

А.А. КИНЗЕРСКИЙ^{1,2}, М.С. КОРЖУК^{3,4}, В.Т. ДОЛГИХ⁵,
Т.С. СОЛОВЬЕВА⁶, Р.В. ЕСЕЛЕВИЧ⁴, О.В. БАЛЮРА⁴, И.И. КОТОВ²



ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КОАГУЛОПАТИЮ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЫ ПЕЧЕНИ

БУЗОО «Городская клиническая больница скорой помощи № 1»¹,
ФГБУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ России РФ², г. Омск,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ России РФ³,
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ⁴,
НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр
реаниматологии и реабилитологии»⁵,
ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук»⁶,
г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Цель. Изучение влияния патогенетической терапии (ПГТ) и пути введения ее компонентов на развивающуюся коагулопатию на авторской модели закрытой тяжелой травмы печени.

Материал и методы. Крыс-самцов Wistar (n=100) массой 379±23 г рандомизировали в 3 группы: I – контрольную (n=42), II – опытную (n=34), III – доноров (n=24). Травму моделировали по авторской методике. Опытную группу на 60-й минуте после травмы рандомизировали в 3 подгруппы: II-I (n=12) – введение компонентов ПГТ в бедренную вену, II-II (n=12) – введение компонентов ПГТ в воротную вену, II-III (n=10) – без ПГТ. Компоненты ПГТ: раствор транексамовой кислоты 100 мг/кг (0,8 мл), нативная плазма (2 мл) и плазма, богатая тромбоцитами (2 мл). Скорость введения смеси – 0,5 мл/мин. Исследовали общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, параметры низкочастотной пьезотромбоэластографии и пьезоагрегатометрии.

Результаты. ПГТ подавляет гиперфибринолиз на 10-й (p=0,012), 30-й минуте (p=0,032) после достижения максимальной плотности тромба, стабилизирует уровни протеина С (p=0,14), антитромбина-III (p=1), константы противосвертывающей активности (p=0,29), фибриногена (p=0,1), интенсивности коагуляционного драйва (p=0,25), тромбиновой активности (p=0,65), количества тромбоцитов (p=0,38), их ретракции (p=1) и агрегации (p=0,058), АЧТВ (p=0,29), несмотря на прогрессирование полиорганной недостаточности и травматического шока (потребность инфузии, рост лактата (p=0,00000036) до 140-й минуты). Эффекты ПГТ на коагулопатию при введении в воротную и в бедренную вену не отличаются (p=0,7). Обнаружен гепатопротективный эффект ПГТ: уровни АсАт (p=0,58) и АлАт (p=1), билирубина (p=1), общего белка стабильны (p=1), при нарастании почечной недостаточности: креатинина (p=0,0042) и мочевины (p=0,049).

Заключение. ПГТ, включающая раствор транексамовой кислоты, нативную плазму и плазму, богатую тромбоцитами, подавляет коагулопатию после тяжелой закрытой травмы печени в эксперименте при введении компонентов как в бедренную так и в воротную вену, и обладает гепатопротективным эффектом.

Ключевые слова: травма печени, плазма, крысы Wistar, коагулопатия, низкочастотная пьезотромбоэластография, низкочастотная пьезоагрегатометрия

Objective. Effect of pathogenetic therapy (PGT) and the methods of administration of its components on developing coagulopathy in the author's model of severe closed liver injury has been studied.

Methods. Male Wistar rats (n=100) weighing 379±23 g were randomized into 3 groups: I – control (n=42), II – experimental (n=34), III – donors (n=24). The injury was modeled according to the author's technique. The experimental group at the 60th minute after injury was randomized into 3 subgroups: II-I (n=12) – injection of PGT into the femoral vein, II-II (n=12) – injection of PGT into the portal vein, II-III (n=10) – without PGT. PGT components: tranexamic acid solution 100 mg/kg (0.8 ml), native plasma (2 ml) and platelet rich plasma (2 ml). The rate of introduction of the mixture is 0.5 ml/min. The general and biochemical blood tests, coagulogram, parameters of low-frequency piezothromboelastography and piezoaggregatometry were studied.

Results. PGT suppresses hyperfibrinolysis at the 10th (p=0.012), 30th minute (p=0.032) after reaching the maximum thrombus density, stabilizes the levels of: protein C (p=0.14), antithrombin-III (p=1), constants of anticoagulant activity (p=0.29), fibrinogen (p=0.1), coagulation drive intensity (p=0.25), thrombin activity (p=0.65), platelet count (p=0.38), their retractions (p=1) and aggregations (p=0.058), APTT (p=0.29), despite the progression of multiple organ failure and traumatic shock (need for infusion, increase in lactate (p=0.00000036) up to the 140th minute). The effects of PGT on coagulopathy when injected into the portal vein and into the femoral vein do not

differ ($p=0.7$). The hepatoprotective effect of PGT was found: the levels of AST ($p=0.58$) and ALT ($p=1$), bilirubin ($p=1$), total protein are stable ($p=1$), with increasing renal failure: creatinine ($p=0.0042$) and urea ($p=0.049$).

Conclusion. PGT, including a solution of tranexamic acid, native plasma and platelet-rich plasma, suppresses coagulopathy after severe closed liver injury in the experiment, both with the introduction of components into the femoral vein and into the portal vein, and has a hepatoprotective effect

Key words: liver trauma, blood plasma, Wistar rats, coagulopathy, low-frequency piezothromboelastography, low-frequency piezoaggregometry

Novosti Khirurgii. 2023 Mar-Apr; Vol 31 (2): 98-116

The articles published under CC BY NC-ND license

Effect of Pathogenetic Therapy on Coagulopathy after Severe Liver Injury

A.A. Kinzerskiy, M.S. Korzhuk, V.T. Dolgikh, T.S. Solov'yova,

R.V. Eselevich, O.V. Balura, I.I. Kotov



Научная новизна статьи

Впервые изучено на разработанной авторами экспериментальной модели тяжелой закрытой тупой травмы печени влияние патогенетической терапии, включающей плазму, плазму богатую тромбоцитами, и антифибринолитик – транексамовую кислоту, на раннюю посттравматическую коагулопатию. Патогенетическая терапия эффективно воздействует на основные патогенетические звенья развивающейся посттравматической коагулопатии при тяжелой тупой травме печени, подавляя потребление про- и антикоагулянтов, снижение тромбиновой активности, гиперфибринолиз и восстанавливая ретракционную способность тромбоцитов. Несмотря на прогрессирование травматического шока и полиорганной недостаточности, патогенетическая терапия уменьшает степень цитолиза и тормозит прогрессирование печеночной недостаточности. Системное введение предложенной терапии в бедренную вену оказалось также эффективно, как и регионарное введение в воротную вену.

What this paper adds

For the first time, the effect of pathogenetic therapy, including plasma, platelet-rich plasma and the antifibrinolytic tranexamic acid, on early post-traumatic coagulopathy was studied using the experimental model of severe closed blunt liver injury developed by the authors. Pathogenetic therapy effectively affects the main pathogenetic links of developing post-traumatic coagulopathy in severe blunt liver injury, suppressing the consumption of pro- and anticoagulants, reducing thrombin activity, hyperfibrinolysis and restoring the retraction ability of platelets. Despite the progression of traumatic shock and multiple organ failure, pathogenetic therapy reduces the degree of cytolysis and inhibits the progression of liver failure. Systemic administration of the proposed therapy into the femoral vein proved to be as effective as regional administration into the portal vein.

Введение

Травма печени (ТП) с ранней посттравматической коагулопатией, несмотря на совершенствование в последние годы методов диагностики и лечения, по-прежнему остается актуальной проблемой хирургии повреждений [1].

Общая летальность при ТП достигает 7,8-51% [1, 2]. При сочетанной травме наличие повреждения печени увеличивает летальность в первые 24 часа в 2-4 раза, после 24 часов – в 1,5-2 раза [2]. Травмируются и погибают молодые трудоспособные лица, в 74-85,5% преимущественно мужского пола в возрасте до 31 ± 13 лет [1, 3]. Высокую летальность при тяжелой ТП и значительное ухудшение течения травматической болезни при сочетанной травме связывают с утяжелением травматического шока, увеличением объема кровопотери и ранним нарушением свертывания крови [2, 3]. Тяжелое повреждение и кровопотеря способны привести в первые часы после травмы к развитию острой посттравматической дисрегуляции системы гемостаза [4]. Для обозначения этого состояния предложены различные термины: фибринолитический фенотип синдрома диссеминирован-

ного свертывания (ДВС-синдром); травма-шок коагулопатия, коагулопатия, индуцированная травмой (ТИС); тромбо-геморрагический синдром (ТГС) и острая посттравматическая коагулопатия (AcOTS, АТС, или ОПК) [5].

Ведущими проявлениями такой дисрегуляции признаются гиперфибринолиз, гипофибриногенемия, снижение концентрации протеина С (ПС) и увеличение активированного протеина С (АПС), снижение концентрации антитромбина III (АТ III), снижение тромбиновой активности (ТА), дисфункция тромбоцитов (ТЦ), отсутствие тромбоза в сосудах микроциркуляции (МЦР) и отсутствие или незначительное потребление факторов свертывания [5, 6]. Патогенез продолжает изучаться и дискутироваться.

Для изучения ОПК разработан ряд моделей на животных [7]. Авторами разработана собственная модель тяжелой закрытой ТП с ОПК, учитывающая этапность оказания помощи [8]. На предложенной модели могут быть изучены особенности ОПК при тяжелой ТП и апробированы новые методы ее лечения.

Цель: на основании разработанной авторами модели изучить влияние патогенетической терапии (ПТГ), включающей применение антифибринолитика, плазмы и плазмы богатой ТЦ

[9], на раннюю развившуюся после тяжелой ТП коагулопатию и определить оптимальный способ ее введения.

Материалы и методы

Эксперимент провели на инбрендных крысах-самцах ($n=100$) линии Wistar массой 379 ± 23 г в течение 140 минут. Животных содержали в специализированном виварии в стандартных условиях, регламентированных приказом 267 МЗ РФ от 19.06.2003, с постоянным доступом к воде и пище. Световой режим составлял 12 часов. Температура окружающей среды поддерживалась в диапазоне 22-25 °С. Опыты выполняли в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986 (Страсбург), Всемирного общества защиты животных (WSPA), приказом Министерства высшего и среднего специального образования СССР 742 от 13.11.1984 «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и действующим законодательством РФ.

При достижении стадии хирургического наркоза после введения тилетамина/золазепам (40 мг/кг внутримышечно) + ксилазина (10 мг/кг внутримышечно) животным выполняли катетеризацию левой сонной артерии и правой бедренной вены катетерами 24 G.

Во время эксперимента у животных поддерживали нормотермию (37°С) согреванием инфракрасной лампой с контролем ректальной температуры электронным термометром. Уровень рН плазмы у всех животных определяли лакмусовыми тест-полосками с шагом 0,2. Объем циркулирующей крови (ОЦК) у крыс рассчитывался как 6,5% от массы тела [10].

Систолическое артериальное давление (САД) измеряли прямым методом в левой сонной артерии каждые 10 минут. С этой целью устанавливали катетер 24 G в сонную артерию, промывали его 200 мкл 0,9% раствора NaCl и подключали к измерителю давления [11].

Показатели общего анализа крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, ТЦ, уровень гемоглобина и показатель гематокрита оценивали на гематологическом анализаторе ABX Micros ES 60 (Horiba Medical, Япония). Биохимические параметры крови (БХАК): общий билирубин, активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ), уровень креатинина, мочевины и общего белка исследовали на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, Швейцария), а содержание глюкозы и лактата — на анализаторе

глюкозы и лактата Super GL Ambulance (Dr. Muller, Германия). Уровень фибриногена определяли на коагулометре Thrombotimer 4 (Behnk Elektronik, Германия), показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ), антитромбина III (АТ III) — на анализаторе коагуляции крови Sysmex CA 600 (Sysmex Europe GmbH, Германия), активность пламиногена (хромогенный метод) и протеина С (хромогенный метод) — на фотометре Riele 5010 v5+ (Robert Riele GmbH & Co KG, Германия) с использованием длины волны 405 нм. Для определения показателей коагулограммы использовали реактивы ООО фирмы «Технология-Стандарт».

Запись кривых низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) выполнялась на аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд» (ООО «Меднорд-Техника», Россия), предназначенном для исследования гемокоагуляции цельной крови с помощью информационной компьютерной системы (ИКС) «Гемо-3» по авторской методике [12]. В настройках ИКС «Гемо-3» использовали дельту для принятия точки максимальной, равную 1, и время ожидания подъема кривой — 20 минут (рисунок 1). Начало графиков не приводили к одному уровню, а расчет плотности сгустка (ПС) выполняли по формуле: $ПС = A_n - A_0$, где n — необходимая точка времени, A — амплитуда кривой. Оценивали следующие стандартные величины НПТЭГ: время контактной коагуляции (T_1 , мин.), интенсивность контактной коагуляции (ИКК) в относительных единицах (о. е.), время достижения константы тромбиновой активности (T_2 , мин.), константу тромбиновой активности (КТА, о. е.), время свертывания крови (T_3 , мин.), интенсивность коагуляционного драйва (ИКД, о. е.), интенсивность полимеризации сгустка (ИПС, о. е.), время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры (T_5 , мин.), максимальную плотность сгустка (МА, о. е.), интенсивность тотального свертывания крови (ИТС, о. е.), интенсивность ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС, %), определяемую на 10-й (ИРЛС₁₀) и дополнительно на 30-й минуте (ИРЛС₃₀) после достижения МА, коэффициент суммарной противосвертывающей активности (КСПА). Дополнительно определяли плотность сгустка (ПС) в точке желирования T_3 (ПСТ₃) и через 5, 10, 15 минут после ее достижения (соответственно ПСТТ₃+5, ПСТТ₃+10, ПСТ₃+15).

Запись кривых низкочастотной пьезотромбоагрегатометрии (НПАМ) осуществлялась на

аппаратно-программном комплексе АРП-01М «Меднорд» (ООО «Меднорд-Техника», Россия) в течение 20-35 минут по авторской методике [13] с добавлением стимулятора агрегации АДФ в разведении 1:10 (10 мкг/мл) в соотношении $V_{\text{цитратная кровь}} : V_{\text{раствор стимулятора}}$ равном 200:200 мкл. Рассчитывали такие параметры, как сила агрегации (СА) и сила ретракции (СР) тромбоцитов в о.е*мин.

Морфологическое исследование проводили, используя метод световой микроскопии. После выведения животного из эксперимента забирали кусочки (до 1 см³ в объеме) печени (вне зоны повреждения), почек и легких. Препараты фиксировали в 10% растворе формалина. После промывки и обезжизивания заливали препараты в парафин для получения срезов микротомом толщиной 5 мкм. Микропрепараты окрашивали гематоксилином-К (Карацци) и эозином-К (Карацци). Структурные изменения исследовали и фотографировали на увеличении х40 микроскопом Axioskop 40 с использованием камеры AxioCam MRc5 и программного обеспечения AxioVision Rel. 4.7.2 (Carl Zeiss, Германия).

Экспериментальных животных случайным образом рандомизировали в 3 группы: I (контрольную) группу (n=42), II (опытную) группу (n=34), III группу доноров плазмы (n=24). Опытную группу (II) на 60-й минуте рандомизировали случайным образом в 3 подгруппы: 2 подгруппы с проведением ПГТ (II-60) II-I подгруппа (n=12) с введением в бедренную вену, II-II подгруппа (n=12) с введением в воротную вену и подгруппу II-III (n=10) без ПГТ. В II-III подгруппе животных выводили из эксперимента на 60-й минуте после травмы

для оценки параметров БХАК, коагулограммы и морфологических изменений в органах: в печени, почках и легких.

С целью фиксации основных патогенетических звеньев тяжелой ТП с развивающейся ОПК и оценки эффекта ПГТ на них, независимо от пути введения, сформировали 3 связанные выборки для сравнения параметров НПТЭГ, НПМ, ОАК, глюкозы и лактата на 0-й минуте – II-0 подгруппа (n=24), на 60-й минуте – II-60 (n=24) и на 140-й минуте после травмы печени II-140 (n=24). Для сравнения параметров коагулограммы и БХАК сформировали 3 несвязанные выборки: на 0-й минуте – I группа (n=42), на 60-й минуте – II-III (n=10) и на 140-й минуте II-140 (n=24).

У контрольной группы (I) через 20 минут после установки катетеров, когда нивелировалось влияние хирургического доступа на системную гемодинамику, через катетер в сонной артерии выполняли эксфузию 4,5 мл крови шприцем объемом 6 мл с 0,5 мл 3,8% цитрата – для оценки параметров коагулограммы, 5 мл крови шприцем объемом 6 мл без цитрата – для оценки БХАК [14]. Оставшуюся кровь эксфузировали до выведения животного из эксперимента.

В опытной группе (II) для моделирования тяжелой закрытой тупой ТП наносили повреждение устройством (рисунок 2), разработанным авторами, по механизму «Удар» [15] с энергией 1,17 Дж, сфокусированной на 5 мм выше и правее основания мечевидного отростка. При моделировании ТП у крыс за основу нами была принята классификация ТП J.M Cox and J.E. Kalns 2010 года [16]. Соответствующей цели и задачам исследования нами была принята за-

Рис. 1. Настройка ИКС «Гемо-3» низкочастотного пьезотромбоэластографа для экспериментальных животных (крыс). 1 – дельта амплитуд для принятия точки максимальной; 2 – время ожидания повышения амплитуды кривой.

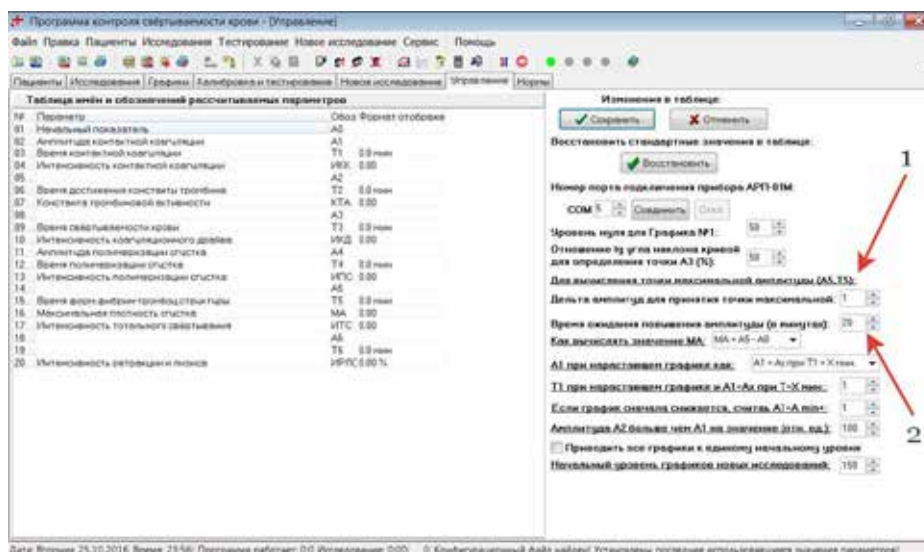




Рис. 2. Устройство для моделирования травмы печени у мелких лабораторных животных по механизму «удар».

крытая тупая ТП III-IV степени: разрывы от 2 см до 3,5 см и больше, и/или гематома от 2 см² до 3,5 см² и больше, и/или кровопотеря от минимальной до 4 мл и больше.

В процессе моделирования дважды выполняли эксфузию крови из сонной артерии в объеме 1 мл для увеличения кровопотери: непосредственно перед ТП и на 60-й минуте после ТП, учитывая особенности системы гемостаза у крыс [17]. Эксфузированную кровь использовали для оценки перед ТП и на 60-й минуте ОАК – 0,2 мл, глюкозы и лактата – 0,2 мл, записи кривой НПТЭГ – 0,4 мл и НПАМ – 0,2 мл.

С 20-й по 60-ю минуту после травмы САД поддерживали не ниже 80 мм рт.ст. инфузией в бедренную вену раствора Стерофундин/Гелофузин (В. Braun, Германия) в соотношении 2:1 (С/Г) в соответствии с Европейскими рекомендациями по инфузионной терапии при травмах, приближая экспериментальное исследование к реальным условиям [4]. С 60-й по 70-ю минуту выполняли лапаротомию, оценку объема (длины разрывов), характера повреждения печени и оценку объема кровопотери. Никаких других хирургических приемов для остановки кровотечения из разрывов печени не применяли. В группе II-II выполняли катетеризацию воротной вены катетером 24 G, который фиксировали к передней брюшной стенке. Лапаротомный разрез закрывали швами.

Сразу после лапаротомии в II-I и II-II группах применяли ПГТ. В качестве ПГТ вводили транексамовую кислоту 100 мг/кг (0,8 мл), плазму (2 мл) и плазму, богатую тромбоцитами (2 мл), в соотношении 1:1 со скоростью 0,5 мл в минуту через катетер 24G в бедренную или

воротную вену соответственно. Эксперимент продолжали до 140-й минуты, поддерживая САД не ниже 80 мм.рт.ст. инфузией в бедренную вену раствора 2:1 С/Г. Объем инфузии с 20-й минуты по 140-ю не превышал 16 мл и не мог значимо влиять на систему гемостаза, как было показано в предшествующем нашем исследовании [18]. На 140-й минуте выполняли эксфузию оставшегося ОЦК через катетер в левой сонной артерии с оценкой НПТЭГ (0,4 мл), НПАМ (0,2 мл), ОАК (0,2 мл), параметров коагулограммы (3 мл) и БХАК (2 мл). Животных выводили из эксперимента.

В II-III группе на 60-й минуте выполняли эксфузию 4,5 мл крови шприцем объемом 6 мл с 0,5 мл 3,8% цитрата – для оценки параметров коагулограммы, 5 мл крови 6 мл объемом шприцем без цитрата – для оценки БХАК. Оставшуюся кровь эксфузировали до выведения животного из эксперимента.

В III группе животных-доноров плазмы за 90 минут до трансфузии выполняли эксфузию из левой сонной артерии 10-12 мл крови в пробирку с 3,8% цитратом в соотношении 9:1, выводя животных из эксперимента. Кровь центрифугировали 1000 об./мин в течение 15 минут, забирали надосадочную фракцию, представлявшую собой плазму, богатую тромбоцитами (1000-2000×10⁹/л). Оставшуюся в пробирке кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об./мин., в результате чего получали свежую донорскую плазму. Перед переливанием определяли совместимость донорских компонентов крови и крови реципиента на плоскости, а также выполняли биологическую пробу.

Статистика

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением языка программирования «R», который предназначен для статистической обработки данных и графического представления результатов статистических исследований. Исходные данные вносили в таблицы Microsoft Excel 2010, после чего таблицы в txt формате загружались в RStudio — свободную среду разработки программного обеспечения с открытым исходным кодом для языка программирования R. Дополнительно к базисным статистическим пакетам загружали и использовали пакеты “dplyr”, “psych”, “outliers”, “pwr”, “mice”, “VIM”, “car”, “sm”, “ggplot2”, “ggpubr”, “rstatix”, “gridExtra”, “cowplot”, “ade4”, “vegan”, “coin”.

Так как количество наблюдений в каждой группе было небольшим, то для анализа результатов исследования применили непараметрические методы статистики. Рассчитывали описательные статистики: среднее (M), среднее квадратичное отклонение (sd), медиану (Me) с 95% доверительными интервалами (ДИ), 2,5 и 97,5 процентиль (%), уточняя статистики и ДИ методом бутстрепа с коррекцией смещения и ускорением (BCa) на основании 10000 псевдо-выборок. Выбросы исключали методом Тьюки на основе интервала «нормальных» значений: [Q1–1,5IQR, Q3+1,5IQR]. Пробелы показателей заполняли с помощью многомерного восстановления данных связанными уравнениями. Правильность распределения данных оценивали критерием Шапиро-Уилка. При правильном распределении параметра референсные границы рассчитывали как $M \pm 1,96 * sd$, при неправильном — как Me [2,5; 97,5%]. Для сравнения нескольких групп по множеству зависимых переменных применили непараметрический многомерный анализ М.Д. Андерсен с перму-

тацией (perMANOVA). С целью конкретизации различий между независимыми группами по сравниваемым показателям выполняли непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, для зависимых групп — тест Фридмана. Для попарных сравнений по каждому показателю между независимыми группами применили тест Манна-Уитни и пермутационный тест, для зависимых групп — тест Вилкоксона и пермутационный тест. Коррекцию уровня p на множественные попарные сравнения групп выполняли методом Беньямини-Йекутили и Бонферрони. Уровень α принят равный 0,05.

Результаты

В процессе моделирования тяжелой закрытой тупой ТП с коагулопатией температура тела у животных была не ниже 35°C, САД с 20-й минуты после травмы в опытной (II) группе — не ниже 80 мм рт.ст., уровень pH плазмы — не ниже 7,4. Медиана объема инфузии к 60-й минуте после ТП составила 6,0 мл [3,83; 11,0], гематокрит $39,58 \pm 19,31\%$. Таким образом, негативное влияние ацидоза, гемодилюции и гипотермии на систему гемостаза было исключено.

Протяженность разрывов печени в опытной группе составила $4,04 \pm 2,88$ см, объем абдоминальной кровопотери к часу после ТП — 1,1 мл [0,3; 3,1], объем общей кровопотери — 3,1 мл [2,3; 5,1]. Полученная ТП соответствует III-IV степени повреждения по классификации J.Сох. (таблица 1).

На 20-й минуте после травмы в опытной группе САД снижалось до 65 [60; 70] мм рт.ст., что соответствовало травматическому шоку III степени по Кису с дефицитом ОЦК >60%, не смотря на то что кровопотеря оказалась всего около 12,6% ОЦК. Уровень лактата крови на 60-й минуте (II-60 подгруппа) повышался ста-

Таблица 1

Объем повреждения, кровопотери и инфузии на 60-й минуте после травмы печени (подгруппа II-60)

Параметр	p	M	95% ДИ	sd	95% ДИ	Me	95% ДИ	2,5%	97,5%
Объем инфузии к 60-й минуте, мл	0,043*	-	-	-	-	6	5-6,65	3,83	11,0
Гематокрит к 60-й минуте, %	0,26	39,58	36,55-43,1	9,85	7,89-12,64	-	-	-	-
Протяженность разрывов печени, см	0,97	4,04	3,56-4,54	1,47	1,16-1,97	-	-	-	-
Объем абдоминальной кровопотери, мл	0,007*	-	-	-	-	1	0,5-1,0	0,3	3,1
Объем общей кровопотери к 60-й минуте	0,007*	-	-	-	-	2,1	1,2-2,2	1,3	4,1
Лактат к 60-й минуте, ммоль/л	0,0004**	-	-	-	-	2,29	1,68-2,5	0,93	6,34

Примечание: p — вероятность ошибки отклонения нулевой гипотезы при проведении теста Шапиро-Уилка, * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

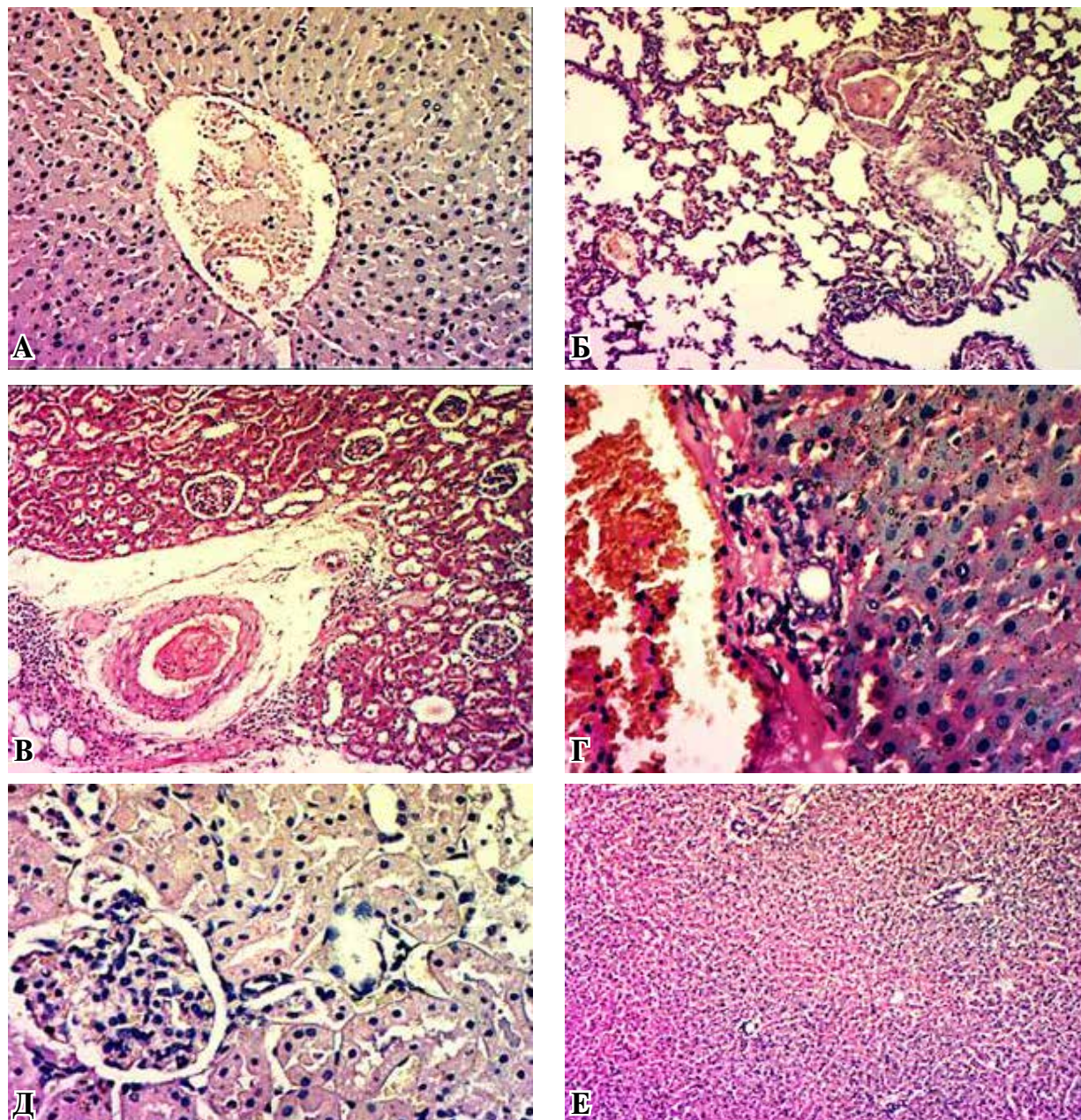
тистически достоверно ($p=0,00000053$ – без коррекции на множественные сравнения, $p=0,002$ – с учетом множественных сравнений методом Бонферрони) по сравнению с уровнем лактата до травмы и составил 2,29 ммоль/л, указывая на развитие травматического шока.

У животных опытной группы после тяжелой ТП к 60-й минуте развилась коагулопатия. Обнаруживались как признаки ОПК [5, 6], характеризующейся гиперфибринолизом, потреблением антикоагулянтов, снижением фибриногена, дисфункцией (ретракции) ТЦ и снижением ТА, так и признаки ДВС-синдрома [19], проявляющегося потреблением факторов

свертывания, ТЦ, антикоагулянтов, образованием фибриновых тромбов уже через час после ТП в микроциркуляторном русле легких, печени, почек (рисунки 3, 4) и развитием полиорганной дисфункции (рисунок 5).

Таким образом, в опытной группе достигнута модель тяжелой ТП с развитием ОПК [8]. Данную модель использовали для апробации предложенной нами ПГТ, направленной на устранение гиперфибринолиза, дефицита факторов свертывания, в частности фибриногена, дефицита антикоагулянтов, устранение дисфункции ТЦ и возмещение их количества [9]. Получили следующие результаты.

Рис. 3. Морфологические изменения в органах на 60-й минуте после тяжелой травмы печени: А – тромб в мелком сосуде печени вне зоны травмы; Б – тромб в мелком сосуде легкого; В – тромб в мелком сосуде в почки; Г – краевое стояние лейкоцитов в мелком сосуде печени; Д – некробиотические изменения в почках; Е – некробиотические изменения в печени.



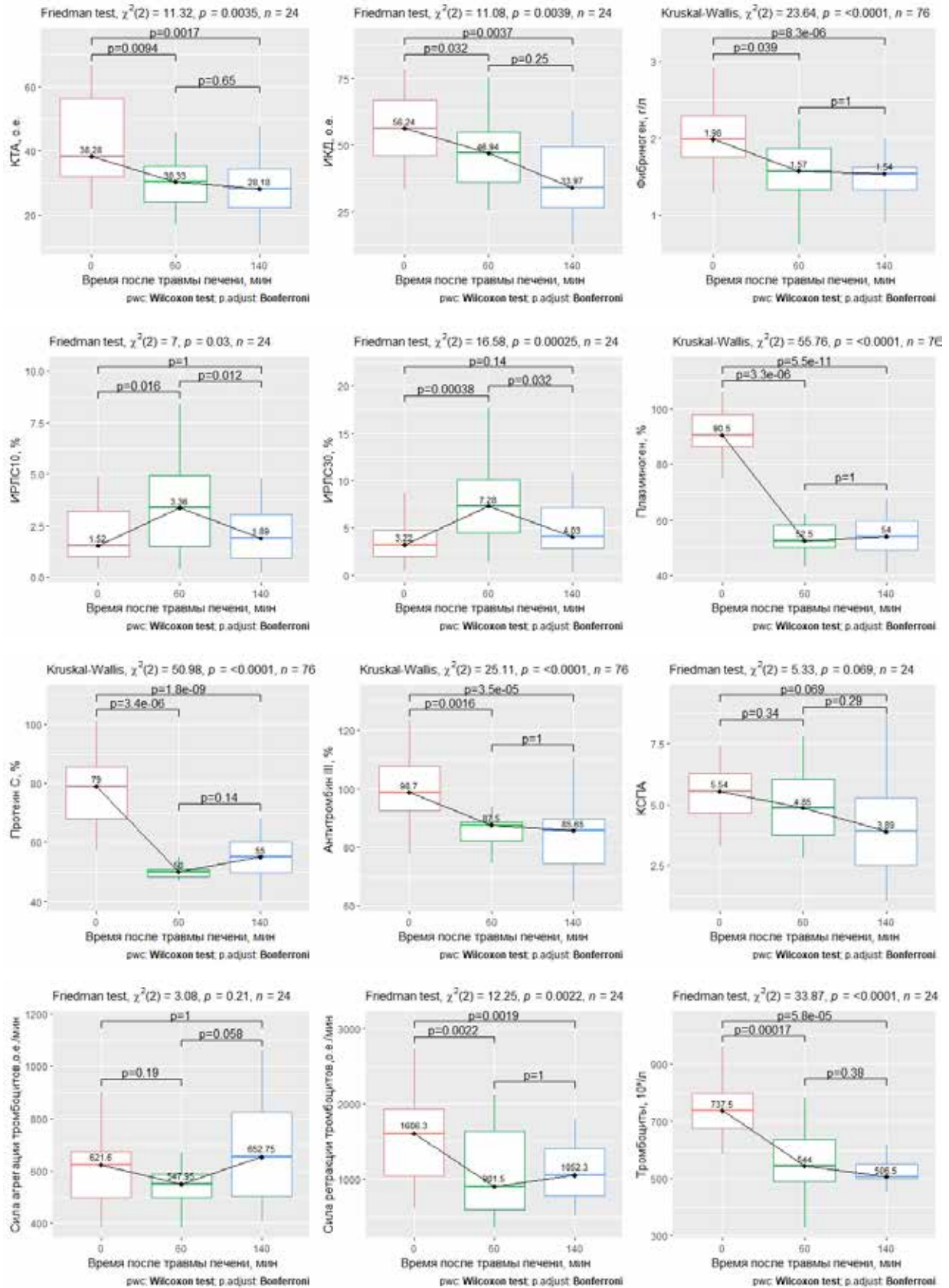
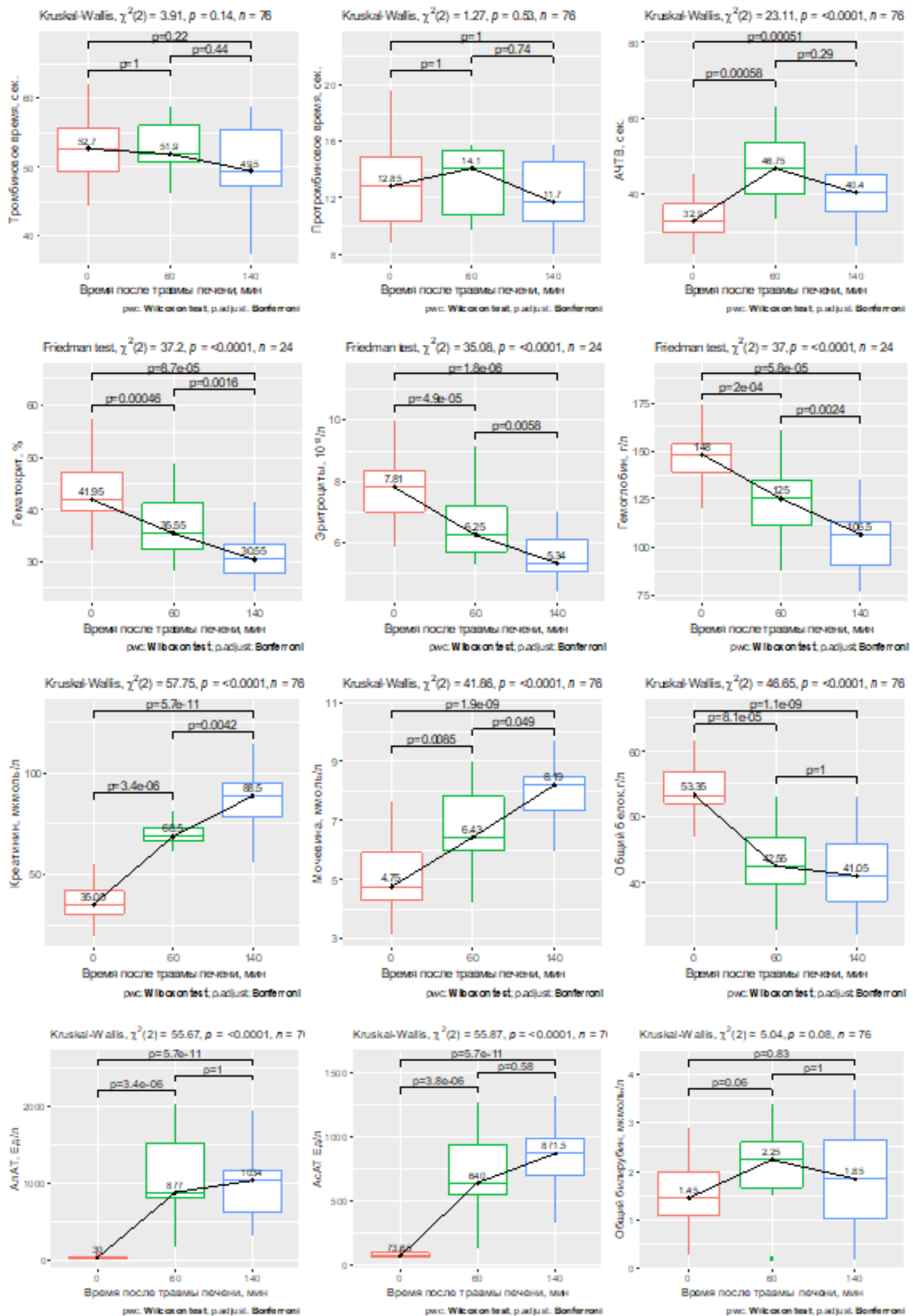
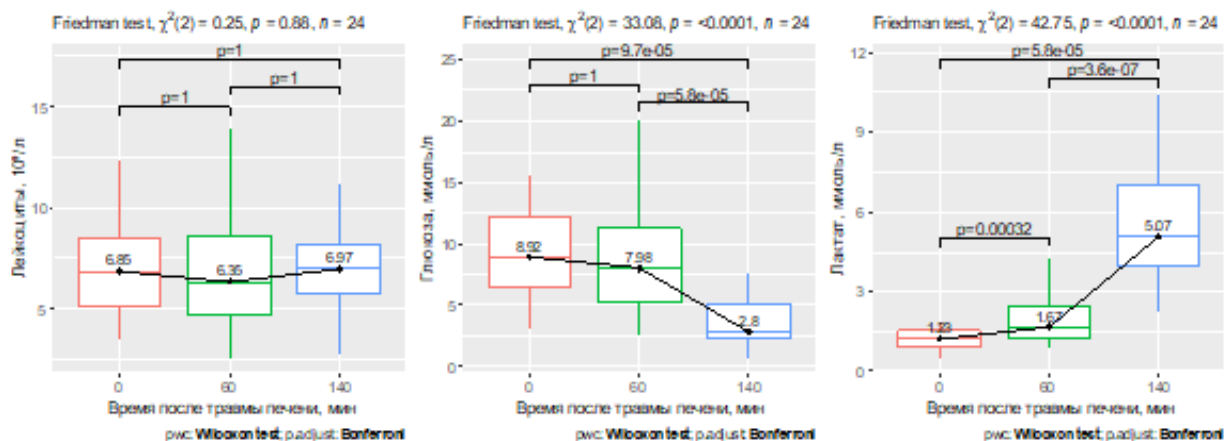


Рис. 4. Влияние патогенетической терапии на коагулопатию после травмы печени.

Рис. 5. Динамика параметров биохимического, общего анализа крови и коагулограммы.





К 60-й минуте зафиксировали снижение ТА, характеризующее развитие ОПК. После проведенной ПГТ к 140-й минуте не происходило дальнейшего снижения ТА, несмотря на прогрессирование шока и гемодилюции (рисунки 5, 6).

Потребление факторов свертывания после лечения приостановилось: уровень фибриногена стабилизировался с 60-й по 140-ю минуту, а показатель интенсивности коагуляционного драйва имел лишь тенденцию к снижению.

К 140-й минуте после травмы (II-140 подгруппа) отмечали статистически значимое подавление ПГТ гиперфибринолиза до нормальных значений по параметрам ИРЛС10 и ИРЛС30, а также по отсутствию снижения количества плазминогена в сравнении с 60-й минутой (II-60 подгруппа).

Активность таких ключевых антикоагулянтов, как антитромбин III и протеин С, к 140-й минуте также стабилизировалась. Константа противосвертывающей активности, сохраняя тенденцию к снижению, значимо не отличалась от уровня 60-й минуты.

Имеющееся снижение количества ТЦ не усугублялось, а сила ретракции и агрегации тромбоцитов даже имела тенденцию к росту (рисунок 4).

К моменту травмы в коагулограмме значимо менялось только АЧТВ — удлинялось на 30%, стабилизируясь к 140-й минуте (рисунок 5).

К 140-й минуте после тяжелой ТП продолжал значимо снижаться уровень гематокрита, эритроцитов, гемоглобина, общего белка и рос уровень лактата сыворотки крови. Сохранялась гемодинамическая нестабильность, требовавшая волемиической нагрузки. В БХАК значимо увеличивался уровень мочевины и креатинина, снижалась концентрация глюкозы. Уровень цитолиза, белка и билирубина оставался прежним в сравнении с 60-й минутой после травмы (рисунок 5). Ряд параметров НПТЭГ значимо не менялись,

или их отклонение было неспецифично для ОПК (рисунок 6). Перечисленные изменения отражали прогрессирование травматического шока, полиогранной недостаточности (СПОН) и влияние гемодилюции. При этом можно констатировать, что у ПГТ есть положительное влияние на уровень цитолиза и стабилизацию функции гепатоцитов.

Таким образом, ПГТ эффективно воздействует на основные патогенетические звенья развивающейся ОПК при тяжелой тупой ТП: подавляет потребление про- и антикоагулянтов, снижение ТА, приводит в норму уровень фибринолиза, восстанавливает ретракционную способность ТЦ и способствует росту их количества. Несмотря на прогрессирование травматического шока и СПОН, ПГТ уменьшает степень цитолиза и тормозит прогрессирование печеночной недостаточности.

Для определения наиболее эффективного способа применения ПГТ сравнили системное (в бедренную вену — II-I подгруппа) регионарное (в воротную вену — II-II подгруппа) введение компонентов ПГТ.

На 20-й минуте во II-I подгруппе САД снижалось в среднем до 60 мм.рт.ст, в II-II — до 70 мм рт.ст. На фоне проводимой инфузии до 60-й минуты у II-I подгруппы в объеме 6,57 мл [5,0; 8,5], у II-II — 6,47 мл [4,5; 7,25], медиана уровня лактата на 60-й минуте составила 1,52 ммоль/л [1,43; 2,01] и 2,34 ммоль/л [1,61; 3,56]. При этом гематокрит на 60-й минуте у II-I подгруппы достиг в среднем 40,85 % [35,25; 48,1], у II-II — 33,34 % [30,6; 34,75]. По результатам проведенной лапаротомии на 60-70-й минуте медиана (Ме [95% ДИ]) длины разрывов печени во II-I подгруппе составила 3,75 см [2,5; 4,5], в II-II — 4,44 см [3,25; 5,25]. Объем внутрибрюшной кровопотери для II-I подгруппы зафиксировали 0,9 мл [0,9; 1,5], для II-II — 2 мл [1,5; 2,75], а общий объем кровопотери — 3,02 мл [2,8; 3,1] и 4 мл [3,7; 4,5] соответственно.

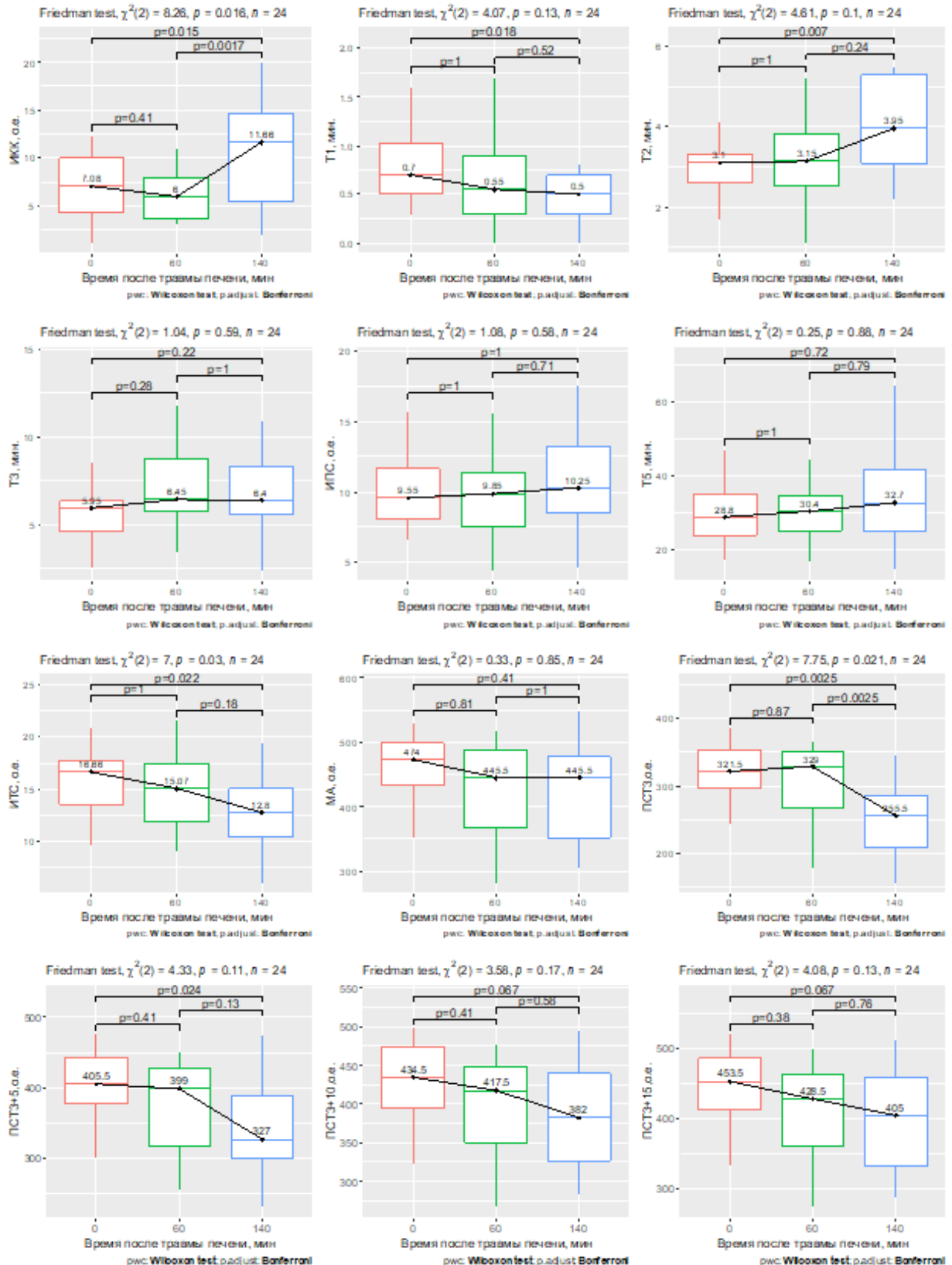


Рис. 6. Динамика других параметров низкочастотной пьезотромбоэластографии.

Таким образом, ТП в обеих группах соответствовали III-IV степени повреждения и были сопоставимы на момент рандомизации (60-я минута) по тяжести повреждения (таблица 2).

Сравнив II-I и II-II подгруппы по параметрам ОАК, БХАК, коагулограммы, НПТЭГ и НПМ на 140-й минуте методом PerMANOVA, пришли к выводу, что системный эффект ПГТ на ОПК не зависит от пути введения ее компонентов ($p=0,7$).

Обсуждение

Наша модель тяжелой ТП характеризуется развитием тяжелого травматического шока около (60% ОЦК) и незначительным объемом кровопотери (12,6% ОЦК). Полученный объем кровопотери типичен при моделировании ТП у грызунов – 6-16% [16]. Объем абдоминальной кровопотери при тяжелой ТП у человека также часто не превышает 10-25% ОЦК [20].

Развившаяся коагулопатия после тяжелой ТП сочетает в себе как признаки ОПК, так и ДВС-синдрома, или фибринолитический и протромботический фенотип ДВС-синдрома. Это можно объяснить более ранним переходом фибринолитического фенотипа в протромботический, что отмечается в эволюции ОПК [6]. Сроки перехода фибринолитической фазы в протромботическую, по данным литературы, варьируют от 3 до 48 часов, в среднем около 24 часов [21]. В нашем исследовании данный переход зафиксирован уже через час после ТП. Одной из причин такого раннего перехода в протромботический фенотип может быть освобождение большого количества ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1) из эндотелия поврежденной печени [22]. Более раннее развитие протромботического фенотипа ДВС-синдрома проявляется ранней манифестацией СПОН, что ассоциировано с ростом летальности у пациентов с тяжелой ТП [19].

Ряд авторов выделяют разные варианты ОПК [5]. E. Gonzalez, E.E. Moore и H. V.

Moore различают первый вариант с потреблением ТЦ и фибриногена, второй – с гиперфибринолизом [23]. Kutcher M.E. с соавт. выделяют вариант с потреблением факторов свертывания, антикоагулянтов (ПС и АТ III), коррелирующий с проникающим характером травмы, тяжестью повреждения и удлинением международного нормализованного отношения (МНО) и АЧТВ, второй вариант – с активацией протеина С и гиперфибринолизом, коррелирующий с тяжестью повреждения, степенью шока, ацидозом и не связанный с удлинением МНО и АЧТВ [24]. Cohen M.J. с соавт. выделяют коагулопатию с повышением МНО $>1,3$, характеризующуюся значимым потреблением IIa, Va, VIIa, VIIIa, IX, X факторов свертывания, фибриногена, протеина С, и коагулопатию с удлинением АЧТВ > 35 с, ассоциированную со значимым потреблением IIa, Va, VIIIa, IXa факторов свертывания, фибриногена и ростом активированного протеина С. Коагулопатия с повышением МНО развивается при более существенном вкладе кровопотери, чем повреждения тканей, в развитие шока, а АЧТВ-ассоциированная коагулопатия – при равном вкладе кровопотери и повреждения тканей. [25]. Обсуждаемое разделение на варианты условно и не исключает смешанных форм при разных видах травм. Полученную нами ОПК после тяжелой ТП можно отнести к АЧТВ-ассоциированной ОПК с гиперфибринолизом и ретракционной дисфункцией ТЦ, которая сопровождается потреблением факторов свертывания, снижением ТА, ТЦ и антикоагулянтов. Вклад травмы в развитие шока в нашем исследовании превалирует над вкладом кровопотери.

Как было отмечено выше, в нашем исследовании к 60-й минуте после травмы потребление факторов свертывания, антикоагулянтов, ТЦ, появление тромбов в МЦР внутренних органов и прогрессирующий СПОН типичны для протромботического фенотипа ДВС [26]. С учетом перечисленные особенности коагулопатии,

Таблица 2

Сравнение тяжести повреждения печени, объема кровопотери и потребности в инфузии между II-I и II-II группами на момент рандомизации (60-ю минуту)

Параметр	Тест Манна-Уитни		Пермутационный тест	
	p_1	p_2	p_3	p_4
Длина разрывов печени	0,14	0,64	0,09	0,41
Объем абдоминальной кровопотери	0,036*	0,26	0,018*	0,13
Объем общей кровопотери к 60 минуте	0,043*	0,26	0,021*	0,13
объем инфузии к 60 минуте	0,91	1,0	0,96	1,0
Лактат к 60 минуте	0,033*	0,26	0,0068**	0,12

Примечание: p_1 и p_3 – вероятность ошибки отклонения нулевой гипотезы при проведении теста Манна-Уитни и пермутационного теста с 10000 итераций соответственно без коррекции на множественные сравнения Беньямини-Иекутили; p_2 и p_4 – то же с коррекцией на множественные сравнения; * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

было обосновано раннее применение плазмы, которая позволила на фоне использования других компонентов предложенной терапии и коррекции гиповолемии восполнить потери факторов свертывания и антикоагулянтов. В ряде исследований показано, что раннее применение плазмы [27] и высокое соотношение трансфузируемой плазмы и ТЦ к эритроцит-содержащим компонентам уменьшают летальность и потребность в массивных гемотрансфузиях после тяжелой травмы [28], в том числе ТП [29]. Данный эффект достигается благодаря содержащимся в плазме факторам свертывания и противосвертывания. В ряде исследований было продемонстрировано подавление ОПК, в частности, с удлинением АЧТВ, благодаря применению препарата V [30], VII фактора свертывания [31] и фибриногена [32]. Современное лечение ОПК ориентировано на контроль коагулопатии с помощью различных методик тромбоэластометрии и тромбоэластографии, параметры которых определяют как необходимость введения того или иного компонента/препарата крови, так и их количественное соотношение [33].

Обсуждение патогенеза и лечения ОПК невозможно без оценки ТА. В нашем исследовании отмечено значимое снижение ТА к 60-й минуте и сохранение ее неизменной до 140-й минуты при оценке в нецитратной цельной крови. Снижение ТА может быть вызвано быстрым потреблением факторов свертывания сразу после ТП, гемодилюцией, ацидозом и гипотермией [34]. Действие «смертельной триады» на развитие ОПК в нашем исследовании было исключено. Удлинение АЧТВ, снижение параметров ИКД, фибриногена, АТ III, ПС указывают на быстрое потребление факторов свертывания и антикоагулянтов вследствие выраженного объема ТП и развития травматического шока. Схожее снижение ТА при оценке в цельной крови отмечали у 17% тяжело травмированных пациентов с шоком, что ассоциировано с 3 кратным увеличением 30-дневной летальности и 4 кратным увеличением потребности в гемотрансфузии [35].

Тромбин – важный регулятор свертывания и противосвертывания, активирующий и тормозящий оба процесса одновременно, в частности, через ТЦ. Дегрануляция α -гранул ТЦ, содержащих PAI-1, под действием тромбина способна нейтрализовать фибринолиз, запущенный тканевым активатором плазминогена (ТАП), после травмы [36]. Но этого не происходит, с одной стороны, за счет снижения реакции ТЦ [37] на агонисты агрегации (тромбин, АДФ и др.), с другой – за счет снижения

ТА крови, что способствует гиперфибринолизу после травмы. Снижение ТА и дисфункция ТЦ приводят к снижению плотности тромба (МА), что уменьшает надежность гемостаза в ране [35]. Применение нами ПТГ способствовало стабилизации ТА, реституции функции и количества ТЦ, что отразилось, в частности, на неизменности МА тромба до 140-й минуты и подавлении гиперфибринолиза.

В нашем исследовании ОАК и НПАМ с АДФ показали развитие ретракционной дисфункции ТЦ, незначительное уменьшение агрегации и выраженное снижение количества ТЦ на фоне гиперфибринолиза. В других исследованиях также указывается на нарушение агрегации ТЦ при стимуляции агонистов, ассоциированное с высокой летальностью как в первые часы после тяжелой травмы [37], так и до 72 ч, несмотря на трансфузионную терапию [38]. Причина снижения реакция на агонисты агрегации остается неизвестной и, возможно, связана с некоторыми субстанциями, содержащимися в плазме травмированного пациента [39]. Связь дисфункции ТЦ с фибринолизом, в частности с нарушением их ретракции, можно объяснить действием продуктов фибринолиза – D-димера и продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), вызывающих блокаду полимеризации фибрин-мономера и действия XIIIa фактора через связывание с рецепторами GPVI и α IIb3 интегрин ТЦ. Кроме того, D-димер нарушает дегрануляцию плотных гранул ТЦ при воздействии агонистов [40]. Поэтому введение ТЦ обосновано и необходимо. У крыс отмечается высокая резистентность к ТАП-ассоциированному фибринолизу, прямо пропорционально зависящему от объема кровопотери. Это объясняется в 4 раза большим, чем у человека, количеством ТЦ [14]. Запуск ТАП-фибринолиза у крыс вызывает кровопотерю около 15% ОЦК [41]. Как видно из нашего исследования, гиперфибринолиз развивается уже при объеме кровопотери 12,6%, на фоне значимого снижения количества ТЦ и их ретракционной дисфункции, что нивелируется после применения плазмы, богатой ТЦ, и антифибринолитика.

Гиперфибринолиз в нашем исследовании на 60-й минуте после травмы был зафиксирован как на 10-й, так и на 30-й минуте после достижения МА (ИРЛС₁₀ и ИРЛС₃₀), параллельно со снижением активности плазминогена. Использование транексамовой кислоты позволяет эффективно подавить гиперфибринолиз, что не противоречит другим работам. В ряде клинических и экспериментальных исследований отмечен положительный эффект от применения

антифибринолитика транексамовой кислоты – снижение летальности с 14,5% до 6% у пациентов с ISS15 [42, 43]. Наибольшее влияние на 30-дневную летальность (с 35,5% до 18,5%) отмечали в группе с тяжелым шоком (САД ниже 70 мм рт. ст.), когда транексамовая кислота вводилась в течение 1 часа после травмы [44]. Есть отдельные сообщения об эффективности транексамовой кислоты при кровотечении у пациентов с циррозом печени в стадии печеночной недостаточности с гиперфибринолизом [45], а также экспериментальные данные о снижении риска повреждения легких после травмы [46]. Механизмы снижения летальности остаются неясными.

Каждый отдельный компонент ПГТ не способен кардинально повлиять на ОПК. В клинической практике, как и в нашем исследовании, применяются многокомпонентные протоколы лечения, включающие ТЦ, плазму/компоненты и антифибринолитик, которые максимально рано используют после тяжелой травмы [47].

Значимых различий регионарного и системного введения компонентов предложенной ПГТ при ОПК после тяжелой ТП по результатам анализа нами не было выявлено. В литературе есть только отдельные сообщения о высокой регионарной эффективности воздействия компонентов крови при печеночной недостаточности, например АТ III, на функцию печени за счет противовоспалительного и антикоагулянтного эффектов, а также влияния на реперфузионное повреждение гепатоцитов [48, 49].

Кроме изучаемого эффекта на ОПК при ТП, по результатам проведенного исследования было замечено гепатопротективное влияние патогенетической терапии: маркеры цитолиза гепатоцитов, билирубин, уровень белка остались прежними с 60-й по 140-ю минуту, несмотря на прогрессирование травматического шока и СПОН. Для возникновения этого эффекта есть ряд предпосылок. Снижение уровня ферментемии может быть обусловлено применением плазмы и содержащихся в ней веществ. В частности, АТ III уменьшает повреждение гепатоцитов благодаря собственному антикоагулянтному и противовоспалительному эффекту, что было продемонстрировано на животной модели острой печеночной недостаточности [48]. Также АТ III уменьшает негативное влияние ишемии/реперфузии на гепатоциты опосредованно, через увеличение уровня простаглицлина [49]. Содержащийся в плазме протеин С может оказывать цитопротективный и противовоспалительный эффекты [50]. Полученный феномен требует дальнейшего изучения.

Заключение

Независимо от способа введения, ПГТ, включающая применение свежей плазмы, плазмы, богатой ТЦ, и антифибринолитика, позволяет эффективно подавлять ОПК после тяжелой ТП и уменьшает цитолиз гепатоцитов.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнена в инициативном порядке. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Омского государственного медицинского университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Afifi I, Abayazeed S, El-Menyar A, Abdelrahman H, Peralta R, Al-Thani H. Blunt liver trauma: a descriptive analysis from a level I trauma center. *BMC Surg.* 2018 Jun 19;18(1):42. doi: 10.1186/s12893-018-0369-4
2. Doklešić K, Djukić V, Ivančević N, Gregorić P, Lončar Z, Stefanović B, Jovanović D, Karamarković A. Severe blunt hepatic trauma in polytrauma patient - management and outcome. *Srp Arh Celok Lek.* 2015 Jul-Aug;143(7-8):416-22. doi: 10.2298/sarh1508416d
3. Heuer M, Taeger G, Kaiser GM, Nast-Kolb D, Kuehne CA, Ruchholtz S, Lefering R, Paul A, Lendemans S; Trauma Registry of the DGU. Prognostic factors of liver injury in polytraumatic patients. Results from 895 severe abdominal trauma cases. *J Gastrointestin Liver Dis* [Electronic resource]. 2009 Jun [cited 2023 Mar 23];18(2):197-203. Available from: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2009.2.11/1030>
4. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019 Mar 27;23(1):98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3
5. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-Induced Coagulopathy: The Past, Present, and Future. *J Thromb Haemost.* *J Thromb Haemost.* 2019 Jun;17(6):852-62. doi: 10.1111/jth.14450
6. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, Schuchl H, Hunt BJ, Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Apr 29;7(1):30. doi: 10.1038/s41572-021-002.64-3
7. Wu X, Darlington DN, Cap AP. Procoagulant and fibrinolytic activity after polytrauma in rat. *Am*

- J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016 Feb 15; 310(4):R323-R29. doi: 10.1152/ajpregu.00401.2015
8. Кинзерский АА, Коржук МС, Долгих ВТ, Кинзерская ДА, Романенко СВ. Модель закрытой тупой тяжелой травмы печени с коагулопатией у мелких лабораторных животных. Патент RU 2674379. 2018 Дек 7.
9. Кинзерский АА, Коржук МС, Долгих ВТ. Способ лечения тяжелой травмы печени с посттравматической коагулопатией. Патент RU 2639422. 2017 Дек 12.
10. Lee HB, Blaurock MD. Blood volume in the rat *J Nucl Med* [Electronic resource]. 1985 Jan [cited 2023 Mar 23];26(1):72-66. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/26/1/72>
11. Долгих ВТ, Коршунов АП, Золотов АН, Коняева ТП, Евпак ЕВ. Устройство для геморрагической гипотензии у мелких лабораторных животных. Патент RU 49442. 2005 Ноябрь 27.
12. Кинзерский АА, Долгих ВТ, Коржук МС. Способ выполнения низкочастотной пьезотромбоэластографии у мелких лабораторных животных. Патент RU 2634567. 2017 Окт 31.
13. Кинзерский АА, Долгих ВТ, Коржук МС. Способ оценки функции тромбоцитов в цельной цитратной крови: Патент RU 2659421. 2018 Июль 2.
14. Кинзерский АА, Петрова ЮА, Коржук МС, Долгих ВТ. Нормальные значения общего, биохимического анализа крови и коагулограммы крыс-самцов линии Wistar. Свидетельство о гос рег базы данных RU 2017620486. 2017 Май 2.
15. Кинзерский АА, Коржук МС, Долгих ВТ. Устройство для моделирования тупой травмы печени у мелких лабораторных животных по механизму «Удар». Патент RU 163861. 2016 Авг 10.
16. Cox JM, Kalns JE. Development and characterization of a rat model of nonpenetrating liver trauma. *Comp Med.* 2010 Jun; 60(3):218-24.
17. Кинзерский АА, Долгих ВТ, Коржук МС, Кинзерская ДА, Зайцева ВЕ. Особенности системы гемостаза крысы линии Wistar, важные для экспериментальной хирургии. *Вестн Эксперим и Клин Хирургии.* 2018;11(2):126-33. doi: 10.18499/2070-478x-2018-11-2-126-133
18. Кинзерский АА, Долгих ВТ, Коржук МС, Кинзерская ДА, Романенко СВ. Влияние гемодилуции in vitro и in vivo на систему гемостаза. *Общ Реаниматология.* 2021;17(4):44-64. doi: 10.15360/1813-9779-2021-4-1-0
19. Wada T, Shiraishi A, Gando S, Yamakawa K, Fujishima S, Saitoh D, Kushimoto S, Ogura H, Abe T, Mayumi T, Sasaki J, Kotani J, Takeyama N, Tsuruta R, Takuma K, Yamashita N, Shiraishi SI, Ikeda H, Shiino Y, Tarui T, Nakada TA, Hifumi T, Okamoto K, Sakamoto Y, Nagiwaru A, Masuno T, Ueyama M, Fujimi S, Umemura Y, Otomo Y. Disseminated intravascular coagulation immediately after trauma predicts a poor prognosis in severely injured patients. *Sci Rep.* 2021 May 26;11(1):11031. doi: 10.1038/s41598-021-90492-0
20. Черноусов АФ, Хоробрых ТВ, Пастухов ДВ. Лапароскопическая обработка травматических повреждений печени у больных с тяжелой сочетанной травмой Вестник хирургической гастроэнтерологии [Электронный ресурс]. 2008 [дата обращения: 2023 Март 23];(1):37-40. http://vidar.ru/Article.asp?fid=VSG_2008_1_37
21. Moore HB, Moore EE. Temporal Changes in Fibrinolysis following Injury. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Mar;46(2):189-98. doi: 10.1055/s-0039-1701016
22. Huebner BR, Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Kelher M R, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. Thrombin stimulates increased plasminogen activator inhibitor-1 release from liver compared to lung endothelium. *J Surg Res.* 2018 May; 225:1-5. doi: 10.1016/j.jss.2017.12.017
23. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB. Management of Trauma-Induced Coagulopathy with Thrombelastography. *Crit Care Clin.* 2017 Jan;33(1):119-134. doi: 10.1016/j.ccc.2016.09.002
24. Kutcher ME, Ferguson AR, Cohen MJ. A principal component analysis of coagulation after trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 May;74(5):1223-9; discussion 1229-30. doi: 10.1097/TA.0b013e31828b7fa1
25. Cohen MJ, Kutcher M, Redick B, Nelson M, Call M, Knudson MM, Schreiber MA, Bulger EM, Muskat P, Alarcon LH, Myers JG, Rahbar MH, Brasel KJ, Phelan HA, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Holcomb JB, Cotton BA, Matijevic N. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Jul;75(1 Suppl 1):S40-47. doi: 10.1097/TA.0b013e31828fa43d
26. Wada T, Shiraishi A, Gando S, Kabata D, Yamakawa K, Fujishima S, Saitoh D, Kushimoto S, Ogura H, Abe T, Mayumi T, Otomo Y. Association of antithrombin with development of trauma-induced disseminated intravascular coagulation and outcomes. *Front Immunol.* 2022 Dec 9;13:1026163. doi: 10.3389/fimmu.2022.1026163
27. Moore HB, Moore EE, Morton AP, Gonzalez E, Fragoso M, Chapma MP, Dzieciatkowska M, Hansen KC, Banerjee A, Sauaia A, CC Silliman. Shock-induced systemic hyperfibrinolysis is attenuated by plasma first resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Dec; 79(6):897-904. doi: 10.1097/TA.0000000000000792
28. Kleinveld DJB, Wirtz MR, Brink van den DP, Maas MAW, Roelofs JJTH, Goslings JC, Hollmann MW, Juffermans NP. Use of a high platelet-to-RBC ratio of 2:1 is more effective in correcting trauma-induced coagulopathy than a ratio of 1:1 in a rat multiple trauma transfusion model. *Intensive Care Med Exp.* 2019 Jul 25;7(Suppl 1):42. doi: 10.1186/s40635-019-0242-5
29. Dyer MR, Hickman DA, Luc N, Haldeman S, Loughran P, Pawlowski C, Gupta AS, Neal MD. Intravenous administration of synthetic platelets (SynthoPlate) in a mouse liver injury model of uncontrolled hemorrhage improves hemostasis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018 Jun; 84(6):917-23. doi: 10.1097/TA.0000000000001893
30. Joseph BC, Miyazawa BY, Esmon CT, Cohen MJ, Drygalski A, Mosnier LO. An engineered activated factor V for the prevention and treatment of acute traumatic coagulopathy and bleeding in mice. *Blood Adv.* 2022 Feb 8;6(3):959-69. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005257
31. Shah NM, Chong SE, Yusoff SM, Mazlan MZ, Johan KB, Azman N, Lim JA, Mohamad SM, Noordin SS, Ghaffar ZA, Hassan MH, Zabidi MA, Rahim NAA. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) in refractory haemorrhage for non-haemophiliacs: an eleven-year single-centre experience. *BMC Hematol.* 2018 Nov 23;18:34. doi: 10.1186/s12878-018-0126-z
32. Peng HT, Nascimento B, Rhind SG, da Luz L, Beckett A. Evaluation of trauma-induced coagulopathy

- in the fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma trial. *Transfusion*. 2021 Jul;61(Suppl 1):S49-S57. doi: 10.1111/trf.16488
33. Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Gonzalez E, Sauaia A. Goal-directed hemostatic resuscitation for trauma induced coagulopathy: maintaining homeostasis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018 Jun;84(6S Suppl 1):S35-S40. doi: 10.1097/TA.0000000000001797
34. Tzeng W-J, Tseng H-Y, Hou T-Y, Chou S-E, Su W-T, Hsu S-Y, Hsieh C-H. From death triad to death tetrad-the addition of a hypotension component to the death triad improves mortality risk stratification in trauma patients: a retrospective cohort study. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov 21;12(11):2885. doi: 10.3390/diagnostics12112885
35. Coleman JR, Moore E E, Samuels JM, Cohen MJ, Silliman CC, Ghasabian A, Chandler J, Butenas S. Whole blood thrombin generation in severely injured patients requiring massive transfusion. *J Am Coll Surg*. 2021 May;232(5):709-16. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.12.058
36. Huebner BR, Moore EE, Moore HB, Stettler GR, Nunns GR, Lawson P, Sauaia A, Kelher M, Banerjee A, Silliman CC. Thrombin provokes degranulation of platelet -granules leading to the release of active plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *Shock*. 2018 Dec;50(6):671-76. doi: 10.1097/SHK.0000000000001089
37. Darlington DN, Wu X, Keese JD, Cap AP. Severe trauma and hemorrhage leads to platelet dysfunction and changes in cyclic nucleotides in the rat. *Shock*. 2020 Apr;53(4):468-75. doi: 10.1097/SHK.0000000000001379
38. Wallen TE, Baucom MR, Hanseman D, Wang Y-WW, Wade CE, Holcomb JB, Pritts TA, Goodman MD. Platelet dysfunction persists after trauma despite balanced blood product resuscitation. *Surgery*. 2023 Mar;173(3):821-29. doi: 10.1016/j.surg.2022.09.017
39. Verni CC, Davila A, Balian S, Sims CA, Diamond SL. Platelet dysfunction during trauma involves diverse signaling pathways and an inhibitory activity in patient-derived plasma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019 Feb;86(2):250-59. doi: 10.1097/TA.0000000000002140
40. Verni CC, Davila A, Sims CA, Diamond SL. D-dimer and fibrin degradation products impair platelet signaling: plasma d-dimer is a predictor and mediator of platelet dysfunction during trauma. *J Appl Lab Med*. 2020 Nov 1;5(6):1253-64. doi: 10.1093/jalm/jfaa047
41. Moore HB, Moore EE, Lawson PJ, Gonzalez E, Fragoso M, Morton AP, Gamboni F, Chapman MP, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. Fibrinolysis shutdown phenotype masks changes in rodent coagulation in tissue injury versus hemorrhagic shock. *Surgery*. 2015 Aug;158(2):386-92. doi: 10.1016/j.surg.2015.04.008
42. Neeki MM, Dong F, Toy J, Vaezazizi R, Powell J, Wong D, Mousselli M, Rabiei M, Jabourian A, Niknafs N, Burgett-Moreno M, Vara R, Kissel S, Luo-Owen X, O'Bosky KR, Ludi D, Sporer K, Pennington T, Lee T, Borger R, Kwong E. Tranexamic acid in civilian trauma care in the California prehospital antifibrinolytic therapy study. *West J Emerg Med*. 2018 Nov; 19(6):977-86. doi: 10.5811/westjem.2018.8.39336
43. Girish A, Hickman DA, Banerjee A, Luc N, Ma Y, Miyazawa K, Sekhon UDS, Sun M, Huang S, Gupta AS. Trauma-targeted delivery of tranexamic acid improves hemostasis and survival in rat liver hemorrhage model. *J Thromb Haemost*. 2019 Oct;17(10):1632-44. doi: 10.1111/jth.14552
44. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, Early-Young BJ, Adams PW, Eastridge BJ, Nirula R, Vercruyse GA, Keeffe T, Joseph B, Alarcon LH, Callaway CW, Zuckerbraun BS, Neal MD, Forsythe RM, Rosengart MR, Billiar TR, Yealy DM, Peitzman AB, Sperry JL. Tranexamic acid during prehospital transport in patients at risk for hemorrhage after injury: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2020 Oct 5;156(1):11-20. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4350
45. Kodali S, Holmes CE, Tipirneni E, Cahill CR, Goodwin AJ, Cushman M. Successful management of refractory bleeding in liver failure with tranexamic acid: Case report and literature review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Apr 26;3(3):424-28. doi: 10.1002/rth2.12203
46. Wu X, Benov A, Darlington DN, Keese JD, Liu B, Cap AP. Effect of tranexamic acid administration on acute traumatic coagulopathy in rats with polytrauma and hemorrhage. *PLoS One*. 2019;14(10): e0223406. doi: 10.1371/journal.pone.0223406
47. Bocci MG, Nardi G, Veronesi G, Rondinelli MB, Palma A, Fiore V, De Candia E, Bianchi M, Maresca M, Barelli R, Tersali A, Dell'Anna AM, De Pascale G, Cutuli SL, Mercurio G, Caricato A, Grieco DL, Antonelli M, Cingolani E. Early coagulation support protocol: a valid approach in real-life management of major trauma patients. Results from two italian centres. *Injury*. 2019 Oct;50(10):1671-77. doi: 10.1016/j.injury.2019.09.032
48. Miyazaki M, Kato M, Tanaka M, Tanaka K, Takao S, Kohjima M, Ito T., Enjoji M, Nakamuta M, Kotoh K, Takayanagi R. Antithrombin III injection via the portal vein suppresses liver damage. *World J Gastroenterol*. 2012 Apr 28; 18(16): 1884-91. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1884
49. Harada N, Okajima K, Kushimoto S, Isobe H, Tanaka K. Antithrombin reduces ischemia/reperfusion injury of rat liver by increasing the hepatic level of prostacyclin. *J Blood*. 1999;93(1):157-64.
50. Ren D, Giri H, Li J, Rezaie AR. The cardioprotective signaling activity of activated protein c in heart failure and ischemic heart diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 10;20(7):1762. doi: 10.3390/ijms20071762

REFERENCES

1. Afifi I, Abayazeed S, El-Menyar A, Abdelrahman H, Peralta R, Al-Thani H. Blunt liver trauma: a descriptive analysis from a level I trauma center. *BMC Surg*. 2018 Jun 19;18(1):42. doi: 10.1186/s12893-018-0369-4
2. Doklestić K, Djukić V, Ivančević N, Gregorić P, Lončar Z, Stefanović B, Jovanović D, Karamarković A. Severe blunt hepatic trauma in polytrauma patient - management and outcome. *Srp Arh Celok Lek*. 2015 Jul-Aug;143(7-8):416-22. doi: 10.2298/sarh1508416d
3. Heuer M, Taeger G, Kaiser GM, Nast-Kolb D, Kuehne CA, Ruchholtz S, Lefering R, Paul A, Lendemann S; Trauma Registry of the DGU. Prognostic factors of liver injury in polytraumatic patients. Results from 895 severe abdominal trauma cases. *J Gastrointest Liver Dis [Electronic resource]*. 2009 Jun [cited 2023 Mar 23];18(2):197-203. Available from: <https://www.jgld.ro/jgld/index.php/jgld/article/view/2009.2.11/1030>
4. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele

- M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. 2019 Mar 27;23(1):98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3
5. Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-Induced Coagulopathy: The Past, Present, and Future. *J Thromb Haemost. J Thromb Haemost*. 2019 Jun;17(6):852-62. doi: 10.1111/jth.14450
6. Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, Neal MD, Hoffman M, Mutch NJ, Schuchl H, Hunt BJ, Sauaia A. Trauma-induced coagulopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Apr 29;7(1):30. doi: 10.1038/s41572-021-002.64-3
7. Wu X, Darlington DN, Cap AP. Procoagulant and fibrinolytic activity after polytrauma in rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016 Feb 15; 310(4):R323-R29. doi: 10.1152/ajpregu.00401.2015
8. Kinzerskii AA, Korzhuk MS, Dolgikh VT, Kinzerskaia DA, Romanenko SV. Model' zakrytoi tupoi tiazheloi travmy pecheni s koagulopatiei u melkikh laboratornykh zhyvotnykh. Patent RU 2674379. 2018 Dek 7. (In Russ.)
9. Kinzerskii AA, Korzhuk MS, Dolgikh VT. Sposob lecheniia tiazheloi travmy pecheni s posttravmaticheskoi koagulopatiei. Patent RU 2639422. 2017 Dek 12 (In Russ.)
10. Lee HB, Blaufox MD. Blood volume in the rat *J Nucl Med [Electronic resource]*. 1985 Jan [cited 2023 Mar 23];26(1):72-66. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/26/1/72>
11. Dolgikh VT, Korshunov AP, Zolotov AN, Koniaeva TP, Evpak EV. Ustroistvo dlia gemorragicheskoi gipotenzii u melkikh laboratornykh zhyvotnykh. Patent RU 49442. 2005 Noiab 27. (In Russ.)
12. Kinzerskii AA, Dolgikh VT, Korzhuk MS. Sposob vypolneniia nizkochastotnoi p'ezotromboelastografii u melkikh laboratornykh zhyvotnykh. Patent RU 2634567. 2017 Okt 31. (In Russ.)
13. Kinzerskii AA, Dolgikh VT, Korzhuk MS. Sposob otsenki funktsii trombotsitov v tsel'noi tsitratnoi krovi: Patent RU 2659421. 2018 Iul' 2. (In Russ.)
14. Kinzerskii AA, Petrova IuA, Korzhuk MS, Dolgikh VT. Normal'nye znacheniiia obshchego, biokhimicheskogo analiza krovi i koagulogrammy krysa-samtsov linii Wistar. Svidetel'stvo o gos reg bazy dannykh RU 2017620486. 2017 Mai 2. (In Russ.)
15. Kinzerskii AA, Korzhuk MS, Dolgikh VT. Ustroistvo dlia modelirovaniia tupoi travmy pecheni u melkikh laboratornykh zhyvotnykh po mekhanizmu «Udar». Patent RU 163861. 2016 Avg 10. (In Russ.)
16. Cox JM, Kalns JE. Development and characterization of a rat model of nonpenetrating liver trauma. *Comp Med*. 2010 Jun; 60(3):218-24.
17. Kinzerskii AA, Dolgikh VT, Korzhuk MS, Kinzerskaia DA, Zaitseva VE. Osobennosti sistemy gemostaza krysa linii Wistar, vazhnye dlia eksperimental'noi khirurgii. *Vestnik Ekspirim i Klin Khirurgii*. 2018;11(2):126-33. doi: 10.18499/2070-478x-2018-11-2-126-133 (In Russ)
18. Kinzerskii AA, Dolgikh VT, Korzhuk MS, Kinzerskaia DA, Romanenko SV. Effect of Hemodilution in vitro and in vivo on the Hemostatic System Obshch Reanimatologiiia. 2021;17(4):44-64. doi: 10.15360/1813-9779-2021-4-1-5 (In Russ)
19. Wada T, Shiraishi A, Gando S, Yamakawa K, Fujishima S, Saitoh D, Kushimoto S, Ogura H, Abe T, Mayumi T, Sasaki J, Kotani J, Takeyama N, Tsuruta R, Takuma K, Yamashita N, Shiraishi SI, Ikeda H, Shiino Y, Tarui T, Nakada TA, Hifumi T, Okamoto K, Sakamoto Y, Hagiwara A, Masuno T, Ueyama M, Fujimi S, Umemura Y, Otomo Y. Disseminated intravascular coagulation immediately after trauma predicts a poor prognosis in severely injured patients. *Sci Rep*. 2021 May 26;11(1):11031. doi: 10.1038/s41598-021-90492-0
20. Chernousov AF, Khorobrykh TV, Pastukhov DV. Laparoskopicheskaia obrabotka travmaticheskikh povrezhdenii pecheni u bol'nykh s tiazheloi sochetannoi travmoi Vestnik khirurgicheskoi gastroenterologii [Elektronnyi resurs]. 2008 [data obrashcheniia: 2023 Mart 23];(1):37-40. http://vidar.ru/Article.asp?fid=VSG_2008_1_37 (In Russ.)
21. Moore HB, Moore EE. Temporal Changes in Fibrinolysis following Injury. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Mar;46(2):189-98. doi: 10.1055/s-0039-1701016
22. Huebner BR, Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, Kelher M R, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. Thrombin stimulates increased plasminogen activator inhibitor-1 release from liver compared to lung endothelium. *J Surg Res*. 2018 May; 225:1-5. doi: 10.1016/j.jss.2017.12.017
23. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB. Management of Trauma-Induced Coagulopathy with Thrombelastography. *Crit Care Clin*. 2017 Jan;33(1):119-134. doi: 10.1016/j.ccc.2016.09.002
24. Kutcher ME, Ferguson AR, Cohen MJ. A principal component analysis of coagulation after trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 May;74(5):1223-9; discussion 1229-30. doi: 10.1097/TA.0b013e31828b7fa1
25. Cohen MJ, Kutcher M, Redick B, Nelson M, Call M, Knudson MM, Schreiber MA, Bulger EM, Muskat P, Alarcon LH, Myers JG, Rahbar MH, Brasel KJ, Phelan HA, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Holcomb JB, Cotton BA, Matijevic N. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Jul;75(1 Suppl 1):S40-47. doi: 10.1097/TA.0b013e31828fa43d
26. Wada T, Shiraishi A, Gando S, Kabata D, Yamakawa K, Fujishima S, Saitoh D, Kushimoto S, Ogura H, Abe T, Mayumi T, Otomo Y. Association of antithrombin with development of trauma-induced disseminated intravascular coagulation and outcomes. *Front Immunol*. 2022 Dec 9;13:1026163. doi: 10.3389/fimmu.2022.1026163
27. Moore HB, Moore EE, Morton AP, Gonzalez E, Fragoso M, Chapma MP, Dzieciatkowska M, Hansen KC, Banerjee A, Sauaia A, CC Silliman. Shock-induced systemic hyperfibrinolysis is attenuated by plasma first resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 Dec; 79(6):897-904. doi: 10.1097/TA.0000000000000792
28. Kleinveld DJB, Wirtz MR, Brink van den DP, Maas MAW, Roelofs JJTH, Goslings JC, Hollmann MW, Juffermans NP. Use of a high platelet-to-RBC ratio of 2:1 is more effective in correcting trauma-induced coagulopathy than a ratio of 1:1 in a rat multiple trauma transfusion model. *Intensive Care Med Exp*. 2019 Jul 25;7(Suppl 1):42. doi: 10.1186/s40635-019-0242-5
29. Dyer MR, Hickman DA, Luc N, Haldeman S, Loughran P, Pawlowski C, Gupta AS, Neal MD. Intravenous administration of synthetic platelets (SynthoPlate) in a mouse liver injury model of

- uncontrolled hemorrhage improves hemostasis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018 Jun; 84(6): 917-23. doi: 10.1097/TA.0000000000001893
30. Joseph BC, Miyazawa BY, Esmon CT, Cohen MJ, Drygalski A, Mosnier LO. An engineered activated factor V for the prevention and treatment of acute traumatic coagulopathy and bleeding in mice. *Blood Adv.* 2022 Feb 8;6(3):959-69. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005257
31. Shah NM, Chong SE, Yusoff SM, Mazlan MZ, Johan KB, Azman N, Lim JA, Mohamad SM, Noordin SS, Ghaffar ZA, Hassan MH, Zabidi MA, Rahim NAA. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) in refractory haemorrhage for non-haemophiliacs: an eleven-year single-centre experience. *BMC Hematol.* 2018 Nov 23;18:34. doi: 10.1186/s12878-018-0126-z
32. Peng HT, Nascimento B, Rhind SG, da Luz L, Beckett A. Evaluation of trauma-induced coagulopathy in the fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma trial. *Transfusion.* 2021 Jul;61(Suppl 1):S49-S57. doi: 10.1111/trf.16488
33. Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Gonzalez E, Sauaia A. Goal-directed hemostatic resuscitation for trauma induced coagulopathy: maintaining homeostasis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018 Jun;84(6S Suppl 1):S35-S40. doi: 10.1097/TA.0000000000001797
34. Tzeng W-J, Tseng H-Y, Hou T-Y, Chou S-E, Su W-T, Hsu S-Y, Hsieh C-H. From death triad to death tetrad-the addition of a hypotension component to the death triad improves mortality risk stratification in trauma patients: a retrospective cohort study. *Diagnostics (Basel).* 2022 Nov 21;12(11):2885. doi: 10.3390/diagnostics12112885
35. Coleman JR, Moore E E, Samuels JM, Cohen MJ, Silliman CC, Ghasabian A, Chandler J, Butenas S. Whole blood thrombin generation in severely injured patients requiring massive transfusion. *J Am Coll Surg.* 2021 May;232(5):709-16. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.12.058
36. Huebner BR, Moore EE, Moore HB, Stettler GR, Nunns GR, Lawson P, Sauaia A, Kelher M, Banerjee A, Silliman CC. Thrombin provokes degradation of platelet -granules leading to the release of active plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *Shock.* 2018 Dec;50(6):671-76. doi: 10.1097/SHK.0000000000001089
37. Darlington DN, Wu X, Keese JD, Cap AP. Severe trauma and hemorrhage leads to platelet dysfunction and changes in cyclic nucleotides in the rat. *Shock.* 2020 Apr;53(4):468-75. doi: 10.1097/SHK.0000000000001379
38. Wallen TE, Baucom MR, Hanseman D, Wang Y-WW, Wade CE, Holcomb JB, Pritts TA, Goodman MD. Platelet dysfunction persists after trauma despite balanced blood product resuscitation. *Surgery.* 2023 Mar;173(3):821-29. doi: 10.1016/j.surg.2022.09.017
39. Verni CC, Davila A, Balian S, Sims CA, Diamond SL. Platelet dysfunction during trauma involves diverse signaling pathways and an inhibitory activity in patient-derived plasma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Feb;86(2):250-59. doi: 10.1097/TA.0000000000002140
40. Verni CC, Davila A, Sims CA, Diamond SL. D-dimer and fibrin degradation products impair platelet signaling: plasma d-dimer is a predictor and mediator of platelet dysfunction during trauma. *J Appl Lab Med.* 2020 Nov 1;5(6):1253-64. doi: 10.1093/jalm/jfaa047
41. Moore HB, Moore EE, Lawson PJ, Gonzalez E, Fragoso M, Morton AP, Gamboni F, Chapman MP, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. Fibrinolysis shutdown phenotype masks changes in rodent coagulation in tissue injury versus hemorrhagic shock. *Surgery.* 2015 Aug;158(2):386-92. doi: 10.1016/j.surg.2015.04.008
42. Neeki MM, Dong F, Toy J, Vaezazizi R, Powell J, Wong D, Mousselli M, Rabiei M, Jabourian A, Niknafs N, Burgett-Moreno M, Vara R, Kissel S, Luo-Owen X, O'Bosky KR, Ludi D, Sporer K, Pennington T, Lee T, Borger R, Kwong E. Tranexamic acid in civilian trauma care in the California prehospital antifibrinolytic therapy study. *West J Emerg Med.* 2018 Nov; 19(6):977-986. doi: 10.5811/westjem.2018.8.39336
43. Girish A, Hickman DA, Banerjee A, Luc N, Ma Y, Miyazawa K, Sekhon UDS, Sun M, Huang S, Gupta AS. Trauma-targeted delivery of tranexamic acid improves hemostasis and survival in rat liver hemorrhage model. *J Thromb Haemost.* 2019 Oct;17(10):1632-44. doi: 10.1111/jth.14552
44. Guyette FX, Brown JB, Zenati MS, Early-Young BJ, Adams PW, Eastridge BJ, Nirula R, Vercruyse GA, Keeffe T, Joseph B, Alarcon LH, Callaway CW, Zuckerbraun BS, Neal MD, Forsythe RM, Rosengart MR, Billiar TR, Yealy DM, Peitzman AB, Sperry JL. Tranexamic acid during prehospital transport in patients at risk for hemorrhage after injury: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2020 Oct 5;156(1):11-20. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4350
45. Kodali S, Holmes CE, Tipirneni E, Cahill CR, Goodwin AJ, Cushman M. Successful management of refractory bleeding in liver failure with tranexamic acid: Case report and literature review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019 Apr 26;3(3):424-28. doi: 10.1002/rth2.12203
46. Wu X, Benov A, Darlington DN, Keese JD, Liu B, Cap AP. Effect of tranexamic acid administration on acute traumatic coagulopathy in rats with polytrauma and hemorrhage. *PLoS One.* 2019; 14(10): e0223406. doi: 10.1371/journal.pone.0223406
47. Bocci MG, Nardi G, Veronesi G, Rondinelli MB, Palma A, Fiore V, De Candia E, Bianchi M, Maresca M, Barelli R, Tersali A, Dell'Anna AM, De Pascale G, Cutuli SL, Mercurio G, Caricato A, Grieco DL, Antonelli M, Cingolani E. Early coagulation support protocol: a valid approach in real-life management of major trauma patients. Results from two Italian centres. *Injury.* 2019 Oct;50(10):1671-77. doi: 10.1016/j.injury.2019.09.032
48. Miyazaki M, Kato M, Tanaka M, Tanaka K, Takao S, Kohjima M, Ito T., Enjoji M, Nakamura M, Kotoh K, Takayanagi R. Antithrombin III injection via the portal vein suppresses liver damage. *World J Gastroenterol.* 2012 Apr 28; 18(16): 1884-91. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1884
49. Harada N, Okajima K, Kushimoto S, Isobe H, Tanaka K. Antithrombin reduces ischemia/reperfusion injury of rat liver by increasing the hepatic level of prostacyclin. *J Blood.* 1999;93(1):157-64.
50. Ren D, Giri H, Li J, Rezaie AR. The cardioprotective signaling activity of activated protein c in heart failure and ischemic heart diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 10;20(7):1762. doi: 10.3390/ijms20071762

Адрес для корреспонденции

644074, Российская Федерация,
г. Омск, проспект Комарова, д.17/3 кв. 96,
тел.: +7-913-151-39-89,
e-mail: kinzerskij@mail.ru,
Кинзерский Александр Анатольевич

Address for correspondence

644074, Russian Federation,
Omsk, Komarova avenue, 17/3, 96,
City Clinical Emergency Hospital No1,
tel.: +7-913-151-39-89,
e-mail: kinzerskij@mail.ru,
Kinzersky Alexander A.

Сведения об авторах

Кинзерский Александр Анатольевич, врач-хирург хирургического отделения БУЗОО «Городская клиническая больница скорой помощи №1», ассистент кафедры госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи ФГБУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ России, г. Омск, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-5749-1873>

Коржук Михаил Сергеевич, д.м.н., профессор, преподаватель кафедры военно-морской хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ России, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-4579-2027>

Долгих Владимир Терентьевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

Соловьева Татьяна Сергеевна, врач-патологоанатом ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Российская Федерация.

<http://orcid.org/0009-0005-2672-276X>

Еселевич Роман Владимирович, к.м.н., майор медицинской службы, начальник онкологического отделения клиники кафедры военно-морской хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

<http://orcid.org/0000-0003-3249-233X>

Балюра Олег Валерьевич, к.м.н., майор медицинской службы, старший преподаватель кафедры военно-морской хирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0001-7826-8056>

Котов Игорь Игнатьевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи ФГБУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ России, г. Омск, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-9712-2391>

Information about the authors

Kinzersky A.A., Surgeon of the Surgical Department of the City Clinical Emergency Hospital No. 1, Assistant of the Department of Hospital Surgery named after A.I. N.S. Makokhi Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia of the Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-5749-1873>

Korzhuik M.S., MD, Professor, Lecturer at the Department of Naval Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after A.I. SM. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Researcher of the Scientific Laboratory of cancer Chemoprevention and Oncopharmacology of the Federal State Budgetary Institution "N.N. N.N. Petrov" of the Ministry of Health of Russia of the Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-4579-2027>

Dolgikh V.T., MD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher of the Research Institute of General Resuscitation named after V.I. V.A. Negovsky FGBNU "Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitology".

<http://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

Solovieva T.S., Pathologist of the Federal State Budgetary Institution of Health "St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences".

<http://orcid.org/0009-0005-2672-276X>

Eselevich R.N., PhD, Major of the Medical Service, Head of the Oncology Department of the Clinic of the Department of Naval Surgery CM. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0003-3249-233X>

Balura O.V., PhD, Major of the Medical Service, Senior Lecturer of the Department of Naval Surgery CM. Kirov" Ministry of Defense of the Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-7826-8056>

Kotov I.I., MD, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery. N.S. Makokhi Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-9712-2391>

Информация о статье

Поступила 3 ноября 2022 г.

Принята в печать 11 декабря 2023 г.

Доступна на сайте 18 декабря 2023 г.

Article history

Arrived: 3 November 2022

Accepted for publication: 11 December 2023

Available online: 18 December 2023