascular coagulation in heat stroke: A hot topic. *Critical Care Medicine*. 2012. Vol. 40. № 4. P. 1370–1372. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823d785d.
31. Kuehn B.M. Why farmworkers need more than new laws for protection from heat-related illness. *JAMA*. 2021. Vol. 326(12). P. 1135–1137. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15454>.
32. Walter E., Gibson O.R. The efficacy of steroids in reducing morbidity and mortality from extreme hyperthermia and heatstroke — a systematic review. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2020. Vol. 8. e00626. doi: 10.1002/prp2.626.
33. Tanaka K., Takeba J., Matsumoto H. et al. Anti-coagulation therapy using rh-thrombomodulin and/or anti-thrombin III agent is associated with reduction in-hospital mortality in septic disseminated intravascular coagulation: a nationwide registry study. *Shock*. 2019. Vol. 51(6). P. 713–717. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001230>.
34. Єхалов В.В., Стусь В.П., Моисеєнко Н.Н. Синдром Байютерса. Острое повреждение почек. *Урологія*. 2020. Т. 24. № 1. С. 68–93. doi: 10.26641/2307-5279.24.1.2020.199505.
35. Кравець О.В., Клиуєнко О.М., Єхалов В.В., Станін Д.М. та ін. Синдром тривалого стиснення: навчально-методичний посібник для лікарів-інтернів різних спеціальностей. Львів: Новий світ-2000, 2021. 194 с.

Отримано/Received 16.12.2022

Рецензовано/Revised 03.01.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.01.2023 ■

Information about authors

O. Kravets, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: 535951@ukr.net, 602@dsmu.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; phone +38-063-276-64-35; e-mail: sesualiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

V. Sedinkin, PhD, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: dp_vlad@rambler.ru

Bagunina O.O., Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin, O.O. Bagunina
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Pathophysiology of the coagulation system in general heat injury
(scientific and literary review)**

Abstract. General unintentional overheating of the body (heat stroke) is a severe life-threatening condition that causes thousands of deaths worldwide every year due to climate changes. Coagulation disorders associated with general heat injury are a determining factor in the course and prognosis of the pathological condition. Coagulopathy is a pathophysiological process that is activated as a result of a systemic inflammatory reaction the basis of which is a destabilized external primary protection of the

body against hyperthermia and negative changes in the vascular endothelium. Based on the data of foreign authors and their own clinical experience, the authors were able to highlight certain features and patterns of the development of coagulopathies in thermal trauma.

Keywords: general overheating of the body; heat stroke; coagulopathy; disseminated intravascular coagulation syndrome; intensive care