

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИПОКСИИ, ВЫЗВАННОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМОЙ У ДЕТЕЙ

Диденко Н.В.<sup>1</sup>, Беляева К.Л.<sup>1</sup>, Галова Е.А.<sup>1</sup>, Преснякова М.В.<sup>1</sup>, Кузнецова В.Л.<sup>1</sup>, Костина О.В.<sup>1</sup>, Соловьева А.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, e-mail: Natalika-nv@mail.ru

Цель исследования – изучить изменения в системе гемостаза у пациентов детского возраста с ожогом на 0–5-е сутки и 25–30-е сутки после получения термической травмы. В исследование включены пациенты в возрасте  $11,3 \pm 1,04$  года, получившие термическую травму на площади более 20% поверхности тела. Пострадавшие получали стандартное лечение в соответствии со степенью тяжести термической травмы. В контрольную группу вошли условно здоровые дети сходной возрастной категории. Под действием термической травмы у детей отмечаются следующие изменения в свертывающей системе крови: в ранние сроки (0–5-е сутки) после термической травмы выявлен дисбаланс системы гемостаза, характеризующийся повышением прокоагулянтной активности системы гемостаза и снижением антикоагулянтного потенциала крови. К 25–30-м суткам после ожога отмечалась нормализация состояния системы гемостаза. Следовательно, хронометрические тесты (активированное парциальное тромбoplastиновое время, тромбиновое и протромбиновое время) могут быть использованы для диагностики системы гемостаза в острый период ожоговой болезни. Развитие гипоксии и нарушения системы гемостаза при ожоге являются взаимозависимыми, что подтверждается высокой степенью корреляции.

Ключевые слова: коагулопатия, гемостаз, термическая травма, дети, гипоксия

## THE HEMOSTATIC SYSTEM DURING HYPOXIA INDUCED BY THERMAL INJURY IN CHILDREN

Didenko N.V.<sup>1</sup>, Belyaeva K.L.<sup>1</sup>, Galova E.A.<sup>1</sup>, Presnyakova M.V.<sup>1</sup>, Kuznetsova V.L.<sup>1</sup>, Kostina O.V.<sup>1</sup>, Soloveva A.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, e-mail: Natalika-nv@mail.ru

The aim of this study was to examine the changes in the system of hemostasis in pediatric patients with burn on day 0-5. and 25-30 days. after receiving TT. The study included patients aged  $11.3 \pm 1.04$  years who received thermal trauma on the area of more than 20% of the body surface. The control group included healthy children of similar age category. Under the influence of thermal trauma in children, the following changes in the blood coagulation system are noted: in the early stages (0-5 days) after a thermal injury in children, an imbalance of the hemostasis system was revealed, consisting in shortening the activated partial thromboplastin time and antithrombin III, lengthening the prothrombin and thrombin time, increasing fibrinogen and rfmk, which is a feature of the course of burn disease. However, by 25-30 days after the burn, the indicators normalized. Therefore, chronometric tests can be used as a diagnostic tool for hemostatic systems in the early stages after a thermal injury.

Keywords: coagulopathy, hemostasis, thermal trauma, children, hypoxia

Термические ожоги являются третьей по распространенности причиной непреднамеренных травм у детей [1]. Наиболее тяжелые последствия у детей вызывают ожоги площадью более 10% от общей площади поверхности тела, характеризующиеся развитием общих и местных нарушений. Возраст ребенка, тяжесть ожога, правильность и своевременность проводимого лечения пациента являются факторами, определяющими как степень выраженности патологических реакций со стороны разных органов, так и исход заболевания в целом [2].

В патогенезе тяжелой термической травмы (ТТ) особую роль играет нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов. В первые часы после ожога вследствие нарушения механизмов транспорта и утилизации кислорода может развиваться кислородное голодание. Из-за этого изменяется метаболизм, компенсаторно активируется анаэробный гликолиз и возрастает продукция свободных радикалов (СР). Гипоксия, развивающаяся при ТТ, оказывая комплексное воздействие на организм, способна инициировать р53-зависимый путь апоптоза эндотелиальных клеток, вызывать серьезные нарушения в коагуляционной системе крови. При кислородном голодании главной мишенью для СР является эндотелий капилляров, повреждение и активация которого проявляются в усилении экспрессии молекул клеточной адгезии и секреции фактора Вилленбранда. Эти изменения обуславливают трансформацию антикоагулянтной поверхности эндотелия в прокоагулянтную, адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию и запуск каскада реакций свертывания крови с образованием микротромбов. Кроме того, с увеличением количества СР при гипоксии, вызванной ожоговой травмой, активируется и перекисное окисление липидов, способствующее в свою очередь изменению физико-химических свойств плазмы крови, а далее – повышению агрегации эритроцитов и тромбоцитов [3].

Современные данные свидетельствуют о том, что ТТ связана с неконтролируемой активацией системы свертывания, которая может быть следствием системного воспалительного ответа и повреждения эндотелия [4, 5]. Известно, что у пациентов с ожоговыми повреждениями коагулопатия характеризуется прокоагулянтными и антифибринолитическими изменениями, а также нарушением активности природных антикоагулянтных систем [6]. Предполагается, что развитие ранней коагулопатии у ожоговых больных является (по крайней мере частично) следствием гемодилюции, вызванной большим количеством реанимационных жидкостей, которые обычно вводят этим пациентам. Точная патофизиология у отдельного пациента часто бывает неопределенной, и степень коагулопатии может быть не пропорциональна тяжести травмы. Для оценки функционального состояния системы гемостаза (СГ) у пациентов с тяжелой ТТ важно оценивать степень сбалансированности коагуляционных и противосвертывающих механизмов. Необходимо учитывать уровни маркеров, которые указывают на состояние гиперкоагуляции в раннем периоде после ожога: повышенный уровень фибриногена, а также снижение уровня природного антикоагулянта – антитромбина III [1].

Цель исследования – изучить изменения в системе гемостаза у пациентов детского возраста с ожогом на 0–5-е сутки и 25–30-е сутки после получения ТТ.

**Материал и методы исследования.** Состояние СГ было изучено у 22 пациентов в возрасте  $11,3 \pm 1,04$  года, получивших ТТ на площади более 20% поверхности тела и

находившихся на лечении в ожоговом отделении университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета. Пострадавшие получали стандартное лечение в соответствии со степенью тяжести ТТ. Кровь для оценки состояния СГ исследовали на 0–5-е сутки (1-й период) и 25–30-е сутки (2-й период) после получения ТТ. В контрольную группу вошли 11 условно здоровых детей сходной возрастной категории. Исследование выполнено в рамках государственного задания. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Для оценки нарушений СГ определяли активированное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген (ФГ), активность антитромбина III (АТ III). Исследование содержания растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) осуществляли на анализаторе гемокоагуляции ACL-TOP 500 с использованием наборов фирмы «Технология-Стандарт», г. Барнаул. Концентрацию лактата и глюкозы определяли в плазме крови на анализаторе Super GL ambulance (Германия). Для оценки корреляции использовали коэффициент Пирсона. Полученные результаты статистически обрабатывали, их достоверность устанавливали, используя t-критерий Стьюдента, применяя пакет данных MS Excel XP. Определялись среднее значение (M) и стандартное отклонение ( $\pm\sigma$ ). Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** У всех детей, находившихся в состоянии ожогового шока, выявлены различные нарушения функционального состояния СГ. Исследование АЧТВ, характеризующего активность факторов внутреннего пути свертывания крови, показало его укорочение на 15,28% ( $p=0,022$ ) у детей с ожогом по сравнению с контролем (рис. 1), что свидетельствует об увеличении протромботической активности к 0–5-м суткам после ТТ. К 25–30-м суткам после ТТ значения АЧТВ нормализовались.

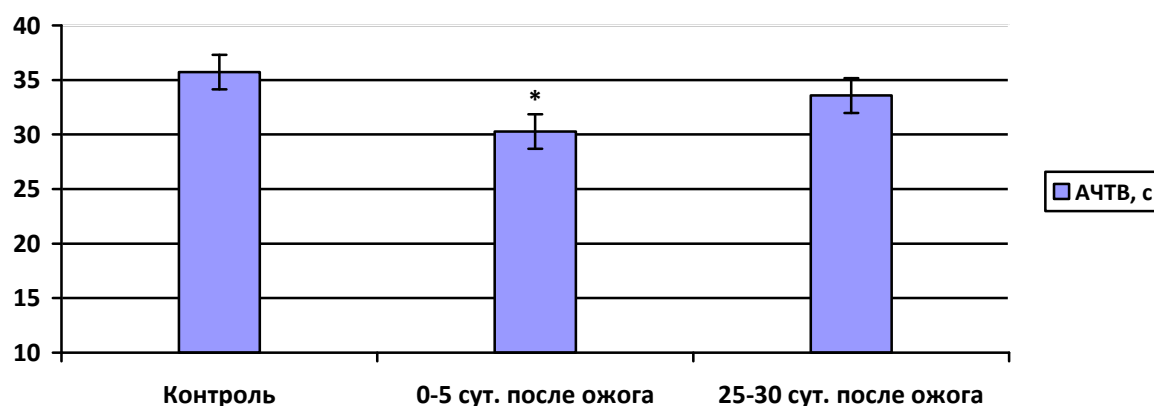


Рис. 1. Изменения АЧТВ в крови детей после получения ТТ

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Показано удлинение показателей, характеризующих внешний путь и конечный этап свертывания крови у ожоговых пациентов на 0–5-е сутки после ТТ по сравнению со здоровыми детьми: ПВ – на 22,91% ( $p = 0,031$ ) и ТВ – на 27,49% ( $p = 0,029$ ). К 25–30-м суткам после ТТ отмечена нормализация данных параметров свертывания крови (рис. 2).

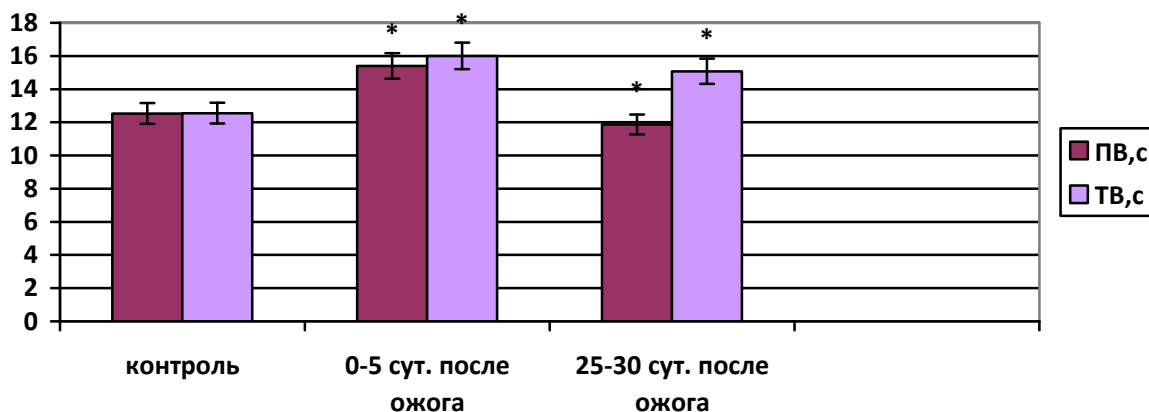


Рис. 2. Изменения плазменных факторов в крови детей с ожогом

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, выявлена разнонаправленность хронометрических тестов (АЧТВ, ПВ, ТВ) у детей на 0–5-е сутки после ожога, что отражает особенность течения ТТ [7]. Однако к 25–30-м суткам значения хронометрических тестов находились в пределах физиологической нормы. Следовательно, анализ хронометрических тестов имеет диагностическую значимость лишь в острый период ожоговой болезни.

Также показаны рост концентрации ФГ на 67,05% ( $p = 0,036$ ) на 0–5-е сутки по сравнению с контролем и нормализация к 25–30-м суткам после ТТ (рис. 3).

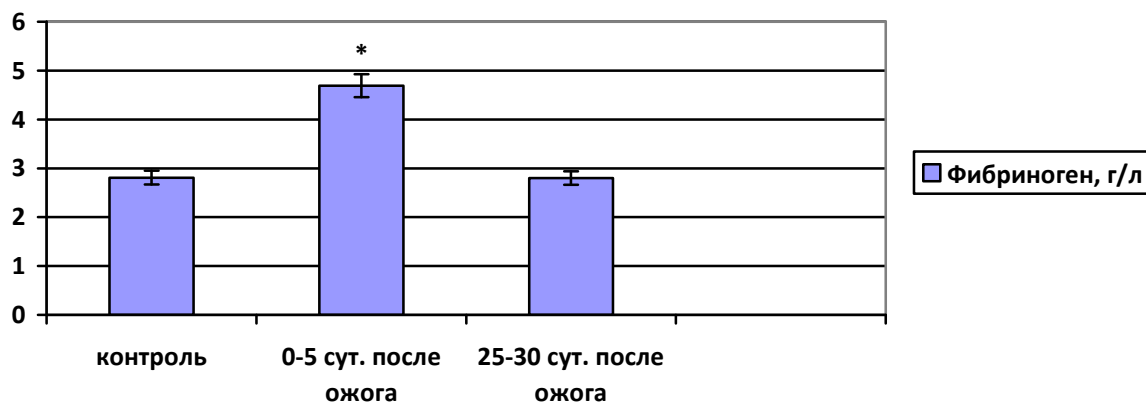


Рис. 3. Изменение уровня ФГ в крови детей после получения ТТ

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Гиперфибриногенемия, отмеченная у детей сразу после получения ожога, объясняется развитием умеренного воспалительного ответа на ТТ, так как ФГ принадлежит к белкам острой фазы воспаления, а рост изначальной его концентрации предопределяется основным заболеванием воспалительной природы (ожоговой болезнью). Гиперфибриногенемия в сочетании с тромбинемией, возможно, является одной из причин прогрессирования микротромбообразования [8].

Исследование маркера внутрисосудистого свертывания крови (РФМК) показало его повышение на 113% ( $p=0,039$ ) на 0–5-е сутки после ТТ по сравнению с контролем (рис. 4).

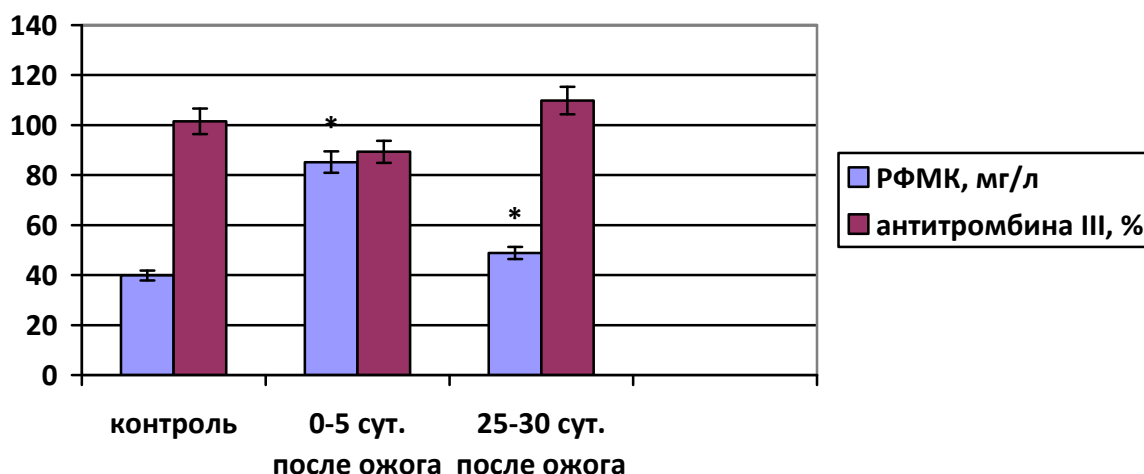


Рис. 4. Изменение концентрации РФМК и активности АТ III в крови детей с ожогом

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Повышение уровня РФМК в плазме характерно для активации СГ, причем, чем больше их концентрация, тем активнее проходит процесс внутрисосудистого тромбообразования. Известно, что уровень РФМК отражает тяжесть процесса, что может в свою очередь привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [9]. К 25–30-м суткам после ТТ концентрация РФМК снизилась, но оставалась выше на 22,45% ( $p=0,028$ ) по сравнению с уровнем РФМК в группе контроля.

Следует отметить, что повышение уровня ФГ и РФМК на 0–5-е сутки после ТТ может свидетельствовать о риске тромбоемболических осложнений у ожоговых больных, что пропорционально тяжести ТТ [10].

Защита от повышенного тромбообразования обеспечивается при поддержке антикоагулянтов, одним из наиболее мощных физиологических представителей которых является АТ III. Отмечено снижение АТ III на 0–5-е сутки после ТТ на 12,01% ( $p=0,022$ ) по сравнению с показателем контрольной группы. Уменьшение активности АТ III всегда

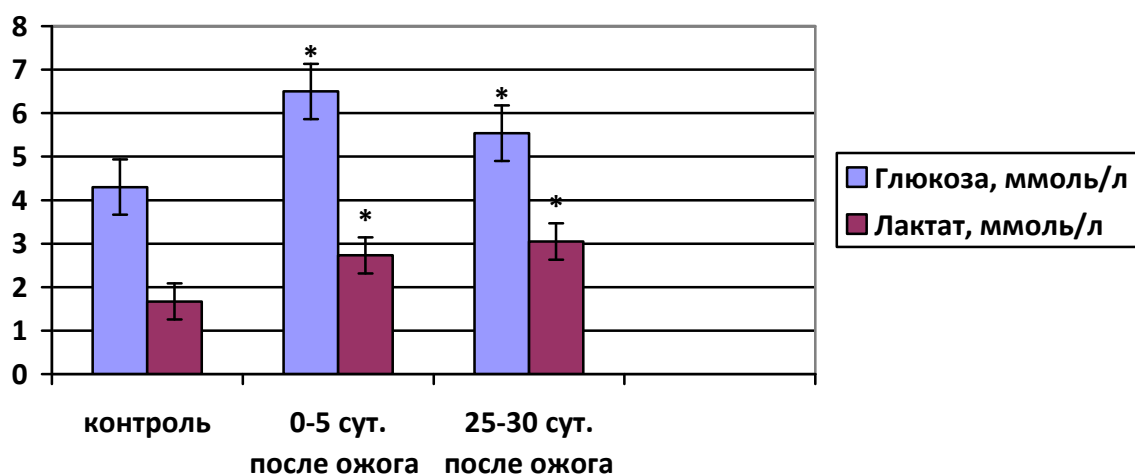
сопровождает стимуляцию внутрисосудистое свертывание крови и является показателем системного повреждения эндотелиальных клеток сосудов, вызывая прогрессирование развития ДВС крови. Следовательно, определение АТ III можно использовать для диагностики ДВС-синдрома, так как его активность отражает адаптационные возможности СГ и степень адекватности ее ответа на стресс [8].

К 25–30-м суткам после ТТ отмечена тенденция к повышению АТ III по сравнению с показателем контрольной группы. Известно, что АТ III оказывает и противовоспалительное действие, которое реализуется при его взаимодействии с синдицианом-4, отвечающим за передачу клеточных сигналов, что приводит к высвобождению простациклина, уменьшению высвобождения эндотелиальными клетками интерлейкина (ИЛ)-6, 8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , уменьшению активации нуклеарного фактора [9].

Таким образом, исследуемые показатели СГ позволили оценить коагуляционный гемостаз у детей с ТТ в динамике ожоговой болезни. Выявленные изменения АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриногена, РФМК и АТ III в первый период после ТТ свидетельствовали о склонности к гиперкоагуляции в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза с образованием микросгустков, участвующих в механизме развития ДВС крови и вызывающих развитие синдрома полиорганной недостаточности, обусловленное нарушением системной и локальной гемодинамики в различных органах (мозге, надпочечниках, почках, печени, желудке и кишечнике) с последующими дегенеративными изменениями в них. По данным литературы при тяжелой ТТ нарушения СГ в периоды шока и острой токсемии сопровождаются ДВС-синдромом, характеризующимся высоким уровнем тромбинемии, снижением активности эндогенных антикоагулянтов, гиперфибриногенемией, тромбоцитопенией и фрагментацией эритроцитов, гепаторенальной недостаточностью и, как следствие, полиорганной недостаточностью [8].

К 25–30-м суткам после ТТ наблюдалась нормализация большинства исследуемых показателей СГ (АЧТВ, ПВ, ФГ).

В результате исследования выявлен рост концентрации лактата у обожженных детей на 0–5-е сутки и на 25–30-е сутки после ТТ на 63,47% ( $p=0,037$ ), на 82,63% ( $p=0,039$ ) соответственно по сравнению с контролем (рис. 5).



*Рис. 5. Изменение концентрации глюкозы и лактата при термической травме*

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Также отмечено увеличение концентрации глюкозы в крови обожженных детей на 0–5-е сутки на 51,16% ( $p=0,036$ ), на 25–30-е сутки после ТТ – на 28,84% ( $p=0,029$ ) соответственно по сравнению с контрольной группой пациентов. Накопление глюкозы и лактата в крови обожженных детей свидетельствует о гипоксии, развившейся на фоне ТТ. Известно, что ожоговая травма сопровождается нарушением регионарного кровотока организма обожженного, гипоксией и аноксией периферических тканей, избыточной активностью фермента лактатдегидрогеназы, что приводит к активации анаэробного гликолиза и накоплению в организме обожженного молочной кислоты, которая затем поступает с кровотоком в печень и окисляется в пировиноградную кислоту, расходующуюся на биосинтез глюкозы в процессе глюконеогенеза [11, 12].

Анализ взаимосвязей между показателями СГ и гипоксии выявил наличие положительной корреляции на 0–5-е сутки после ТТ между концентрацией лактата и ПВ ( $r=0,904$ ;  $p=0,013$ ), уровнями лактата и фибриногена ( $r=0,842$ ;  $p=0,008$ ), лактата и глюкозы ( $r=0,815$ ;  $p=0,010$ ), глюкозой и ПВ ( $r=0,783$ ;  $p=0,034$ ), а также отрицательной корреляции между содержанием лактата и АТ III ( $r=-0,523$ ;  $p=0,012$ ). Оценка корреляционной зависимости между показателями СГ и углеводного обмена позволила определить вероятность их участия в формировании гипоксии в ранний период ожоговой болезни.

### **Заключение**

Таким образом, в ранние сроки (0–5-е сутки) после ТТ у детей выявлен дисбаланс СГ, характеризующийся повышением прокоагулянтной активности СГ и снижением антикоагулянтного потенциала крови. К 25–30-м суткам отмечалась нормализация состояния СГ. Следовательно, хронометрические тесты (АЧТВ, ПВ, ТВ) могут быть использованы для диагностики СГ в острый период ожоговой болезни. Развитие гипоксии и

нарушения СГ при ТТ являются взаимозависимыми, что подтверждается высокой степенью корреляции.

### Список литературы

1. Marsden N.J., Van M., Dean S., Azzopardi E.A., Hemington-Gorse S., Evans P.A., Whitaker I.S. Measuring coagulation in burns: an evidence-based systematic review. *Scars, Burns & Healing*. 2017. Vol. 3. [Электронный ресурс]. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2059513117728201> (дата обращения: 20.06.2019).
2. Глуткин А.В., Ковальчук В.И. Термический ожог кожи у детей раннего возраста (опыт эксперимента и клиники): монография. Гродно: ГрГМУ, 2016. 180 с.
3. Хайбуллина З.Р., Вахидова Н.Т. Состояние периферической крови при острой гипоксии в эксперименте // *Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы международной научной конференции (Челябинск, июнь 2012 г.)*. Челябинск: Два комсомольца, 2012. С. 24-29.
4. Nie C., Wang T., Yu H., Wang X., Zeng X., Wei Z., Shi X. The blood parameters and liver function changed inconsistently among children between burns and traumatic injuries. *Peer J*. 2019. Vol. 7. e 6415. DOI: 10.7717/peerj.6415.
5. Tagami T., Matsui H., Moroe Y., Fukuda R., Shibata A., Tanaka C., Unemoto K., Fushimi K., Yasunaga H. Antithrombin use and 28-day in-hospital mortality among severe-burn patients: an observational nationwide study. *Articles from Annals of Intensive Care*. 2017. Vol. 7. [Электронный ресурс]. URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-017-0244-y> (дата обращения: 21.06.2019). DOI: 10.1186/s13613-017-0244-y.
6. Glas G.J., Levi M., Schultz M.J. Coagulopathy and its management in patients with severe burns. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. Vol. 14 (5). P. 865-874.
7. Шахматов И.И., Вдовин В.М., Киселев В.И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического // *Бюллетень СО РАМН*. 2010. Т. 30. № 2. С. 131-138.
8. Преснякова М.В. Роль нарушений системы гемостаза при развитии пневмонии в острый период ожоговой болезни // *Экология человека*. 2012. № 5. С. 41-50.
9. Бочаров Р.В., Солнышко А.Л., Удут В.В. Оптимизация диагностики ожогового шока и коррекции нарушений гемостаза у детей с термической травмой // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011. № 1. С. 95-100.
10. Иваненко И.Л., Гладилин Г.П., Шулаева Н.М., Островский Н.В., Никитина В.В., Веретенников С.И., Калинычева А.Е. Прогностическое значение гемокоагуляционных тестов у пациентов с тяжелыми ожогами // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 2.



[Электронный ресурс]. URL:<https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24154> (дата обращения: 04.07.2019).

11. Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинатсодержащими препаратами // Педиатр. 2016. Т. 7. Вып. 4. С. 132-141. DOI: 10.17816/PED74132-141.

12. Введенский А.И. Нарушение метаболизма глюкозы у обожженных // Комбустиология. 2014. № 52-53. [Электронный ресурс]. URL: [http://combustiology.ru/number\\_journal/nomer-52-53-2014](http://combustiology.ru/number_journal/nomer-52-53-2014) (дата обращения: 20.06.2019).